



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"  
SUBDIRECCIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES CON  
SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS  
MANEJADAS CON ANTICOAGULANTES ORALES EN EL  
EMBARAZO, EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE PERINATOLOGÍA**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA  
ARTURO LÓPEZ MONSALVO**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DR. VALENTIN IBARRA CHAVARRÍA**

**DIRECTOR DE TESIS  
DR. JESÚS JORGE BELTRAN MONTOYA**

**ASESOR METODOLÓGICO  
DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ**



**MÉXICO, D.F. INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA AÑO 2009**



**DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

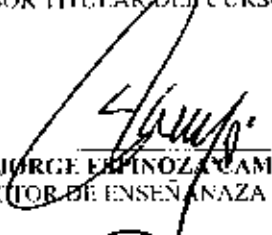
AUTORIZACIÓN DE TESIS

Título:

RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES CON SINDROME  
DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS MANEJADAS  
CON ANTICOAGULANTES ORALES EN EL EMBARAZO.  
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA



DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARRÍA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. JOSÉ JORGE ESPINOZA CAMPOS  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. JESÚS JORGE BELTRÁN MONTOYA  
DIRECTOR DE TESIS



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ  
ASESOR METODOLÓGICO

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	6
INTRODUCCIÓN .....	6
MARCO TEÓRICO .....	7
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	20
PI ANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	20
OBJETIVOS .....	21
JUSTIFICACIÓN .....	22
MATERIAL Y MÉTODOS .....	23
TIPO DE ESTUDIO .....	23
UNIDADES DE INVESTIGACIÓN .....	23
SELECCIÓN Y RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA .....	23
TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	23
LUGAR Y DURACIÓN .....	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	23
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	23
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	23
RECOLECCIÓN DE DATOS .....	23
PROCESAMIENTO DE DATOS .....	24
DEFINICIONES OPERATIVAS .....	24
VARIABLES DE ESTUDIO .....	25
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	28
RESULTADOS .....	28
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	38
DISCUSIÓN .....	38
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	42
CONCLUSIONES .....	42
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	43

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

	Pág.
<b>Tabla 1</b> Criterios para clasificación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.	9
<b>Tabla 2</b> Posibles mecanismos por lo que se presenta la trombosis en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.	11
<b>Tabla 3</b> Clasificación internacional de laboratorio para SAAF	14
<b>Tabla 4</b> Régimen de heparina subcutánea usada en el tratamiento de SAAF durante la gestación.	16
<b>Tabla 5</b> Parámetros de INR para grupos de anticoagulación	19

<b>Tabla 6</b>	Características demográficas	29
<b>Tabla 7.</b>	Antecedentes maternos	30
<b>Tabla 8</b>	Morbilidad asociada al embarazo en pacientes con SAAF.	30
<b>Tabla 9</b>	Resultados de parámetros de laboratorio para SAAF	31
<b>Tabla 10</b>	Dosis e INR promedio y desviación estándar de las pacientes, por grupo esperado de anticoagulación	32
<b>Tabla 11</b>	Indicaciones por la cual se realiza la interrupción del embarazo	32
<b>Tabla 12</b>	Vía de resolución del embarazo	33
<b>Gráfica 1</b>	Tasa de diagnóstico de SAAF primario vs SAAF secundario	34
<b>Gráfica 2</b>	Tasa de complicaciones relacionadas con SAAF y embarazo	34
<b>Gráfica 3</b>	Comparativo de morbilidad asociada a embarazo con SAAF tipo primario y secundario.	35
<b>Gráfica 4</b>	Correlación de títulos de anticardiolipinas IgG medios y altos con preeclampsia severa	36
<b>Gráfica 5</b>	Correlación de títulos de anticardiolipina IgM medios y altos con preeclampsia severa	37
<b>Gráfica 6</b>	Comparativo de tasa de nacimiento y pérdidas entre pacientes con SAAF primario y secundario	37
<b>Gráfica 7</b>	Comparativo de tasas de nacimiento pretérmino y de término en SAAF	37
<b>Gráfica 8</b>	Promedio de peso del recién nacidos de madres con SAAF	38
<b>Gráfica 9</b>	Destino de los recién nacidos hijos de madre con SAAF	38

## **DEDICATORIAS**

A Dios por darme la oportunidad de tener esta experiencia de vida

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional en todo momento

A mis maestros por el empeño que han puesto para que cada día sea un mejor ser humano

A todos mis seres queridos, a mis amigos de la vida, y compañeros de residencia por todo lo que hemos pasado juntos

A las pacientes del Instituto Nacional de Perinatología que son el motivo para que todo esto valga la pena

## RESUMEN EN ESPAÑOL

**Introducción:** El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) asociado al embarazo es causa de morbilidad perinatal. El tratamiento oportuno puede mejorar los resultados materno-fetales.

**Objetivo:** Conocer las características clínicas y resultados perinatales en pacientes con SAAF y embarazo manejadas con acenocumarina.

**Material y métodos:** Estudio transversal, descriptivo, retrospectivo. Se revisaron 34 expedientes completos de pacientes con diagnóstico de SAAF y embarazo que cumplieron los criterios de inclusión de enero de 2000 a Diciembre de 2007, se excluyeron pacientes con expediente incompleto y cuya resolución del embarazo no fue en el Instituto. Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas y demográficas, criterios diagnósticos, dosis de acenocumarina, complicaciones maternas, pérdidas fetales, nacidos vivos y características de recién nacidos.

**Resultados:** Se revisaron 94 expedientes clínicos, 66 cumplieron criterios diagnósticos y de ellos se analizaron 38 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión. Encontramos una frecuencia de SAAF de 1 por cada 560 mujeres embarazadas. La edad promedio fue 30.1  $\pm$  5.49 años; la edad gestacional de ingreso a control prenatal de 12  $\pm$  5.1 semanas de gestación; el antecedente de pérdida gestacional recurrente y óbito fue de 60.5% y 34.2 % respectivamente. La frecuencia de SAAF primario y secundario fue de 65.8% y 34.2%. La morbilidad perinatal fue: nacimiento pretérmino 34.2%, preeclampsia severa 26.3%, abortos 10.5%, trombosis venosa profunda 5.3%. La dosis semanal promedio de acenocumarina fue 12.9  $\pm$  5 mg, el promedio INR 1.72  $\pm$  0.19 en grupo 1 y 2.76  $\pm$  0.45. La vía de interrupción fue cesárea en un 78.9%; legrado uterino instrumentado 7.9%, parto eutócico 7.9%. El 41.2% fueron nacimientos pretérmino y 58.8% de término. El peso promedio de los recién nacidos fue de 2371  $\pm$  766gramos.

**Conclusiones:** La tasa incrementada de pérdida fetal en mujeres embarazadas con SAAF justifica la intervención farmacológica en embarazos subsecuentes. El uso aspirina mas acenocumarina constituye una alternativa para el tratamiento anticoagulante, con resultados perinatales similares a los resultados obtenidos con aspirina y heparina. El presente estudio constituye la primera serie de casos del uso de acenocumarina para el manejo de pacientes con SAAF y embarazo.

## ABSTRACT

**Introduction:** The antiphospholipids antibodies syndrome (APLs) associated to the pregnancy is cause of perinatal morbidity. The opportune treatment can improve the maternal-fetal results.

**Objective:** To know the clinical characteristics and perinatal results in patients with handled APLs and pregnancy with acenocumarin.

**Material and methods:** Cross-sectional, descriptive, retrospective study. 34 complete files of patients with APLs diagnosis were reviewed and pregnancy that the criteria of inclusion of January of 2000 to December of 2007 fulfilled, patients with incomplete file excluded themselves and whose resolution of the pregnancy was not in the Institute. We realised a descriptive analysis of the clinical and demographic characteristics, criteria diagnoses, dose of acenocumarina, new born complications maternal, lost fetal, born alive and characteristic.

**Results:** 94 clinical files were reviewed, 66 fulfilled criteria diagnoses and of them 38 files were analyzed that fulfilled the inclusion criteria. We find a frequency of SAAF of 1 by each 560 pregnant women. The age average was  $30,1 \pm 5.49$  years; the gestacional age of enter prenatal control of  $12 \pm 5,1$  weeks of gestation; the antecedent of gestacional loss appellant and stillbirth was of 60,5% and 34,2% respectively. Frequency of the primary and secondary APLs was of 65,8% and 34,2%. The perinatal morbidity was: birth preterm 34,2%, severe preeclampsia 26,3%, miscarriage 10,5%, deep venous thrombosis 5,3%. The weekly dose average of acenocumarin was  $12,9 \pm 5$  mg. The interruption route was caesarean in 78,9%; uterine evacuation orchestrated 7,9%, normal childbirth 7,9%. The 41,2% were births preterm and 58,8% of term. The weight average of new born was of  $2371 \pm 766$ grams.

**Conclusions:** The increased rate of fetal loss in women embarrassed with APLs justifies the pharmacological intervention in subsequent pregnancies. The acenocumarina use aspirine but constitutes an alternative for the anticoagulating treatment, with perinatal results similar to the results obtained with aspirine and heparin. The present study constitutes the first series of cases of the use of acenocumarin for the handling of patients with APLs and pregnancy.



# CAPÍTULO 1

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es una enfermedad autoinmune definida por la asociación de anticuerpos antifosfolípidos y eventos clínicos específicos. Los criterios de Sapporo establecen los parámetros para poder diagnosticar esta enfermedad.

La asociación que tiene este síndrome con la pérdida gestacional recurrente ha sido documentada desde hace más de 30 años. El espectro de efectos adversos que se encuentran ligados al embarazo abarca múltiples patologías, como la trombosis materna, pérdidas gestacionales, preeclampsia, restricción en el crecimiento intrauterino, nacimientos pretérmino y óbito.

Las pacientes con este diagnóstico, reciben un manejo multidisciplinario estrecho por parte de los servicios de obstetricia y hematología con un protocolo de anticoagulación bien establecido.

De acuerdo con la literatura internacional, el tratamiento de elección para el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos durante el embarazo esta claramente establecido y consiste en la combinación de aspirina a dosis bajas y heparina.

Dadas las características de la población que se maneja en el instituto es difícil poder prescribir este tratamiento, por lo que se ha hecho uso alternativo de la acenocumarina como anticoagulante para el manejo de estas pacientes.

El presente estudio analiza el tratamiento alternativo para anticoagulación en pacientes con diagnóstico de SAAF durante el embarazo con el uso de acenocumarina.

## MARCO TEÓRICO

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) es una enfermedad autoinmune definida por la presencia de criterios clínicos específicos y niveles circulantes de anticuerpos antifosfolípidos. Dado que aproximadamente el 70% de los individuos con SAAF son mujeres, es razonablemente común hacer el diagnóstico en la edad reproductiva.<sup>1</sup>

Dentro de las características clínicas principales se encuentra la trombosis arterial o venosa recurrente, o las complicaciones en el embarazo que incluye la pérdida gestacional recurrente o pérdidas fetales. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos es obligatoria para hacer el diagnóstico.<sup>2</sup>

El SAAF es una causa importante de hipercoagulabilidad y pérdidas en el embarazo.<sup>3</sup> Además causa complicaciones importantes en el embarazo incluyendo trombosis materna, restricción en el crecimiento intrauterino, muertes fetales, preeclampsia, nacimientos pretérmino y la pérdida gestacional recurrente (PGR), que afecta a cerca de 500,000 mujeres en los Estados Unidos por año.<sup>4 5 6</sup> Con una prevalencia de SAAF primario de alrededor del 3-5 % de la población general.<sup>8</sup> Para el caso de prevalencia de SAAF secundario a LES los rangos son mayores siendo esta del 12% al 30%.<sup>7</sup>

El SAAF primario ocurre en pacientes sin otras enfermedades autoinmunes reconocidas y es probablemente la presentación más comúnmente reconocida por el ginecoobstetra. El SAAF secundario se diagnostica cuando las pacientes tienen alguna enfermedad autoinmune subyacente, por ejemplo el lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>1</sup>

No hay un predominio racial definida para el SAAF primario, a pesar de que existe una alta prevalencia de LES en población hispana y afro-americana.<sup>7</sup>

La complicación más común asociada al SAAF es la trombosis venosa o arterial. Del 65% al 70 % de los casos la trombosis es del tipo venosa. Aproximadamente el 2% de todas las pacientes con trombosis venosa tendrán una prueba positiva para anticuerpos antifosfolípidos. El sitio más frecuente de trombosis venosa son las extremidades inferiores aunque el hallazgo de trombosis en sitios poco frecuentes puede hacer sospecha de diagnóstico de SAAF. Se ha encontrado un 25% de recurrencia de trombosis en pacientes con diagnóstico de SAAF que no reciben tratamiento.

