



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
FOLIO DE INVESTIGACIÓN 261.2009

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
ISSSTE

HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN  
PACIENTES CON PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE EN LA  
CLÍNICA DE REPRODUCCIÓN HUMANA DEL HOSPITAL  
REGIONAL "1º DE OCTUBRE"

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:  
DRA. KARELIA MENDOZA BARANDA

ASESOR:  
DR. GAUDENCIO ISLAS CRUZ

MÉXICO, D.F.

JULIO 2009





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.

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN PACIENTES CON  
PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE EN LA CLÍNICA DE REPRODUCCIÓN  
HUMANA DEL HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"

DR. JOSÉ RICARDO JUÁREZ OCAÑA  
COORDINADOR DE CAPACITACIÓN  
DESARROLLO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"

M. EN C. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS  
JEFE DE INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"

DR. FRANCISCO JAVIER ALVARADO GAY  
COORDINADOR DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA UNAM  
HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"

DR. GAUDENCIO ISLAS CRUZ  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"  
ASESOR DE TESIS

## AGRADECIMIENTOS

**A Dios** por colocarme en donde considera que puedo seguir adelante.

**A mis padres** por el apoyo recibido en estos años, por impulsarme e inspirarme a seguir adelante, por no dejarme claudicar.

**A mi hermanito** por estar en el lugar indicado siempre que se le necesitaba.

**A mi padrino el Dr. Omar Baranda Téllez** por ser uno de los mejores ejemplos de constancia y tenacidad, por recordarme que siempre estará ahí.

**A mi padrino el Dr. René Mendoza Barrientos** por mostrarme una vida llena de trabajo, estudio, cariño y apoyo.

**A mi familia** porque a pesar de ser un tanto abandonados me han demostrado que siempre estaremos juntos.

**A Elsa y César** porque a pesar de la distancia y el tiempo nunca les faltó una palabra de aliento.

**A Alberto** por todo el cariño, por todo lo que ha hecho incluso cuando creí que ya no existía nada más por hacer.

**A la Dra. Josephine Maillet** por ser una de las mujeres más brillantes que conozco, como persona y como profesional.

**A mis maestros del Hospital Regional “1º de Octubre”** por compartir su vasta experiencia, por ayudarme a dar cada uno de estos pasos.

**A mis maestros del Hospital Universitario y del Hospital de la Mujer de Puebla** porque fueron la base de mi especialidad, por enseñarme que siempre hay un objetivo más grande que alcanzar.

**A mis compañeros** pero sobre todo **a mis amigos** por todo el apoyo, por enseñarme lo que han aprendido, por evitar que algo me venciera.

## ÍNDICE

Introducción.....	1
Antecedentes.....	2
Planteamiento del problema.....	7
Justificación.....	7
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	8
Material y métodos.....	8
Resultados.....	12
Discusión.....	16
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	19
Anexo I. Recolección de datos.....	21
Anexo II. Valores de variables.....	33

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema que va en aumento, la causada por pérdida gestacional recurrente es una entidad multifactorial, una de sus etiologías es el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

### OBJETIVO

Reportar en las pacientes con pérdida gestacional recurrente de la Clínica de Reproducción Humana del Hospital Regional "1º de Octubre" la frecuencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos que una vez tratado logran embarazarse.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, comparativo en el Hospital Regional "1º de Octubre" en la Clínica de Reproducción Humana de los expedientes de pacientes citadas durante el 2008.

### RESULTADOS

Se estudiaron 120 pacientes de las cuales 49(40.8%) cursaban con pérdida gestacional recurrente, de ellas 13(10.8%) tenían síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, posterior a tratamiento 9(7.5%) lograron embarazarse, se utilizaron 4 tipos de tratamiento. Los resultados no fueron estadísticamente significativos, sin embargo esto puede relacionarse con el tamaño pequeño de la muestra.

### CONCLUSIÓN

Se requiere continuar el estudio para obtener un número de pacientes mayor y de esta manera resultados estadísticamente significativos.

**PALABRAS CLAVE:** Pérdida gestacional recurrente, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, embarazo.

## SUMMARY

### BACKGROUND

Infertility is a problem that is increasing, infertility caused by recurrent miscarriage is multifactorial, one of its causes is antiphospholipid syndrome that once treated and solved get the pregnancy.