Estudios prospectivos indican un 5% a 12% de riesgo para trombosis durante el embarazo o el puerperio en pacientes con SAAF.<sup>1</sup>

La preeclampsia también esta asociada al SAAF. Entre el 11 a 17% de las mujeres con preeclampsia son positivas para SAAF. Esta asociación es más fuerte si el diagnóstico de preeclampsia se establece antes de la semana 34 de gestación.

La restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) también complica el embarazo de mujeres con SAAF, con una ocurrencia que va del 15% al 30% en la mayoría de las series reportadas.

Dado que la preeclampsia, la insuficiencia placentaria y la restricción en el crecimiento intrauterino son factores de riesgo para nacimiento pretérmino, este también se ve asociado al SAAF. <sup>1</sup>

### **Criterios Diagnósticos de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos**

De acuerdo con los Criterios revisados de Sapporo publicados en 1999, para establecer el diagnóstico de SAAF es necesario contar con al menos 1 criterio clínico y 1 criterio de laboratorio:

<b>Criterios</b>	<b>Descripción</b>
<b>Clínicos</b>	<b>Trombosis vascular</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano</li><li>b) Trombosis confirmada por imagen o ultrasonido Doppler, o estudio histopatológico, con excepción de la trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica la trombosis debe estar presente sin una evidencia significativa de inflamación a nivel de las paredes vasculares.</li></ul>
	<b>Morbilidad en el embarazo</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente sanos cercano o con más de 10 semanas de gestación, con una morfología normal documentado por ultrasonido o por observación directa del feto, ó</li><li>b) Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales, antes de la semana 34 de gestación por causa de eclampsia, preeclampsia severa o de insuficiencia placentaria severa, ó,</li><li>c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos de causa inexplicable antes de la semana 10 de gestación, con madre que no tenga alteraciones anatómicas ni hormonales, y cuando han sido excluidas causas cromosómicas paternas o maternas.</li></ul>
<b>Laboratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Anticuerpos anticardiolipina isotipos IgG y/o IgM en sangre, presentes en titulaciones medias o altas(&gt;40GLP), en al menos 2 ocasiones con al menos 6 semanas de diferencia entre los resultados, medidos por</li></ul>

---

prueba de ELISA para  $\beta$ 2 glucoproteína-1 dependiente de anticuerpos anticardiolipina, ó

- b) Anticoagulante lúpico, presente en plasma, en dos ocasiones con al menos 6 semanas de diferencia, detectada de acuerdo con las guías de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia
- c) Incluyendo en los criterios la actualización del consenso de 2006: anti  $\beta$ 2 glucoproteína-1 del isotipo IgG o IgM en sérico o en plasma (con titulaciones mayores a la percentil 99), presentes en 2 o más ocasiones, con al menos 8 semanas de diferencia y medidos con prueba de ELISA, de acuerdo con los procedimientos recomendados.

---

**Tabla 1. Criterios para clasificación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.<sup>8 9</sup>**

Cabe mencionar que Miyakis y cols., (2006) realizaron una actualización de los criterios de Sapporo de 1999 donde se estableció que los Anticuerpos anti  $\beta$ 2GPI isotipos IgG y/o IgM en suero o plasma (con títulos > percentil 99), deberán estar presentes en 2 o más ocasiones, cuando menos con 12 semanas entre cada toma, y que deberán ser medidas por técnica de ELISA.

### **Fisiopatología del Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos**

Se desconoce la causa exacta de porque ocurre la formación de estos anticuerpos.<sup>7</sup> La hipótesis más aceptada del origen del SAAF es que se desencadena por una exposición incidental a un agente infeccioso induciendo SAAF en individuos genéticamente susceptibles.<sup>11</sup>

Dada la asociación que existe entre los anticuerpos antifosfolípidos y los eventos trombóticos periféricos tanto arteriales como venosos, no es sorpresa el encontrar en esto una explicación para las pérdidas fetales que se presentan en el SAAF debido a una trombosis vascular útero placentaria, así como infartos placentarios.

Los anticuerpos antifosfolípidos (notablemente los anti $\beta$ 2 glucoproteína-1 son protrombóticos, esto se encuentra sustentado por las investigaciones realizadas que indican que estos anticuerpos pueden ligar y activar plaquetas a las células endoteliales, inhibir la fibrinólisis y quizá interferir con la vía de la proteína C. Un efecto protrombótico específico en la circulación materno placentaria es sugerido debido a las demostraciones que se presentan al estudiar la interferencia de los anticuerpos antifosfolípidos y la asociación con la anexina V del trofoblasto. Sin embargo aún es debatible si la trombosis es la única explicación de las complicaciones obstétricas en el SAAF. La trombosis en la placenta y la decidua en el SAAF pueden estar ausentes o presentes en un grado aparentemente insuficiente para una pérdida gestacional.

La patogénesis de pérdida gestacional recurrente es distinta, ya que en esta se describen efectos de los anticuerpos antifosfolípidos que actúan en la invasión trofoblástica y la apoptosis, y aquí la producción hormonal del trofoblasto tiene una mayor relevancia. Los anticuerpos anticardiolipinas pueden deteriorar la placentación, esto sustentado por hallazgos de investigaciones sobre tejido placentario por muestras positivas para anticoagulante lúpico, el cual mostró un incremento en la apoptosis placentaria, disminución en la proliferación del trofoblasto veloso y reducción de la invasión trofoblástica extravellosa. La importancia clínica de esto es que se ha demostrado que la heparina atenúa esta apoptosis y facilita la invasión trofoblástica.<sup>8</sup> Diversos estudios de placentas pacientes con SAAF que tuvieron pobres resultados, han mostrado infartos placentarios extensos y datos de trombosis, junto con datos inespecíficos de hipoxia.

Stone y cols realizaron un estudio prospectivo donde analizaron biopsias de placentas de mujeres con diagnóstico de SAAF y lo compararon con 16 biopsias de pacientes control, reportando los siguientes datos: Las biopsias placentarias de las pacientes con SAAF tuvieron más concentraciones de células inflamatorias ( $p=0.0001$ ), y en particular macrófagos ( $p=0.014$ ). Tres de las biopsias mostraron necrosis con presencia de vasos hiperplásicos, una presentó datos de trombosis arterial pero ninguna mostró una vasculopatía severa o aterosclerosis. En aquellos embarazos con pobres resultados, los hallazgos placentarios, correlacionaron con los datos clínicos.<sup>10</sup>

En el siguiente cuadro se mencionan algunos de los posibles mecanismos por los que los anticuerpos antifosfolípidos inducen trombosis<sup>11</sup>:

---

#### **A) Interacción de anticuerpos antifosfolípido con células endoteliales:**

- Daño de las células endoteliales o activación (incremento en la expresión de moléculas de adhesión)
- Coexistencia de anticuerpos anti-endotelio
- Inducción de adhesión de monocitos por anticuerpos antifosfolípidos a las células endoteliales.
- Incremento en la expresión de factores titulares

---

#### **B) Interacción de anticuerpos antifosfolípidos con plaquetas:**

- Activación plaquetaria
- Estimulación de producción de tromboxanos

#### **C) Interacción de anticuerpos antifosfolípidos con el sistema de coagulación:**

- 
- Inhibición de la activación de la proteína C por las vías del complejo trombomodulina-trombina
  - Inhibición de la activación de la proteína C por la vía de cofactor de proteína S
  - Interacción entre los anticuerpos antifosfolípidos y los sustratos activados de proteína C como factores Va y VIIIa
  - Interacción entre los anticuerpos antifosfolípidos y la anexina V

#### **D) Activación del complemento**

---

**Tabla 2. Posibles mecanismos por lo que se presenta la trombosis en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.**

#### **Serología del Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.**

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos varía de acuerdo a la población estudiada y a los criterios utilizados para valorar los anticuerpos. La prevalencia de anticuerpos anticardiolipina varía entre 4.6 y 50.7% con un promedio de 15.5%.

La prevalencia de anticoagulante lúpico varía entre 0 y 14% con un promedio de 8.3%. Sin embargo en pacientes con pérdida gestacional del primer trimestre la prevalencia ha sido reportada tan alta como 30%.<sup>2</sup>

Los anticuerpos anticardiolipinas son positivos en cerca del 80% de pacientes con SAAF, el Anticoagulante lúpico es positivo cerca del 20% y la positividad de ambos en casi un 60% de los casos.<sup>2</sup> En general los ACA's se presentan 5 veces más en pacientes que tiene SAAF secundario a LES.<sup>6</sup>

Es importante que ambas pruebas sean realizadas en pacientes con sospecha clínica de SAAF ya que entre el 1 y el 5% de individuos sanos se ha encontrado anticuerpos antifosfolípidos.<sup>7</sup> A pesar de que la prueba para ACA's es sensible, los ACA's pueden estar positivos en una gran variedad de trastornos incluyendo enfermedades del tejido conectivo, infecciones como sífilis, fiebre Q, micoplasma, adenovirus, varicela, rubéola, parotiditis, malaria, enfermedad de Lyme y sida; algunos medicamentos también pueden ocasionar falsos positivos para ACA's como son el uso de fenitoina, pirimetamina, quinidina, quinina, interferones y cocaína.<sup>7</sup> Sin embargo, en estas condiciones, la presencia predominante del isotipo IgM presente en titulaciones bajas, generalmente no está asociada con problemas trombóticos.

Los ACA's han mostrado ser factor de riesgo para la trombosis venosa profunda, y la trombosis venosa recurrente. El valor predictivo para trombosis y morbilidad en el embarazo en la población general aun esta por definirse.

El uso de mediciones semicuantitativas (positividad baja, media o alta) han mostrado ser adecuadas en la mayoría de las ajustes clínicos y son sujetos a menos errores. El uso de los *kits* de ELISA para anticuerpos anticardiolipina ofrecen una mejor reproductibilidad sin embargo los calibradores derivados de anticuerpos monoclonales HCAL y EY2C9 han sido creados como un esfuerzo para lograr optimizar la estandarización en la medición de ACA's. <sup>2</sup> La especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo para ACA's es de 54%, 87%, 35%.<sup>7</sup>

Las observaciones de que muchos anticuerpos anticardiolipinas están dirigidos a un epitope de las  $\beta$ 2GP1 han hecho que se desarrolle anticuerpos anti- $\beta$ 2GP1 por inmunoensayo. Los anti- $\beta$ 2GP1 están fuertemente asociados con trombosis y otras manifestaciones del SAAF. Inicialmente los estudios clínicos de la anti  $\beta$ 2GP1 por ELISA sugieren una positividad más cercana a las manifestaciones clínicas cuando nada mas se cuenta con ACAS positivos. Por ELISA. Incluso se ha identificado un pequeño número de pacientes que muestra manifestaciones clínicas de SAAF son resultados convencionales negativos para ACA's. <sup>2</sup>

Se ha reportado que la presencia de IgG anti  $\beta$ 2GP1 en asociación con SAAF es estadísticamente significativa ( $p=0.005$ ) mostrando una alta especificidad (98%), un alto valor predictivo positivo (87.5%), pero una baja sensibilidad (54%).<sup>7</sup>

El anticoagulante lúpico (AcL) esta definido como un ensayo de coagulación en el cual los tiempos de coagulación están prolongados. Se necesita un número de características para demostrar tiempos de coagulación prolongados por fosfolípidos, evidencia de la inhibición por estudios mixtos, evidencia de dependencia de fosfolípidos y exclusión de la inhibición de cualquier factor de coagulación. Ambas pruebas tanto la activación del tiempo parcial de tromboplastina y el tiempo del veneno de Russell activado son convenientes para la prueba de anticoagulante lúpico. Sin embargo a pacientes que están recibiendo anticoagulantes orales, la detección exacta de AcL puede no ser posible. En estos casos la medición de AcL puede ser pospuesta hasta que se deje de utilizar la anticoagulación. <sup>2</sup>

Para cubrir con los criterios de clasificación con la presencia de ACA's o AcL estos deben ser detectados en al menos 2 ocasiones con entre 8 a 12 semanas de diferencia. La persistencia de pruebas positivas deben demostrar que no son producidas por otras causas. En general en AcL es más específico que los ACA's, sin embargo en menos sensible.

En general existe una alta concordancia entre el AcL y los ACA's, pero estos anticuerpos no son idénticos. Un meta-análisis mostró que el riesgo de trombosis venosa en Lupus eritematoso sistémico (LES) mostrando AcL positivo tenia 6 veces más riesgo de presentar un evento trombótico que un paciente que tuviera el AcL negativo.

Por otro lado pacientes con ACA's tienen 2 veces más riesgo de tener un evento trombótico comparado con pacientes sin ACA's, y como conclusión el AcL es un predictor más específico para evento trombótico que los ACA's.<sup>2</sup>

El diagnóstico por laboratorio del SAAF está basado en la detección de anticuerpos antifosfolípidos utilizando pruebas de coagulación o pruebas inmunológicas. La carencia de pruebas o métodos estandarizados o materiales de referencia hacen que el diagnóstico de SAAF sea complicado. El consenso internacional recientemente introdujo la clasificación de laboratorio haciendo la distinción entre los criterios siguientes:<sup>12</sup>

---

**Categoría I** cuando más de una prueba es positiva (esto debido a que la probabilidad de un falso positivo es superada por varias pruebas positivas que sugieren el diagnóstico con verdaderos positivos)

**Categoría II** cuando una sola prueba es positiva (AcL, ACA's, antiβ2GP1) donde el diagnóstico se debe de considerar con cautela ya que se pueden detectar anticuerpos que no son autoanticuerpos patogénicos.

### **Tabla 3. Clasificación internacional de laboratorio para SAAF**

Recientemente se ha encontrado mediante un meta-análisis la relación entre los diferentes anticuerpos antifosfolípidos (Anticoagulante lúpico [AcL], anticuerpos anticardiolipinas [ACA's], y anticuerpos antiβ2 glucoproteína-1 [Antiβ2G-1]) con las pérdidas gestacionales recurrentes en mujeres que no sabían tener esta enfermedad autoinmune.

El AcL mostró la mayor asociación con las pérdidas gestacionales recurrentes antes de la semana 24 de gestación con un OR de 7.79, IC 95% (2.30-26.45). Los datos fueron insuficientes para analizar la asociación de AcL con pérdidas más tempranas del embarazo (<13 semanas de gestación). Para los ACA's con isotipos IgG e IgM, la relación con las pérdidas gestacionales recurrentes mostraron una asociación en menores de 24 semanas de gestación de OR 3.57, IC 95% (2.26-5.65 y OR de 5.61, IC 95%, 1.26-25.03 respectivamente. El isotipo IgG de ACA's mostró también una asociación con las pérdidas recurrentes menores de 13 SDG con un OR de 3.56, IC 95%, 1.48-8.59. Por el contrario para el caso de β2GP-1 falló para mostrar una relación similar con cualquier forma de aborto recurrente.<sup>13</sup>



## TRATAMIENTO

### Tratamiento del síndrome de anticuerpos antifosfolípido

En general es aceptado que uno no debe de hacer pruebas de detección en pacientes sanas o que no presenten historia clínica sugestiva de SAAF, (dada la prevalencia del 3 al 5%) y la presencia de bajas titulaciones de antifosfolípidos en la población general así como la ausencia de consecuencias con respecto al tratamiento farmacológico.<sup>8</sup>

Existen 4 estudios reportados que evalúan con muestra séricas de mujeres embarazadas en población general, todos reportando tasas de recién nacidos vivos sin diagnóstico de SAAF en rangos de 90-98%, comparado con pacientes con diagnóstico de SAAF que tienen tasas de 62-84%, por lo que el uso de medicamentos no se ha logrado justificar en población sin riesgo.<sup>8</sup>

Las metas del tratamiento del SAAF durante el embarazo consisten en intervenir en los resultados tanto maternos y fetales mediante la reducción de reducción de riesgo para pérdidas, preeclampsia, insuficiencia placentaria y parto pretérmino o eliminar el riesgo materno de trombosis. <sup>1</sup> **¡Error! Marcador no definido.**

El tratamiento en mujeres con SAAF sin evento trombótico es controversial. En un reciente meta-análisis se sugiere que mujeres con pérdida gestacional recurrente como criterio clínico, el uso de heparina profiláctica asociado a dosis bajas de aspirina pueden reducir las pérdidas fetales en hasta un 50%. <sup>1</sup>

### Corticoesteroides

Los corticoesteroides son utilizados ampliamente para prevenir las complicaciones relacionadas con los anticuerpos antifosfolípidos sin embargo el uso de estos antiinflamatorios ha sido abandonada a partir de las publicaciones de Laskin y colaboradores, debido a que en este estudio mostró que las pacientes con SAAF tenían un incremento en la morbilidad materna, y como conclusión los medicamentos corticoesteroides debían ser reservados para mujeres con anticuerpos antifosfolípidos complicadas con trombocitopenia o con Lupus eritematoso sistémico asociado. Las pacientes manejadas con corticoesteroides deberán ser monitorizadas debido a que la probabilidad de desarrollar complicaciones como diabetes gestacional o hipertensión.<sup>12 14</sup>

Es probable que cualquier beneficio pequeño que se pueda documentar con el uso de esteroides, se anule por el aumento de los resultados adversos neonatales y maternos que conlleva su uso, incluso con dosis tan bajas como de prednisona a 10mg/día. Así pues la prednisona parece no jugar ningún papel en el tratamiento o prevención de PGR asociada a SAAF. Sin embargo, cuando existen otras indicaciones como el LES activo, se deben sopesar los beneficios potenciales con los daños potenciales. **¡Error! Marcador no definido.**

### Terapias combinadas

Las dosis bajas de aspirina combinadas con heparina son los medicamentos de elección y más ampliamente aceptados para el manejo de SAAF obstétrico. **¡Error! Marcador no definido.** Sin embargo el régimen óptimo aun esta en debate.<sup>12</sup>

<b>Régimen profiláctico</b>
Recomendado en mujeres sin historia de eventos trombóticos, con diagnostico de aborto recurrente o muertes fetales o resolución pretérmino del embarazo por causas de preeclampsia severa o insuficiencia placentaria.
<b>Heparina Estándar</b> 7500-10,000 U cada 12 horas en el primer trimestre, 10,000U cada 12 horas en el segundo y tercer trimestre.
<b>Heparina de bajo peso molecular</b> Enoxaparina 40mg diarios o Deltaparina 5000U diarias o Enoxaparina 30mg cada 12 horas, o deltaparina 5000U cada 12 horas.
<b>Régimen de anticoagulación</b>
Recomendado en mujeres con historia de eventos trombóticos.
<b>Heparina Estándar</b> Administración cada 8 a 12 horas de acuerdo con el intervalo medio de heparina para lograr estar en rangos terapéuticos.
<b>Heparina de bajo peso molecular</b> Dosis ajustada a razón de 1 mg/Kg peso. cada 12 horas, o deltaparina 200U/Kg de peso. cada 12 horas  Dosis intermedia Enoxaparina 40mg diarios o deltaparina 5000U diarias hasta la semana 16 y cada 12 horas posterior a la semana 16 de gestación y hasta 24 horas antes de la interrupción del embarazo.

#### **Tabla 4. Régimen de heparina subcutánea usada en el tratamiento de SAAF durante la gestación.**

Los resultados principales publicados en la revisión sistemática COCHRANE **¡Error! Marcador no definido.** fue que la combinación de la heparina no fraccionada y aspirina redujeron la pérdida de embarazos en un 54%. Sin embargo este resultado se basa solo en 2 ensayos pequeños, y uno de ellos con sesgos. Hay indicios de que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) también tiene un efecto benéfico; sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo y se mantiene la incertidumbre. Así también tenemos que el riesgo de pérdida de embarazo o nacimientos pretérmino se reduce en un 35% en aquellas mujeres tratadas con cualquier forma de heparina combinada con aspirina. El efecto de HBPM sobre el RCIU se desconoce porque los estudios analizados no arrojaron datos al respecto sin embargo con uso de heparina no fraccionada con aspirina la pérdida de embarazos y RCIU se redujo en un 43%. **¡Error! Marcador no definido.**

Las potenciales complicaciones del manejo con heparina durante la gestación incluyen hemorragia, osteoporosis con fractura, trombocitopenia inducida por heparina. Afortunadamente la tasa reportada de osteoporosis asociada a fractura es baja, así como la presencia de trombocitopenia inducida por heparina afortunadamente es infrecuente en mujeres embarazadas. **¡Error! Marcador no definido.**

Dadas las complicaciones potenciales con el SAAF y el tratamiento los objetivos de un adecuado control prenatal es identificar oportunamente datos sugestivos de preeclampsia, evaluaciones periódicas mediante el ultrasonido obstétrico para seguimiento de curva de crecimiento fetal, y medición de líquido amniótico, y ya en embarazos de más de 32 semanas de gestación vigilancia fetal con monitoreo, o antes si hay sospecha de insuficiencia placentaria, la sugerencia en relación al seguimiento por consulta de las pacientes es cada 2 semanas hasta la mitad del embarazo y luego semanal hasta la resolución. **¡Error! Marcador no definido.**

#### **Manejo de pacientes con SAAF y acenocumarina**

Los antagonistas de vitamina K producen su efecto anticoagulante interfiriendo sobre la interconversión cíclica de la vitamina K y el epóxido (Epóxido de vitamina K) que a su vez modula la  $\gamma$ -carboxilación de los residuos de glutamato en las regiones terminales N de las proteínas K-dependientes.

Los factores de la cascada de coagulación K-dependientes son el II, VII, IX, y X, y estos requieren de la  $\gamma$ -carboxilación para su actividad procoagulante, y el tratamiento con antagonistas de vitamina K resulta en una producción a nivel

hepático de proteínas carboxiladas y decarboxiladas con una reducción de la actividad coagulante.<sup>15</sup>

La warfarina y otros cumarínicos son derivados que actúan como antagonistas de la vitamina K.<sup>16 15</sup> La acenocumarina es un anticoagulante oral que cruza la placenta causando defectos al nacimiento (embriopatía por acenocumarina<sup>17</sup>), la cual es caracterizada por la presencia de hipoplasia nasal, puente nasal deprimido, moderada hipoplasia ungüéal, dedos cortos, y desplazamiento de epífisis no calcificadas.<sup>18</sup>

Los anticoagulantes cumarínicos durante el embarazo están indicados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades trombóticas y la prevención de embolismo sistémico en pacientes con problemas valvulares cardíacos.<sup>20</sup> La exposición fetal a cumarínicos durante el primer trimestre en especial entre la semana 6 y la 9 de gestación son la etapa más crítica de afección al feto. Además se ha documentado que la exposición en cualquier momento del embarazo puede resultar en daño al sistema nervioso central fetal.<sup>17</sup>

En libros de farmacología se pueden encontrar referencias de tasas de riesgo para defectos al nacimiento por cumarínicos usados en el primer trimestre del embarazo, que van de entre el 15 al 30%, sin embargo estudios recientes solo reportan máximo un 5%. La ventana teratogénica, como ya se menciono es entre la semana 6 a la 9 de gestación, y se considera seguro su uso 4 semanas después de esta ventana. Los estudios recientes no han demostrado riesgos particulares para el uso de acenocumarina si esta se utiliza en el intervalo de las semanas 12 a 14 de gestación y hasta el término de la gestación.<sup>16 19 20</sup>

La monitorización de la intensidad de la anticoagulación se hace con la medición de protrombina. La protrombina responde a la reducción de 3 o 4 procoagulantes K-dependientes (II, VII, X) que son reducidos de manera proporcional a la vida media de los antagonistas de vitamina K. Dado que la monitorización del tratamiento con acenocumarina no esta estandarizado cuando este resultado se expresa en segundos, se toma en cuenta la relación del valor del TP de plasma del paciente comparado con el valor del plasma de un paciente sano (control).

En pacientes que se utiliza antagonistas de la vitamina K durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, las pruebas de laboratorio ideales par valorar el sistema de coagulación es mediante la revisión del INR.<sup>20</sup>

El rango óptimo de INR no es el mismo para todas las indicaciones, y depende de las características de cada paciente.

Pacientes que tienen titulaciones medias o altas de ACA's, AcL positivo o  $\beta$ 2GPI, tienen un riesgo aumentado de trombosis. La evidencia de estudios observacionales antiguos sugieren que los resultados clínicos son mejores cuando los rangos terapéuticos se encuentran en rangos de 2.5 a 3.5 de INR, mejor que cuando son entre 2.0 y 3.0<sup>15</sup>

## Protocolo de manejo de pacientes con SAAF y Embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología<sup>21</sup>

Pacientes con SAAF moderado, sin trombosis y con embarazo menor de 12 semanas de gestación, el manejo farmacológico consiste en administración de ácido acetilsalicílico (ASA) 81mg al día vía oral, y anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a razón de 1mg/kg peso real cada 12 horas. Otra alternativa es la administración de heparina estándar (HE) a razón de 5,000 unidades cada 12 horas.