### OBJECTIVE

Report in patients with recurrent miscarriage of the Clínica de Reproducción Humana the frequency of antiphospholipid syndrome that get the pregnancy.

### METHODS

We make an observational, transversal, retrospective and comparative study in the Hospital Regional "1º de Octubre" during 2008.

### RESULTS

We studied 120 patients which 49(40.8%) had recurrent miscarriage, of this patients 13(10.8%) had antiphospholipid syndrome, after treatment 9(7.5%) get the pregnancy, they had been used 4 types of treatments. The results weren't statically significant, however it can be for the small number of patients.

### CONCLUSION

It is recommendable to continue the study to get a bigger number of patients and in order to get statically significant results.

**KEY WORDS:** Recurrent miscarriage, antiphospholipid syndrome, pregnancy.

## INTRODUCCIÓN

En la población en general del 30% a 50% de todos los embarazos se pierden y sólo el 15% son reconocidos ( $\geq 6$  SDG). La pérdida gestacional recurrente (PGR) afecta aproximadamente al 5% de parejas que intentan lograr un embarazo, este padecimiento conforma un reto médico ya que múltiples factores requieren de evaluación antes de establecer un diagnóstico definitivo de la causa como son factores genéticos, endocrinológicos, anatómicos, inmunológicos, microbiológicos, trombofílicos y iatrogénicos. En alrededor de dos terceras partes de las parejas se identifican dos o más factores presentes<sup>(1)</sup>.

Tradicionalmente se consideraba como pérdida gestacional recurrente a la presencia de tres o más abortos consecutivos, actualmente se considera a la pérdida de dos o más embarazos de cualquier edad gestacional en forma consecutiva o tres o más en forma alterna debido a esta modificación se ha logrado acortar el tiempo de diagnóstico y tratamiento necesario para estas pacientes<sup>(2)</sup>.

Durante las dos últimas décadas se ha puesto mucha atención a la relación entre anticuerpos y pérdida gestacional, sobre todo enfocado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos que son autoanticuerpos contra las proteínas unidas a la superficie aniónica de las membranas celulares, a pesar de que la mayoría de los estudios se ha enfocado a la presencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina, se cree que clínicamente la más relevante es la presencia de beta-2-glicoproteína-1 de ahí la importancia de su determinación<sup>(3)</sup>.

La importancia clínica de los anticuerpos antifosfolípidos deriva de su asociación con un síndrome que incluye la presencia de trombosis arterial y venosa, pérdida gestacional recurrente y trombocitopenia conocido como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos<sup>(4)</sup>.

El diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos requiere de la presencia por lo menos dos criterios diagnósticos, uno clínico y uno de laboratorio de acuerdo a los criterios de Sapporo establecidos desde 1999, estos criterios incluyen trombosis vascular, patología del embarazo (clínicos), presencia de anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína-1<sup>(5)</sup>.

Los tratamientos establecidos para este síndrome incluyen la utilización de prednisona, aspirina, inmunoglobulina intravenosa y heparina ya sea como agentes únicos o en combinación con la finalidad de mejorar la tasa de embarazos en pacientes con este padecimiento<sup>(6)</sup>.

## ANTECEDENTES

En la población en general del 30 al 50% de todos los embarazos se pierden y sólo el 15% son reconocidos ( $\geq 6$  SDG)<sup>(1)</sup>.

La pérdida gestacional recurrente (PGR) es definida como tres o más abortos espontáneos consecutivos y afecta del 0.5 al 3% de las parejas con deseos de reproducción<sup>(7,8,9)</sup>, aunque ésta es la definición tradicional ha habido un incremento de la aceptación de estudiar a estas parejas posterior a la presencia de dos pérdidas<sup>(2,8,9)</sup>, debido a esta modificación se ha logrado acortar el tiempo de diagnóstico y tratamiento necesario para el estudio integral de estas pacientes<sup>(2)</sup>. La PGR es una condición heterogénea, su patogénesis es multifactorial y en un 54% es inexplicable<sup>(10)</sup>. Las principales causas de esta entidad son genéticas, anatómicas, trombofílicas, endocrinas e inmunológicas<sup>(11)</sup>. En alrededor de dos terceras partes de las parejas se identifican dos o más factores presentes<sup>(1)</sup>.