Mujeres con SAAF y embarazo entre la semana 12 de gestación y hasta la semana 37 del embarazo, para el caso de paciente con SAAF primario con antecedente de trombosis y/o pérdida gestacional recurrente el manejo será ASA 81mg VO diarios, y esquema de anticoagulación que alcance y mantenga un INR para grupo 1

Si la paciente tiene diagnóstico de SAAF moderado, secundario, con antecedente de trombosis o pérdida gestacional recurrente el manejo será ASA 81mg VO diarios, y esquema de anticoagulación que alcance y mantenga un INR para grupo 2

Para el caso de SAAF severo primario o secundario, embarazada, con dos o más antecedentes de trombosis y/o pérdida gestacional recurrente, el manejo consiste en ASA 81 mg VO, diarios y anticoagulación hasta alcanzar y mantener un INR para grupo 3.

Según la indicación para el empleo de anticoagulantes orales, se usará el nivel de anticoagulación diferente denominado INR que se señala a continuación:

Grupo de anticoagulación	Índice de anticoagulación (INR)
1	1.5-1.9
2	2.0-2.5
3	2.5-3.5

**Tabla 5. Parámetros de INR para grupos de anticoagulación**

Para el inicio de la anticoagulación con acenocumarina se debe de seguir el siguiente protocolo:

1. Día 0 se determina el TP basal y se indica una dosis inicial de 4mg de acenocumarina

2. Día 1 se administran 4mg de acenocumarina y no se modifican las dosis de HBPM o HE a menos que haya cambios clínicos.
3. Día 2 se administran 2mg de acenocumarina y no se modifican dosis de heparina.
4. Día 3 se registra el TP de control a las 08:00hr, y se ajusta la dosis de acenocumarina en base al criterio de grupo de anticoagulación: Si el INR está dentro de los valores deseados se repite la dosis del día previo, y se suspende la heparina. Si el TP muestra un INR menor del deseado, se incrementa la dosis del día previo de acenocumarina 1 mg, y se debe mantener el manejo con heparina. Si el INR deseado esta por arriba del valor deseado se reduce la dosis de acenocumarina 1 mg menos que el día previo.
5. Día 4 se administra la misma dosis que el día 3 y el día 5, a las 08:00 se efectúa el control de TP y se vuelve a reajustar las dosis con la medición de TP, de acuerdo con las indicaciones de ajuste previamente mencionados.

Al lograr el INR deseado se ajusta la dosis semanal entre 7 a 11 mg semanales de acenocumarina.

El monitoreo de la paciente debe de hacerse por el servicio de hematología tanto con vigilancia clínica como con determinación de TP y TTP cada 4 semanas.

En la mayoría de las pacientes el cambio de acenocumarina a HBPM se hace de manera ambulatoria, suspendiendo la acenocumarina al cumplir las 37 SDG del embarazo e iniciar el manejo nuevamente con HBPM a razón de 1 mg/kg cada 12 horas o heparina no fraccionada a razón de 5,000 UI cada 8 horas.

En pacientes que requieran alguna intervención quirúrgica antes del cambio de acenocumarina a heparina se corrige el efecto anticoagulante con la administración de 25 a 50mg IV en mínimo 30 minutos y máximo 4 horas, con toma de tiempos de coagulación de control después de su aplicación.

## **CAPÍTULO 2**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se sabe la morbilidad asociada al embarazo en mujeres que tiene el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en el embarazo por lo que la relevancia de establecer un tratamiento oportuno es fundamental para obtener mejores resultados perinatales.

Dadas las características de la población obstétrica atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología y la morbilidad obstétrica asociada al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, se tiene bien definido el protocolo de manejo con heparina y anticoagulantes orales en específico, la acenocumarina. Sin embargo desconocemos los resultados perinatales de dicho tratamiento por lo que nos planteamos el siguiente problema:

**¿Cuáles son los resultados perinatales en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos manejadas con anticoagulantes orales en el embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología?**

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Conocer los resultados perinatales en pacientes con SAAF manejadas con acenocumarina.

### **Objetivos particulares**

- Conocer las características clínicas, antecedentes de importancia para el SAAF.
- Reportar la dosis promedio de acenocumarina utilizada en pacientes con SAAF.
- Conocer la indicación y vía de resolución del embarazo así como las edades gestacionales a las que se resolvió el embarazo.
- Conocer la tasa de recién nacidos obtenidas, así como su peso y destino.
- Conocer la morbilidad obstétrica asociada al SAAF durante la gestación



## **JUSTIFICACIÓN**

Las pacientes embarazadas con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos tienen mayor riesgo de presentar eventos trombóticos que la población general.

Dentro de la morbilidad obstétrica asociada al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se encuentra la preeclampsia, la restricción en el crecimiento intrauterino, los nacimientos pretérmino y la pérdida gestacional recurrente.

Las pacientes con pérdidas de 2° o 3° trimestre con SAAF, reportan tasas de hasta 90% de presentar nuevamente una pérdida fetal si no recibe tratamiento.

El tratamiento recomendado y aceptado a nivel internacional consiste en la administración de dosis bajas de aspirina y heparina.

En el Instituto Nacional de Perinatología se tiene bien definido el protocolo de manejo de pacientes con éste síndrome y anticoagulación oral con acenocumarina para manejo durante la gestación. Sin embargo no existen reportes en la literatura con el manejo propuesto por lo que se justifica la realización del presente trabajo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio transversal, retrospectivo y descriptivo

### **UNIDADES DE INVESTIGACIÓN**

**UNIVERSO:** pacientes con SAAF atendidas en el INPER

**UNIDADES DE OBSERVACION:** Pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

### **SELECCIÓN Y RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA**

Se analizaron los expedientes completos de pacientes con diagnóstico de SAAF de enero de 2000 a Diciembre de 2007

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

38 expedientes completos

### **LUGAR Y DURACIÓN**

Se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" en el departamento de Archivo clínico y archivo muerto de los meses de Enero a Mayo de 2008.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes embarazadas con diagnóstico de SAAF por criterios de Sapporo con expediente completo.
2. Pacientes tratadas con acenocumarina durante la gestación
3. Pacientes cuya resolución del embarazo se llevo a cabo en el INPerIER

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes con expediente incompleto
2. Pacientes cuya resolución del embarazo no fue en el INPerIER

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Pacientes que no cumplieron con los criterios diagnósticos de SAAF

### **RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se realizó en una base de datos electrónica en el programa Excel 2003 de la paquetería Office para Windows

## PROCESAMIENTO DE DATOS

Se realizó el análisis de la base de datos electrónica mediante los programas SPSS V.15 para Windows, y con Excel 2003.

## DEFINICIONES OPERATIVAS

**Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF):** Enfermedad autoinmune cuyo diagnóstico se establece cumpliendo con al menos 1 criterio clínico y uno de laboratorio de acuerdo con los criterios de Sapporo. Puede subdividirse en primario, cuando no se tiene documentada ninguna otra enfermedad autoinmune asociada, y secundario cuando sí se tiene documentada (ejemplo: Lupus eritematoso sistémico)

**Nacimiento pretérmino:** Resolución del embarazo con menos de 37 semanas de gestación

**Nacimiento de término:** Resolución del embarazo entre la semana 37 y la 41 de gestación.

**Pérdida fetal temprana:** También conocido como óbito temprano comprende la muerte fetal que ocurre después de la semana 20 y antes de la semana 28 de gestación.

**Pérdida fetal tardía:** También conocido como óbito tardío y comprende la muerte fetal que ocurre después de la semana 28 de la gestación.

**Óbito:** Se considera toda muerte intrauterina que ocurre después de la semana 20 de gestación y/ o con fetos igual o mayores de 500gramos de peso.

**Preeclampsia leve:** Diagnóstico que se establece en mujeres embarazadas o puerperio con la presencia de cifras tensionales entre 140/90 mmHg y menos de 160/110 mmHg; con proteinuria significativa (más de 300mg o menos de 2gr de proteínas en orina), después de las 20 semanas de gestación.

**Preeclampsia Severa:** Diagnóstico que se establece en mujeres embarazadas o puerperio, con la presencia de cifras mayores o iguales a 160/110 mmHg, con proteinuria de más de 2 gr, en embarazos de más de 20 semanas de gestación.

**Hipertensión gestacional:** Diagnóstico que se establece en mujeres con embarazo y presencia de cifras tensionales iguales o mayores a 140/90 mmHg, sin proteinuria, en embarazos de más de 20 semanas de gestación.

**Lupus eritematoso sistémico:** (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, cuyo diagnóstico se establece cumpliendo con al menos con 4 de los 11 criterios diagnósticos publicados por el *American College of Rheumatology*.

## **VARIABLES DE ESTUDIO**

### **Índice de masa corporal (IMC)**

Definición: índice de masa corporal obtenida con la fórmula de peso/talla<sup>2</sup>

Tipo de variable: continua

Medición: peso en Kg/ talla en m<sup>2</sup>

### **Número de gestaciones**

Definición: Número de embarazos documentados por prueba de embarazo o ultrasonido.

Tipo de variable: ordinal

Medición: 1= un embarazo, 2= dos embarazos, 3...

### **Número de partos**

Definición: Número de embarazos cuya resolución fué por vía vaginal con más de 20 semanas de gestación o productos mayores de 499gr

Tipo de variable: ordinal

Medición: 1= un parto, 2= dos partos, 3...

### **Número de cesáreas**

Definición: Número de embarazos cuya resolución fué por vía abdominal después de la semana 27 de gestación

Tipo de variable: ordinal

Medición: 1= una cesárea, 2= dos cesáreas, 3...

### **Número de abortos**

Definición: Número de embarazos documentados con prueba de embarazo en sangre u orina y/o ultrasonido y cuya resolución fué antes de las 20 semanas de gestación o con un producto de la gestación con un peso menor de 500 gramos.

Tipo de variable: ordinal

Medición: 1= un aborto, 2= dos abortos, 3...

### **Pérdida gestacional recurrente (PGR)**

Definición: Se define como la pérdida de dos o más gestaciones consecutivas. Se engloba en este rubro además del aborto recurrente a las pérdidas

gestacionales como embarazo ectópico, embarazo molar, y muertes fetales. Se excluyen abortos inducidos.

Tipo variable: nominal dicotómica

Medición: SI= presente, NO= ausente

### **Antecedente de eventos trombóticos**

Definición: De acuerdo con los criterios de Sapporo para trombosis vascular se considera uno o mas episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano, o trombosis confirmada por imagen, ultrasonido doppler o estudio histopatológico.

Tipo de variable: nominal dicotómica

Medición: SI= presente, NO= ausente

### **Edad gestacional de resolución**

Definición: Es la edad gestacional determinada por el primer día de la fecha de última menstruación o por ultrasonido transpolado al momento de la resolución del embarazo, y expresado en semanas y días completos.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Medición: expresado en semanas y días completos de gestación

### **Peso del recién nacido**

Definición: Peso del recién nacido expresado en gramos.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Medición: expresada en gramos

### **Valoración de Apgar**

Definición: Valoración simple, rápida y estandarizada que resume el estado de salud del recién nacido, inmediatamente después del nacimiento.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Medición: Puntuación expresada en números que van del 1-10

### **Capurro**

Definición: Método postnatal para la determinación de edad gestación de acuerdo con 5 datos somáticos bien establecidos.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Medición: Expresado en semanas y días enteros.

## **Destino**

Definición: Servicio del departamento de neonatología al cual es enviado el recién nacido de acuerdo a su estado de salud

Tipo de variable: Nominal

Medición: alojamiento conjunto (A.C), cunero de transición (cunero), unidad de cuidados intermedios del recién nacido (UCIREN), y unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

## **Complicaciones médicas durante el embarazo**

Definición: Enfermedades concomitantes que se presentan durante la gestación.

Tipo de variable: Nominal

Medición: preeclampsia leve, preeclampsia severa, hipertensión gestacional, restricción en el crecimiento intrauterino, lupus eritematoso sistémico, etc.

## **Vía de resolución**

Definición: Método por el cual se extrae el producto de la concepción

Tipo de variable: Nominal

Medición: parto, parto instrumentado, cesárea, histerotomía, legrado uterino, salpingectomía.

## **Indicación de la resolución**

Definición: Situación clínica particular que motiva la resolución del embarazo

Tipo de variable: Nominal

Medición: preeclampsia severa, restricción en el crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal, ruptura prematura de membranas, interrupción electiva del embarazo, etc.

## **Dosis promedio de acenocumarina**

Definición: Cantidad promedio de medicamento tipo acenocumarina que fue utilizado semanalmente durante la gestación.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Medición: Expresado en miligramos.

## CAPÍTULO 3

### RESULTADOS

#### Datos generales y epidemiológicos encontrados en la población estudiada

La información por parte del Departamento de Estadística del Instituto, por hojas de egreso hospitalario se tienen documentado 99 expedientes clínicos con diagnóstico codificado del CIE-10 con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Se analizaron de ellos 94 expedientes debido a que 5 de ellos no fueron encontrados en el archivo muerto. De éstos solo 66 cumplieron con criterios clínicos y de laboratorio para establecer el diagnóstico de SAAF, y solo 38 pacientes fueron manejadas con acenocumarina.

De las unidades de observación (n=38) se obtuvieron los siguientes resultados demográficos: la edad promedio a la cual ingresaron al control prenatal fue de 30.1 años con una desviación estándar (DE) de  $\pm 5.49$  años; el índice de masa corporal al momento del ingreso a control prenatal fue de 27.8 kg/m<sup>2</sup> con una DE de  $\pm 3.88$  kg/m<sup>2</sup>; el 18% (n=7) tuvieron un IMC por debajo de 25, el 53% (n=20) con un IMC entre 15.1 y 29.9 (sobrepeso), y las que tuvieron algún grado de obesidad fueron el 29% (n=11); la edad gestacional promedio a la cual iniciaron control prenatal fue de 12 semanas de gestación (SDG) con una DE de  $\pm 5.1$  SDG; el promedio de embarazo de las pacientes fue de 3 con una DE de  $\pm 1.3$  embarazos. (Tabla 6).

Característica	n=	Promedio	Desviación Estándar
Edad (años)	38	30.1	$\pm 5.49$
Peso (kg)	38	65.25	$\pm 8.9$
Talla (m2)	38	1.55	$\pm 0.05$
IMC (kg/m2)	38	27.8	$\pm 3.88$
Edad gestacional (SDG)	38	12.0	$\pm 5.1$
Número de embarazos	38	3	$\pm 1.31$

Tabla 6. Características demográficas

### Antecedentes perinatales adversos

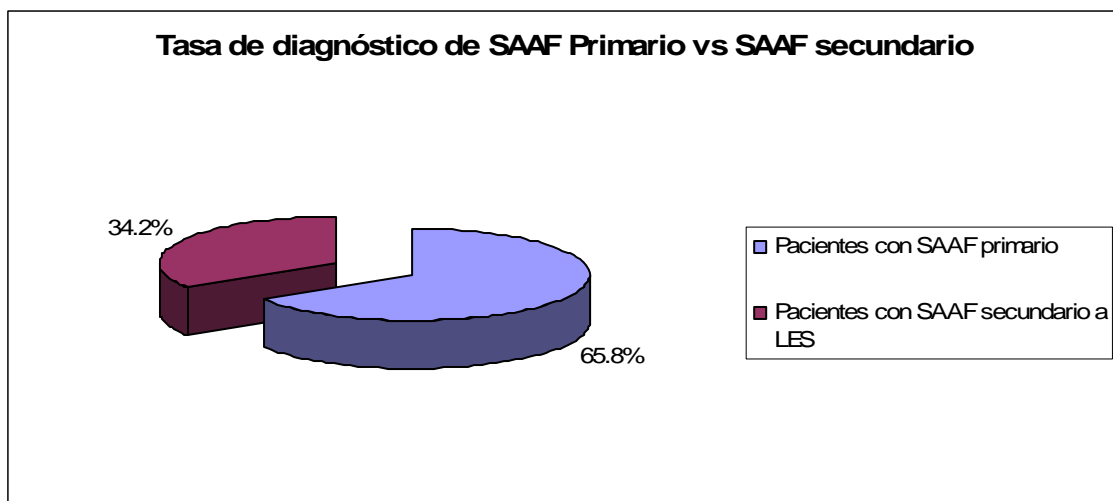
El antecedente de pérdida gestacional recurrente (PGR) se encontró en 60.5% (n=23) de las pacientes estudiadas y el antecedente de óbito en el 34.2% (n=13) de las pacientes, con una edad gestacional promedio en la que se estableció el diagnóstico de óbito de 27 SDG con una DE  $\pm$  4.13 SDG. (Tabla 7)

ANTECEDENTE	(n=)	Frecuencia	Promedio Edad gestacional (óbito)
PGR	38	60.5% (23)	
Óbito	38	34.2% (13)	27 $\pm$ 4.13 SDG
Trombosis	38	31.6% (12)	

Tabla 7. Antecedentes maternos

### Tipo de Síndrome de Anticuerpos antifosfolípido

De las 38 pacientes que cumplieron criterios diagnósticos se encontró una mayor frecuencia de SAAF primario siendo de un 65.8% (25), contra SAAF secundario 34.2% (13). (Gráfica 1)

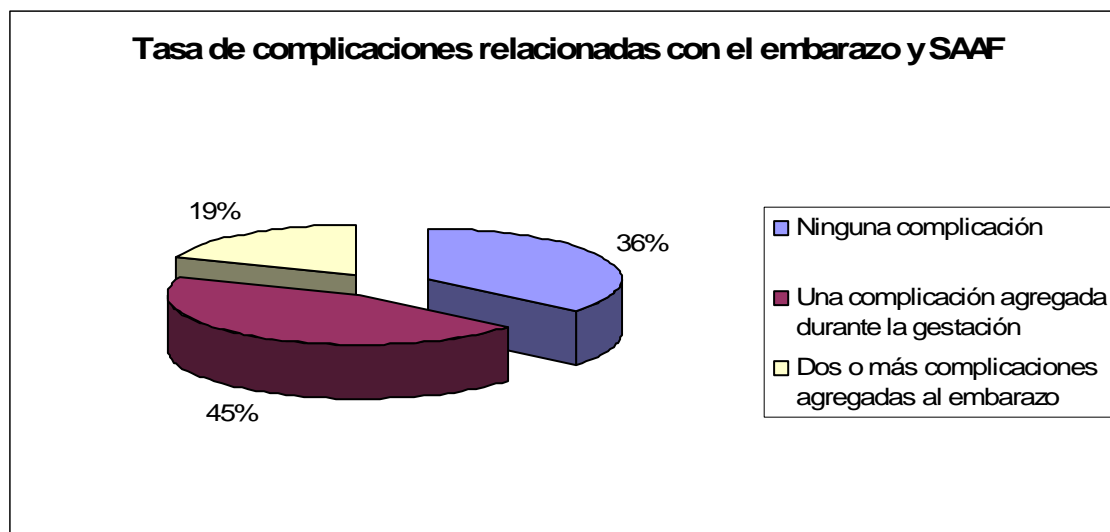


Gráfica 1. Tasa de diagnóstico de SAAF primario vs SAAF secundario.



## Morbilidad asociada al embarazo

La tasa de complicaciones asociadas al embarazo encontradas en nuestra muestra de pacientes con SAAF fue la siguiente: Pacientes sin ninguna complicación 36% (17), las que tuvieron una complicación agregada durante la gestación 45%(21) y las que tuvieron dos o más complicaciones agregadas al embarazo 19% (9). (Grafica 2)



**Grafica 2. Tasa de complicaciones relacionadas con SAAF y embarazo.**

Las patologías que complicaron el embarazo fueron los siguientes: el número de nacimientos pretérmino fue de 34.2% (13), con una edad gestacional promedio de 33.2 SDG con una DE de  $\pm 1.2$  SDG.

Preeclampsia severa se encontró en un 26.3%(10) con una edad gestación de aparición promedio de 32.2 SDG con una DE de  $\pm 4.3$  SDG.

El número total de abortos fueron de 10.5% del total de pacientes (4), todos ellos antes de las 12 SDG, siendo 3 huevos muertos y retenidos y 1 embarazo anembrionario.

En relación a las pacientes que cursaron con preeclampsia leve fueron el 7.9% (3), con una edad de aparición promedio de 29.3 SDG con una DE de  $\pm 3$  SDG.

La trombosis venosa profunda solo se presentó en el 5.3%(2), ambas en el primer trimestre con una media de 10.1 SDG y una DE de  $\pm 1.4$  SDG.

Solo 2 pacientes presentaron datos de actividad lúpica (18 y 33 SDG respectivamente).

Hemorragia obstétrica a la resolución del embarazo se encontró en 2 pacientes (5.3%) con valores de 1200 y 4000ml respectivamente. (Tabla 8)

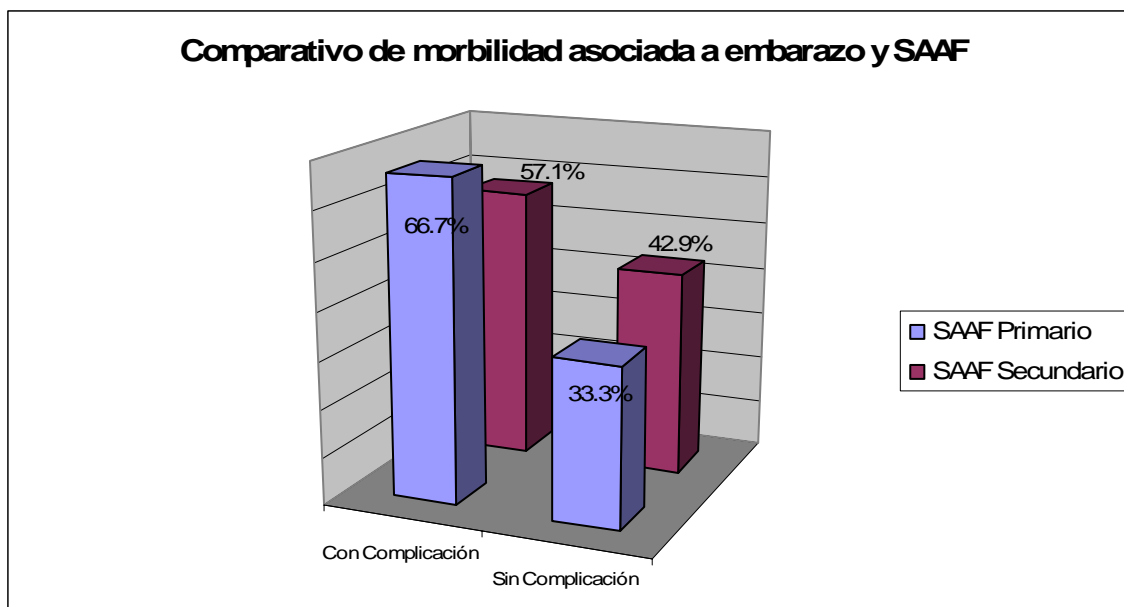
---

<b>Patología encontrada</b>	<b>(n=)</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Nacimientos pretérmino</b>	13	34.2%
<b>Preeclampsia severa</b>	10	26.3%
<b>Aborto</b>	4	10.5%
<b>Preeclampsia leve</b>	3	7.9%
<b>Hipertensión gestacional</b>	2	5.3%
<b>Trombosis venosa profunda</b>	2	5.3%
<b>LES activo</b>	2	5.3%
<b>Hemorragia obstétrica post-resolución</b>	2	5.3%

---

**Tabla 8. Morbilidad asociada al embarazo en pacientes con SAAF.**

Analizando por separado al SAAF primario y secundario encontramos que la morbilidad asociada contrario a lo esperado es mayor en el grupo de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario de hasta un 67% comparado con la morbilidad asociada al embarazo en SAAF secundario que es de un 57.1%. (Gráfica 3)



**Gráfica 3. Comparativo de morbilidad asociada a embarazo con SAAF tipo primario y secundario.**

### Resultados serológicos para SAAF

En relación a los criterios de laboratorio se logro documentar la siguiente información: La cifra promedio de unidades GPL encontrada de ACA's IgG fue de 86.25 con valores mínimo de 0 y máximo de 397.1U

La cifra promedio de unidades GPL encontrada de ACA's IgM fue de 23 con valores mínimo de 0 y máximo de 100U

De los 38 casos analizados solo 35 contaron con valoración de AcL, de los cuales se documentaron de manera cualitativa dicotómica como positivo y negativo ya sea que el valor fuera por > de 47 segundos o por debajo de este para ser considerado negativo.