El riesgo de recurrencia se incrementa en relación con la edad materna y el número de pérdidas sucesivas<sup>(12,13)</sup>. El pronóstico no mejora en parejas con el antecedente de un hijo nacido vivo<sup>(14)</sup>.

A principios de los años ochenta, en estudios retrospectivos de pacientes con lupus eritematoso sistémico se estableció una asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y trombosis, pérdida fetal y trombocitopenia. Rápidamente el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se identificó de manera independiente de otros trastornos autoinmunes y le fue asignado el término de primario a diferencia del asociado a otras entidades designado como secundario<sup>(15)</sup>.

Durante las dos últimas décadas se ha puesto mucha atención a la relación entre anticuerpos y pérdida gestacional, sobre todo enfocado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos que son autoanticuerpos contra las proteínas unidas a la superficie aniónica de las membranas celulares, a pesar de que la mayoría de los estudios se ha enfocado a la presencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina, se cree que clínicamente la más relevante es la presencia de beta-2-glicoproteína-1 de ahí la importancia de su determinación<sup>(3)</sup>.

Los anticuerpos antifosfolípidos son una familia heterogénea de inmunoglobulinas dirigidas contra diferentes complejos de proteínas-fosfolípidos. Entre ellos se encuentran el anticoagulante lúpico(LA) y los anticuerpos anticardiolipina(ACA)<sup>(16,17)</sup>. Se sabe que la inmunoglobulina M de los ACA tiene un efecto negativo de mayor impacto en el resultado de los embarazos<sup>(17)</sup>.

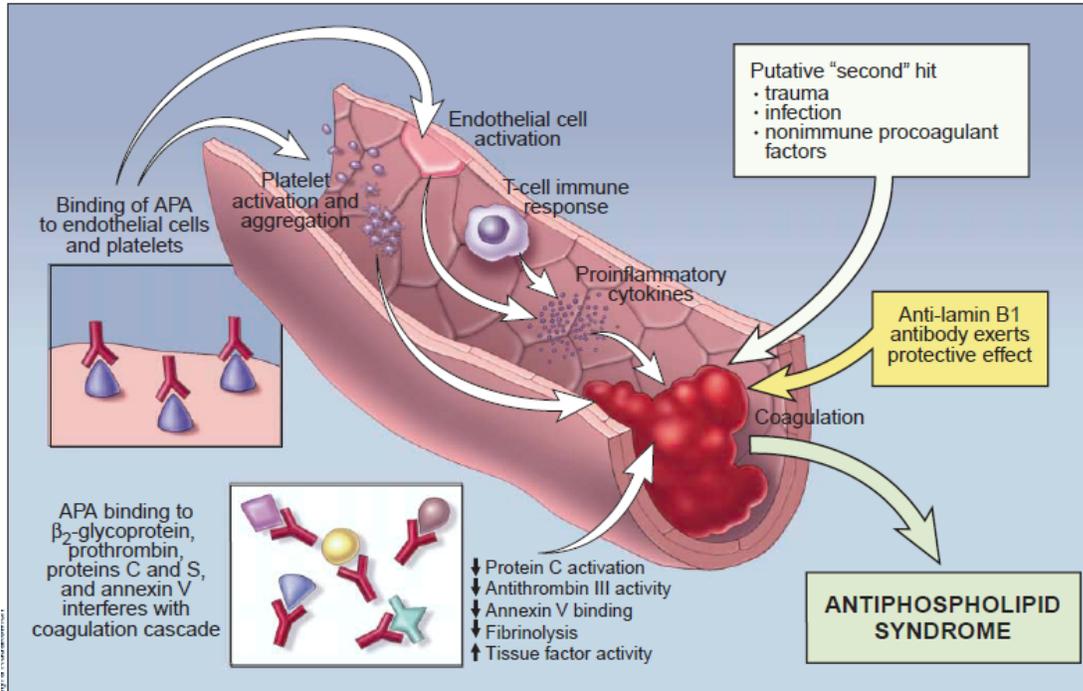
Estos anticuerpos son autoanticuerpos que se unen a las porciones negativas de los fosfolípidos, se encuentran en el 2% de mujeres con una historia reproductiva normal<sup>(18)</sup> y en aproximadamente 15% de mujeres con el diagnóstico de pérdida gestacional recurrente<sup>(7)</sup>.