El valor promedio de  $\beta$ 2GPI IgM cuantitativa fué de 41.6 unidades con valores mínimos encontrados desde 0 y máximos de 190U; por otro lado el valor promedio para  $\beta$ 2GPI IgG cuantitativa fue de 33.2 U con valores mínimos que van desde 0 y máximo de 112U.

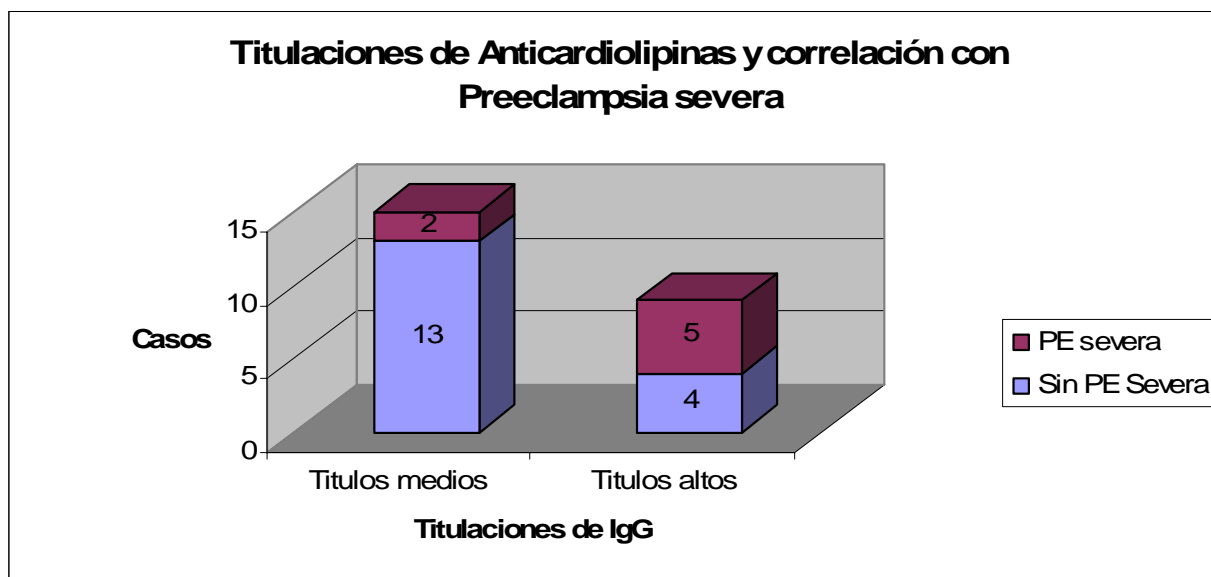
Cabe mencionar que algunos expedientes no contaron con información sobre valores cuantitativos y solo se reportaban de manera cualitativa, y en otras ocasiones no fueron estudios realizados, motivo por el cual los (n=) varían. (Tabla 9)

Parámetro	N=	Unidades	Valor promedio	%Pos	%Neg	Valor Mínimo	Valor Máximo
$\beta$ 2GPI IgM	20	U	41.60			0	190
$\beta$ 2GPI IgG	20	U	33.20			0	112
ACA IgG	26	U GPL	86.25			0	397.1
ACA IgM	26	U MPL	23.00			0	100
AcL	35	+ ó -		76.3	15.8		

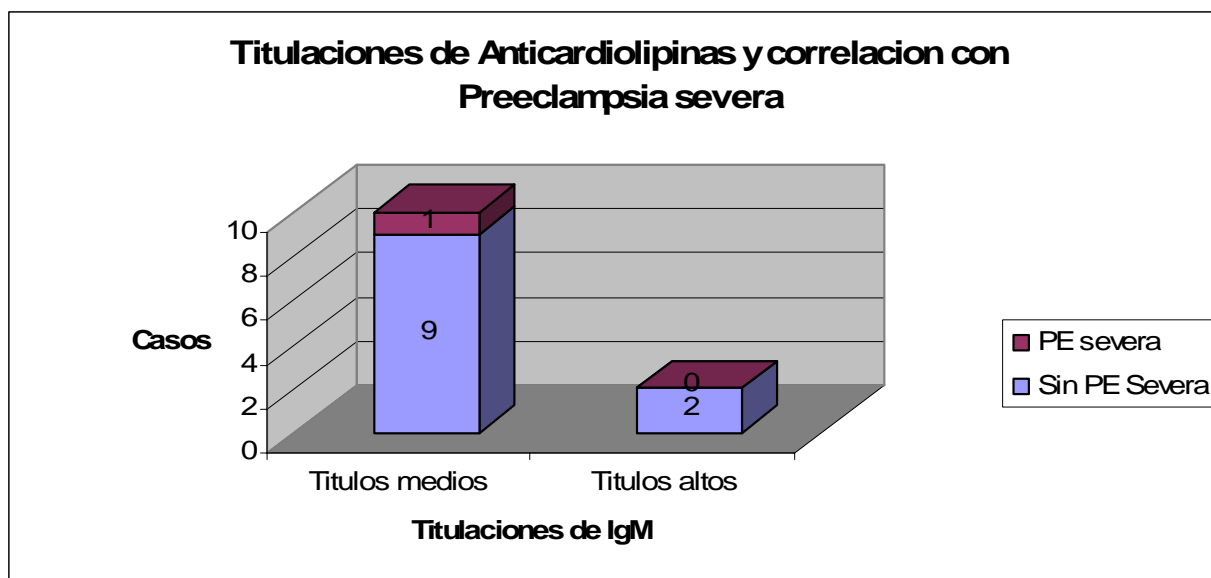
**Tabla 9. Resultados de parámetros de laboratorio para SAAF**

### Correlación de Titulaciones de ACAS con preeclampsia severa

Se encontraron títulos de IgG moderados (20 a 80U GPL) en el 39.5%(9) de las pacientes, y de ellas el 13.3% desarrollaron preeclampsia severa. Para titulaciones IgG altas (más de 80U GPL), reportan en el 23.7% (9) de las pacientes y de ellas el 55.6% (5) desarrollaron preeclampsia severa. En titulaciones moderadas de IgM (20 a 50 MPL), se encontró en el 26.3%(10) de las pacientes y solo 10% (1) desarrollo preeclampsia severa. Para titulaciones IgM altas (más de 50 MPL) se encontraron solo en el 7.1% (2) de las pacientes, y ninguna desarrollo preeclampsia. (Gráficas 4 y 5)



**Gráfica 4. Correlación de títulos de anticardiolipinas IgG medios y altos con preeclampsia severa**



**Gráfico 5. Correlación de títulos de anticardiolipina IgM medios y altos con preeclampsia severa**

### Resultados de tratamiento en pacientes con SAAF

En relación con el tratamiento el 100% (38) de las pacientes recibieron manejo con acenocumarina durante la gestación, de acuerdo con el protocolo de manejo se evito indicar este medicamento en el periodo de más alto riesgo de embriopatía por acenocumarina.

La dosis promedio que se manejo fue de 12.9mg semanales de acenocumarina con una DE de  $\pm 5.0$ mg. Dividiendo el manejo entre pacientes que tenia indicación de estar en grupo 1 (26.3%) y grupo 3 (73.7%) de anticoagulación encontramos que para mantener a la paciente en grupo 1 la dosis promedio de acenocumarina semanal fue de 9mg con una DE de  $\pm 1.84$  mg. Para el caso de las pacientes con grupo 3 de anticoagulación la dosis promedio semana manejada para mantenerse en el grupo fue de 14.3mg con una DE de  $\pm 5.02$ mg. De las pacientes de grupo 1, el INR promedio manejado durante la gestación fue de 1.72 con una DE de  $\pm 0.19$ ; para el grupo 3 de anticoagulación el INR promedio fue de 2.76 con DE de  $\pm 0.45$ . (Tabla10)

Grupo Esperado	Dosis promedio (mg semanal)	Desviación Estándar	INR promedio	Desviación Estándar
1	9	$\pm 1.84$	1.72	$\pm 0.19$
3	14.3	$\pm 5.02$	2.76	$\pm 0.45$

---

**Tabla 10. Dosis e INR promedio y desviación estándar de las pacientes, por grupo esperado de anticoagulación**

Del total de pacientes encontramos que el 86.8% (33) recibieron tratamiento con aspirina en dosis bajas (81mg diarios). El momento de inicio de tratamiento en etapa pregestacional fue del 81.6%. (31), mismo manejo que continuo hasta la semana 36 de gestación o en caso de resolución del embarazo pretérmino de 12 a 24 horas antes de la resolución.

Así mismo se documento que el 88.9% de las pacientes también utilizaron heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) a razón de 40 mg vía subcutánea cada 12 horas, manejo que habitualmente se administró durante el primer trimestre junto con aspirina 81 mg VO diarios hasta la semana 13 o 14 de gestación y posteriormente se realizo el cambio a anticoagulación oral con acenocumarina. El cambio nuevamente a Enoxaparina se realizó después de la semana 36 de gestación, o en pacientes con riesgo de interrupción del embarazo pretérmino de 12 a 24 horas antes de la interrupción.

Tan solo 5.3% (2) de las pacientes estudiadas utilizaron en algún momento de la gestación heparina estándar.

En relación a la resolución del embarazo la edad gestacional promedio fue de 34.6 SDG con una DE de  $\pm 3.5$  SDG; la vía de resolución fue de la siguiente manera: indicación de interrupción electiva en 50% (19), preeclampsia severa fue de 18% (7), trabajo de parto en el 11% (4), huevo muerto y retenido 5%, y el resto de indicaciones fue del 3% por anembriónico, pretérmino, cesárea iterativa y antecedente de cesárea corporal. (Tabla 11)

---

<b>Indicación de resolución del embarazo</b>	<b>(n=)</b>	<b>Porcentaje</b>
Cesárea electiva	19	50%
Preeclampsia severa	7	18%
Trabajo de parto fase activa	4	11%
Huevo muerto y retenido	2	5%
Cesárea por riesgo de perdida de bienestar fetal	1	3%
Periodo expulsivo prolongado	1	3%
Anembriónico	1	3%
Pretérmino	1	3%
Cesárea iterativa	1	3%

---

Antecedente de cesárea corporal

1

3%

---

**Tabla 11. Indicaciones por la cual se realiza la interrupción del embarazo.**

La vía de resolución del embarazo que se realizó fue de la siguiente manera: interrupción vía cesárea en un 78.9% (39); legrado uterino instrumentado 7.9% (3), parto eutócico 7.9% (3); el resto corresponde a parto instrumentado y parto inmaduro 2.6% (1) cada uno.

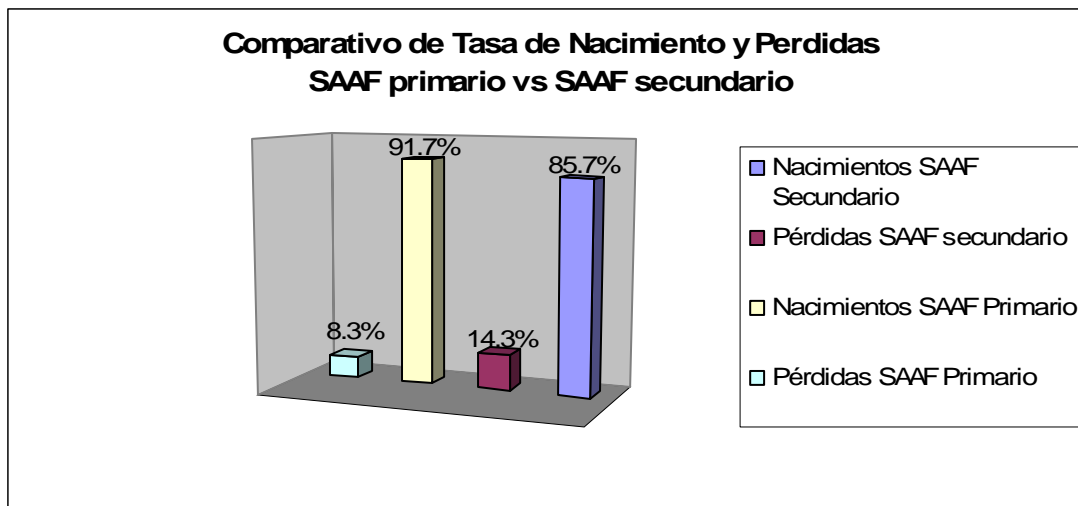
---

Vía de resolución	(n=)	Porcentaje
Cesárea	30	78.9%
LUI	3	7.9%
Parto Eutócico	3	7.9%
Parto instrumentado	1	2.6%
Parto inmaduro	1	2.6%

---

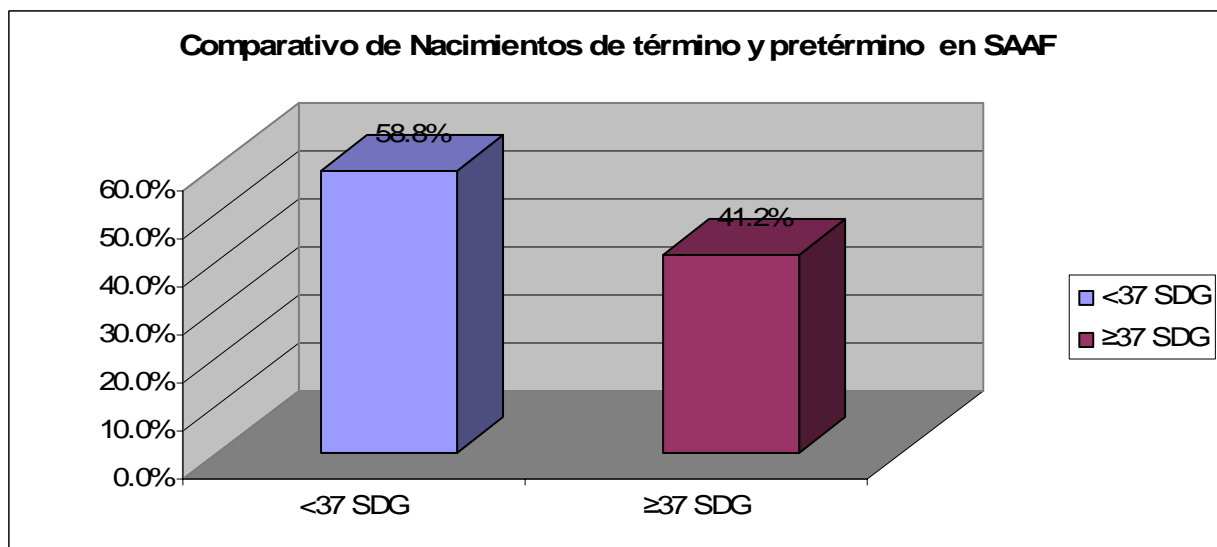
**Tabla 12. Vía de resolución del embarazo**

Del total de pacientes estudiados (n=38) 4 de ellos fueron abortos, y el resto correspondieron a nacidos vivos (n=34). Si analizamos los resultados la distribución de nacimientos en pacientes separando el tipo de SAAF tenemos que para pacientes con el tipo de SAAF primario corresponde a un 91.7% de nacimientos, contra pérdidas en un 8.3%, la edad gestacional promedio de nacimiento fue de 36.3 SDG con una DE de  $\pm 2.6$  SDG. Para SAAF secundario la tasa de nacimiento es de 85.7%, y de pérdida de 14.3%, de los cuales la edad gestacional promedio de nacimiento fue de 37.5 SDG con una DE de  $\pm 2.6$  SDG. (Gráfico 6)



**Gráfica 6. Comparativo de tasa de nacimiento y pérdidas entre pacientes con SAAF primario y secundario.**

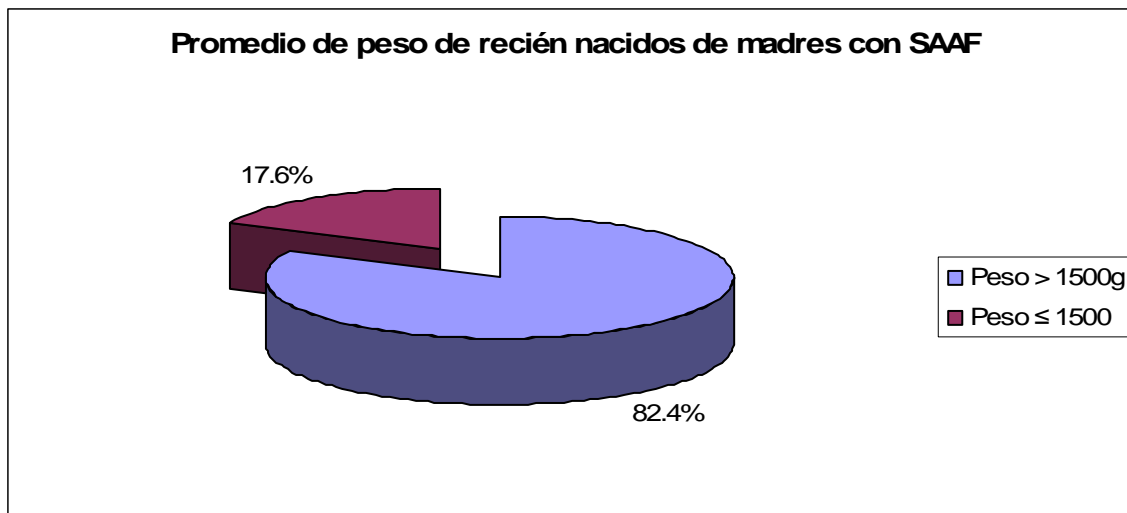
Del total de pacientes con nacimientos vivos el 41.2%(14) fueron nacimientos pretérmino y 58.8%(20) fueron nacimientos que alcanzaron 37 semanas de gestación o más. (Gráfico 7)



**Gráfica 7. Comparativo de tasas de nacimiento pretérmino y de término en SAAF**

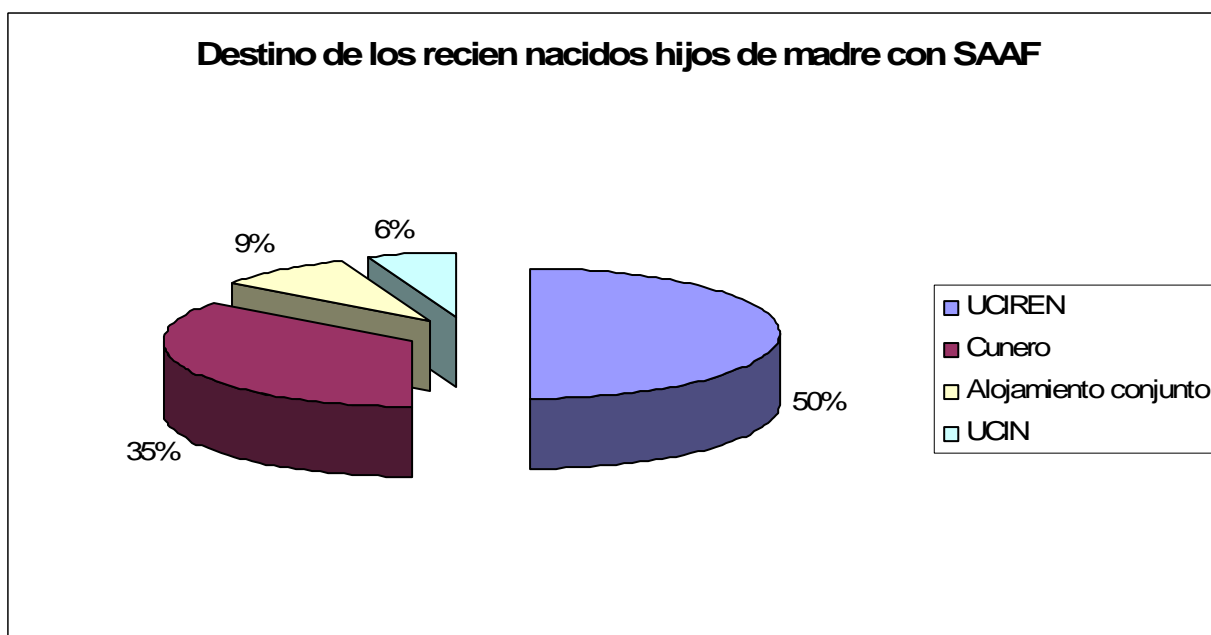
El peso promedio de los recién nacidos fue de 2371 gramos con una DE de  $\pm$  766gramos, con valores mínimos de 590gramos y máximo de 3560 gramos. El porcentaje de recién nacidos con peso por debajo de 1500gramos, corresponde con el 17.6% (6) y con pesos mayores de 1500gramos en el 82.4% (28). (Gráfica 8)





**Gráfico 8. Promedio de peso del recién nacidos de madres con SAAF**

En relación con el destino del recién nacido los resultados muestran que: el 50% (17), al servicio de cunero para vigilancia se enviaron al 35%(12), 9%(3) fueron enviados al alojamiento conjunto y solo el 6% (2) se enviaron al servicio de UCIN. (Gráfica 9)



**Gráfica 9. Destino de los recién nacidos hijos de madre con SAAF.**

## CAPÍTULO 4

### DISCUSIÓN

Se desconoce la prevalencia en México del SAAF asociado al embarazo.

De acuerdo con los resultados del departamento de estadística del Instituto Nacional de Perinatología, el total de ingresos a control prenatal por la consulta de primera vez fue de 36,991 embarazadas en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2007.

Con los resultados obtenidos de nuestra serie de casos encontramos una frecuencia de SAAF de 1 por cada 560 mujeres embarazadas. Por otro lado se ha informado que la prevalencia del síndrome de anticuerpos anticardiolipina en los consultorios de obstetricia general esta entre un 2.7% y un 7%.

En la literatura podemos encontrar datos que demuestran asociación entre la presencia de anticuerpos anticardiolipina y el óbito. El grado de asociación es moderado con puntos estimados de OR entre 2-5 con IC 95% mayor a 1. <sup>1</sup> En nuestra muestra el 34.2% de las pacientes habían tenido un óbito cuya edad gestacional promedio fue a las 27 SDG con una DE  $\pm$  4.13 SDG. Cabe mencionar que ninguna de nuestras pacientes presentó como resultado perinatal óbito en la gestación manejada con acenocumarina.

La tasa de antecedente de pérdida gestacional recurrente que se reporta en nuestra población estudiada fue del 60.5%. Estudios retrospectivos han reportado una tasa de aborto de hasta 90% en embarazos previos de mujeres investigadas por pérdida gestacional recurrente en quienes se ha encontrado anticuerpos antifosfolípidos. Estudios prospectivos sobre resultados de embarazos en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos que no recibieron tratamiento farmacológico, sugieren una tasa de pérdida fetal del 50 al 75%.<sup>2 3 4</sup>

La morbilidad encontrada en nuestro estudio fue de preeclampsia severa en un 26.3% de las pacientes, con una edad gestacional promedio al diagnóstico que fué de 32.2 SDG con una DE  $\pm$  4.3 SDG. Severe y cols, reportan una tasa de prevalencia de complicaciones durante el embarazo relacionadas con SAAF para preeclampsia severa y RCIU de 18% de los casos primarios de SAAF.<sup>5</sup> Por otro lado Branch y cols reportan estudios donde las complicaciones asociadas a SAAF en embarazo para hipertensión-preeclampsia van desde 32% a 50% de los casos. Por tipo de SAAF, nosotros encontramos que las pacientes con SAAF secundario tuvieron una menor prevalencia de preeclampsia severa siendo de 7.1%, comparada con la prevalencia de preeclampsia severa en el SAAF primario que fue del 29.2%.

De acuerdo con los datos recabados de la revisión sistematizada realizada por Duckitt y cols, el contar con anticuerpos anticardiolipina positivos medios o altos, es uno de los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de preeclampsia. **¡Error! Marcador no definido.** Particularmente del tipo severa, y con más probabilidad de agregarse datos de severidad como hemólisis, falla renal, trombocitopenia, o síndrome de HELLP. El riesgo de muerte fetal con

preeclampsia severa es muy alto, particularmente si se presenta de manera temprana durante el segundo trimestre. **¡Error! Marcador no definido.** En el presente estudio se encontró correlación con títulos de IgG moderados en el 39.5% de las pacientes, y de ellas el 13.3% desarrollaron preeclampsia severa y para titulaciones IgG altas reportan en el 23.7% de las pacientes y de ellas el 55.6% desarrollaron preeclampsia severa. En titulaciones moderadas de IgM, se encontraron solo en el 26.3% y solo 10% desarrollo preeclampsia severa; para titulaciones IgM altas se encontraron solo en el 7.1% de las pacientes, y ninguna desarrollo preeclampsia. A pesar de estos resultados, se requieren estudios con mayor número paciente para confirmar dichos hallazgos. Briones-Garduño y cols mencionan en un estudio prospectivo con 18 pacientes que hay mecanismos inmunológicos que con la preeclampsia pueden desencadenar la formación de anticuerpos antifosfolípidos isotipo IgM durante la fase aguda de la enfermedad y los cuales pueden ser responsables o coadyuvantes del estado protrombótico y de los cambios vasculares que conllevan a complicaciones materna y fetales.<sup>6</sup>

En mujeres con SAAF secundario a Lupus Eritematoso Sistémico (LES) la principal complicación es la exacerbación del lupus. En nuestros hallazgos solo el 5.3% de las pacientes presentaron esta exacerbación.

El riesgo de trombosis en pacientes con SAAF varía desde un 0.5% a un 30%. **¡Error! Marcador no definido.** En nuestro estudio solo en el 5.3% de las pacientes se presentó un evento de trombosis.

El SAAF es una de las pocas causas tratables de pérdida gestacional recurrente, y las tasas de éxito son del 70% y mayores si reciben un tratamiento adecuado.<sup>7</sup> La tasa de éxito de nuestro estudio fue del 89.4% de nacidos vivos, contra un 10.6% de abortos.

Los primeros embarazos exitosos en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos fueron reportados como resultado de tratamiento con dosis inmunosupresora de prednisona más dosis bajas de aspirina.<sup>8</sup> El uso de prednisona en nuestra muestra solo fue del 5.3% de las pacientes, todas con inicio del tratamiento en periodo pregestacional y durante la gestación. La indicación de este manejo fue por contar con diagnóstico de SAAF secundario a LES. Las dosis utilizadas mínimas fueron de 2.5mg diarios hasta 15mg diarios, el resultado perinatal de estos embarazos fueron recién nacido de más de 37 semanas de gestación con peso al nacimiento por arriba de 2000gr. La literatura internacional refiere que en pacientes con SAAF secundario a LES se deben de sopesar los beneficios del manejo de prednisona por el riesgo de resultados adversos como son la prematuridad y la diabetes gestacional.<sup>10</sup>

En una revisión sistemática de los diferentes esquemas de tratamiento Empson y cols. Reportan que la aspirina sola no muestra una reducción significativa en las pérdidas gestacionales con un riesgo relativo (RR) de 1.05, 95% IC (0.66-1.68). Heparina combinada con aspirina reduce significativamente las pérdidas gestacionales comparada con aspirina sola con un RR de 0.46 95% IC (0.29-0.71). Prednisona más aspirina muestran un incremento significativo de prematuridad con un RR de 4.83 95% IC (2.85-8.21), pero no muestran una reducción de pérdidas gestacionales RR de 0.85 95% IC (0.53-1.36).<sup>9 10</sup>

El riesgo de pérdida de embarazos o parto pretérmino se reduce en un 35% en aquellas mujeres tratadas con cualquier forma de heparina combinada con dosis bajas de aspirina. Con el empleo de acenocumarina en el embarazo la tasa general de nacimientos pretérmino en nuestro estudio fué de 58.8%, contra un 41.2% de nacidos a término, y como ya se comento la pérdida de embarazos en un 10.1%.

El empleo de anticoagulantes orales en el primer trimestre del embarazo esta proscrito por su conocido efecto teratogénico. El uso de warfarina o acenocumarina, particularmente entre las semanas 6-12 de gestación se asocia con embriopatía, caracterizada por hipoplasia nasal y/o moteado en el cartilago de las epífisis. Anormalidades oculares y del sistema nervioso central, podrían ocurrir cuando se emplean estos medicamentos durante el segundo y tercer trimestre. Si bien, previamente dicho riesgo se consideraba demasiado alto, un meta-análisis de 4 estudios recientes estiman que la incidencia por tasa se recién nacidos vivos con embriopatía por warfarina solamente fue del 1.6%.<sup>11</sup> Ninguno de los recién nacidos del estudio (34) se identificó alguna malformación propia del síndrome asociado al uso de acenocumarina.

En el estudio prospectivo que realizó de Bats y cols<sup>12</sup>, se evaluó la eficacia de un protocolo de manejo uniforme para anticuerpos antifosfolípidos positivos en pacientes obstétricas con al menos una muerte fetal intrauterina en segundo o tercer trimestre de gestación. El manejo incluyó la combinación de aspirina (100mg diarios desde el periodo preconcepcional y hasta la semana 36 de embarazo) y heparina de bajo peso molecular (40mg diarios desde que se estableció el diagnóstico de embarazo y hasta 24 horas antes del nacimiento). Se analizaron 33 embarazos consecutivos en 31 pacientes que arrojaron los siguientes resultados:

Ocho pacientes tuvieron la resolución antes de la semana 37 de gestación. No se encontraron recurrencias de muerte fetal en segundo ni en tercer trimestre. Tuvieron 7 recurrencias de patología vascular, 5 casos de ellos fueron moderados, 1 caso aislado de restricción en el crecimiento intrauterino y uno de preeclampsia asociada con restricción en el crecimiento intrauterino cuyo nacimiento fue también pretérmino.

Se analizó que los niveles de anticardiolipina no fueron predictores de riesgo de patología vascular. 22 de las pacientes tuvieron anticuerpos anticardiolipina entre 15 y 30 unidades GLP y 10 pacientes tuvieron más de 30 unidades GLP (cabe mencionar que una de ellas tuvo 170 y otra 180 GLP) y no se mostró correlación entre la tasa de ACA's y el peso al nacimiento (coeficiente de correlación de -0.154, no significativo). Los niveles de ACA's más elevados tampoco mostraron asociación con peso bajo al nacimiento o edades gestacionales menores. Sin embargo la mayoría de los que presentaron RCIU fueron en pacientes con niveles moderados de anticardiolipinas. En nuestro estudio tampoco encontramos correlación de bajo peso o RCIU en pacientes con titulaciones elevadas de anticardiolipinas.

Otro comparativo interesante es el estudio retrospectivo de Oshiro y cols<sup>13</sup>, este estudio con pacientes con al menos 2 muertes fetales, se observó una recurrencia de pérdida del 50% en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos

positivos comparados con 15% de pacientes negativos para anticuerpos antifosfolípidos. Un 80% de pacientes con anticuerpos positivos tuvieron al menos 1 pérdida fetal tardía vs. el 25% de pacientes con anticuerpos negativos.

Para el caso de la tasa de nacimientos pretérmino en estas mismas series de caso de SAAF secundario a LES los rangos fueron entre 32% y 65%.

## CAPÍTULO 5

### CONCLUSIONES

La tasa incrementada de pérdida fetal en mujeres embarazadas con SAAF justifica la intervención farmacológica en embarazos subsecuentes.

Los tratamientos recomendados y aceptados a nivel internacional como es el uso de dosis bajas de aspirina y heparina son los que han mostrado mejores tasas de éxito. El uso de acenocumarina como alternativa para el tratamiento anticoagulante en estas pacientes se tiene contemplado sobretodo en población a la cual es difícil poder prescribirle este tipo de medicamentos como es la heparina o la heparina de bajo peso molecular.

La combinación de heparina con acenocumarina y aspirina en dosis baja ha demostrado tener tasas de éxito perinatal similares o mejores que los esquemas recomendados de tratamiento. La acenocumarina se puede manejar con un adecuado margen de seguridad si se evita el periodo de mayor riesgo de teratogenicidad en el primer trimestre.

No se cuenta con estudios en la literatura médica donde se reporte el uso de acenocumarina para el manejo de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en el embarazo, el presente estudio constituye la primer serie de casos del uso de acenocumarina para el manejo de pacientes con SAAF y embarazo.

## CAPÍTULO 6

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG Practice Bulletin: Antiphospholipid syndrome, *Obstet Gynecol* 2005; 106(5): 1113-1121.
2. Bertolaccini ML, Graham RV, Antiphospholipid antibody testing: which are the most useful for diagnosis?, *Rheum Dis Clin N Am* 2006; 32: 455-463.
3. Petri M, Qazi U, Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 2006; 32: 591-607.
4. Bick RL, Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 107-120.
5. Brenner B, Aharon A. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol* 2007; 34: 527-541.
6. Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal compromise. *Thromb Res* 2004, 114:415-418.
7. Gezer S. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon* 2003; 49: 691-742.
8. Derksen RH, Groot G, The obstetric antiphospholipid, *J Reprod Immunol*. 2008 Jan;77(1):41-50.
9. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Branch DW, Piette J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an International workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11 b.
10. Stone A, Pijnenberg R, Vercruyssen, Khamashta MA. The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome. *Placenta* 2006; 27: 457-467.
11. Erkan D, Lockshin MD. New treatments for Antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2006; 32: 129-148.
12. Ruffatti A, Tonello M, Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res* 2008, May 5 (artículo aceptado y en proceso de publicación).

13. Ruiz IG, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy, *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 287-297.)
14. Dentali MD, Crowther M. Acquired thrombophilia during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006; 33:375-388.
15. Ansell J, Hirsh J, Hylek E. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2008; 133:160S-198S
16. Peters PW. Vitamin K antagonists in pregnancy: an overestimated risk?. 2006;95: 922-923
17. Driel DV, Wesseling J, Coumarin embryopathy: long-term follow up of two cases. *Eur J Pediatr*, 2006;161:231-232.
18. Nyberg DA. Diagnostic imaging of fetal anomalies. Lippincott Williams & Wilkins 2003, *Teratogen and malformations*: 1063-1065
19. Bates S, Greer IA, Pabinger I. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. *Chest* 2008; 133:844S-886S.
20. Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quere I. Monitoring the effect and managing the side effects of anticoagulation during pregnancy. *Obstet gynecol Clin N Am* 2006; 33:397-411.
21. Anticoagulantes en el estado grávido puerperal. En: *Normas y procedimientos de ginecología y obstetricia*, Instituto Nacional de Perinatología. México, Marketing y publicidad de México, 2003:19-29.
22. Smith GC, Fretts R. Stillbirth. *Lancet* 2007; 370:1715-1725.
23. Branch DW, Immunologic disease and fetal death. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:295-311.
24. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:909-913.
25. Lockwood CJ, Romero R, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipina antibodies in general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:369-73.
26. Sebire NJ, Jolly M, Harris J, Nicolaides K. Risk of obstetric complications in multiple pregnancies: an analysis of more than 400,000 pregnancies in the united kingdom. *Prenat Neonat Med* 2001; 6: 89-94.



27. Briones-Garduño JC, Díaz de León M. Anticuerpo antifosfolípido IgM en preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2003; 71:449-454.
28. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1333-1344.
29. Lubbe WF, Butler Patisson N, Liggins GC. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet* 1983; 1361-1363.
30. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott J. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99:135-44.
31. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 2, 2005.
32. Stone S, Poston L. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: onset to outcome. *Fet Mat Med Rev* 2004; 15(3):273-97.
33. Bats A, Lejeune V, Cynober E. Antiphospholipid syndrome and second- or third-trimester fetal death: follow-up in the next pregnancy. *Eu J Obstet Gynecol Reprod biol* 2004; 114: 125-129.
34. Oshiro B, Silver R, Scout J. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 489-493.

## Curriculum Vitae

**Nombre:** Arturo López Monsalvo  
**Lugar de nacimiento:** México D.F.  
**Nacionalidad:** Mexicano  
**Estatus civil:** Soltero  
**Cédula profesional:** 4442465  
**RFC:** LOMA790121AN9  
**CURP:** LOMA790121HMCPNR02  
**Teléfono:** 044-55-3719-7944 / +52(55)5562-2161  
**Correo electrónico:** [arturo\\_lopez\\_m@hotmail.com](mailto:arturo_lopez_m@hotmail.com) / [arturo\\_lopez@salud.gob.mx](mailto:arturo_lopez@salud.gob.mx)

### Formación Académica

2005-2009	Sede:	Especialidad médica en Ginecología y Obstetricia. Universidad Nacional Autónoma de México sede Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes
1998-2005		Licenciatura en Médico Cirujano Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Norte
2008		Diplomado Evaluación Económica de Intervenciones en Salud. Instituto Nacional de Salud Pública Campus Ciudad de México.
2007-2008		Diplomado en Gestión de Unidades de Servicios de Salud Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Ciudad de México.

### Reconocimientos

Mayo 2007	Profesor del Curso Trabajo de parto, distocias y fórceps Centro de Enseñanza y Certificación de Aptitudes médicas <b>CECAM</b> Facultad de Medicina, UNAM
2000-2001	Presidente de la Sociedad de Alumnos de Medicina Escuela de Medicina Universidad Anáhuac
1999-2000	Coordinador General de la Sociedad de Alumnos de Medicina Escuela de Medicina Universidad Anáhuac

### Publicaciones

López-Monsalvo A, Adame-Pinacho R. Endometriosis.  
 Revista de Perinatología, 2006, Vol. 20, No. 4