Originalmente se pensaba que los anticuerpos patógenos se dirigían en contra de los fosfolípidos aniónicos expresados alterando las membranas celulares. La unión de estos antifosfolípidos interfería con las funciones fisiológicas normales. *In vitro* la resistencia a la proteína C se ha reportado en algunos pacientes con anticuerpos antifosfolípidos. Otros autores han encontrado una reducción *in vitro* en la actividad de la proteína C activada en presencia de anti- $\beta_2$ -glucoproteína I (anti- $\beta_2$ -GPI) monoclonal y fracciones de IgG que contienen anticardiolipinas policlonales y anti- $\beta_2$ -GPI. Aunque la actividad *in vivo* es difícil de cuantificar, la unión de los anticuerpos antifosfolípidos a estas porciones de la membrana teóricamente puede interferir con los mecanismo protrombóticos y antitrombóticos<sup>(19)</sup>.

Aunque la estructura tridimensional de la  $\beta_2$ -GPI es conocida desde hace más de 5 años el mecanismo por el cual los anticuerpos anti-  $\beta_2$ -GPI reconocían el sitio de unión se desconoce. Existen dos teorías, “teoría de la dimerización” que menciona que un anticuerpo se puede unir a dos  $\beta_2$ -GPI para obtener aumento de su afinidad por estas moléculas, sin embargo, esta hipótesis no explica todos los casos. La segunda hipótesis basada en el reconocimiento de un epítope para los anticuerpos antifosfolípidos el cual sólo se expresa posterior a la unión de  $\beta_2$ -GPI a una superficie con carga negativa<sup>(20)</sup>.

Se han sugerido múltiples mecanismos de acción de los anticuerpos antifosfolípidos, el más aceptado es en el cual causan trombosis placentaria<sup>(8,21)</sup>. De cualquier manera la patología placentaria es variable; tales como infartos secundarios a trombos uteroplacentarios, depósitos de fibrina perivillosos o lesiones inflamatorias crónicas. La anexina-V, una proteína transportadora de fosfolípidos anticoagulantes se encuentra en las vellosidades placentarias de forma normal, parecen estar reducidas en presencia de anticuerpos antifosfolípidos, y se ha sugerido que esto pueda jugar un papel importante en la insuficiencia placentaria y de forma consecuente como causa de abortos<sup>(7,8)</sup>.

Los estudios anteriores sugerían que los anticuerpos antifosfolípidos podían inducir trombosis en las arterias espirales uterinas y esto era lo que causaba el aborto, pero los estudios recientes sugieren otros mecanismos como son una alteración directa sobre las funciones placentarias, de cualquier forma los estudios histológicos placentarios muestran que la mayoría de los anticuerpos están concentrados en el citotrofoblasto. Los hallazgos característicos patológicos de los anticuerpos antifosfolípidos incluyen disminución de las membranas vasculosinciales, aumento de nudos sinciales, mayor fibrosis, vellosidades hipovasculares e infartos que en mujeres sin el padecimiento. Los anticuerpos antifosfolípidos producen la pérdida gestacional por otros mecanismos como son inhibición de la secreción placentaria de hormona gonadotropina coriónica, inhibición de la diferenciación del trofoblasto *in vitro*, activación del complemento, desequilibrio de citocinas<sup>(22)</sup> (Figura 1).



**Figura 1: Mecanismo fisiopatológico en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.** (Tomada de Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. CMAJ 2003;168(13):1675-1682<sup>(23)</sup>).

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos se asocia a un pobre resultado obstétrico como pérdida gestacional recurrente, óbitos, retardo del crecimiento intrauterino y preclampsia así como trombosis, trombocitopenia y otros trastornos autoinmunes<sup>(24)</sup>.

La importancia clínica de los anticuerpos antifosfolípidos deriva de su asociación con un síndrome caracterizado por trombosis venosa y arterial, pérdida gestacional recurrente y trombocitopenia conocido como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos<sup>(4,16)</sup>.

El diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos requiere de la presencia por lo menos dos criterios diagnósticos, uno clínico y uno de laboratorio de acuerdo a los criterios de Sapporo establecidos desde 1999.

#### CRITERIOS CLÍNICOS:

1. Trombosis vascular: uno o más eventos clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano. La trombosis se debe confirmar de forma objetiva (por ejemplo mediante estudios de imagen con hallazgos inequívocos del padecimiento). Para confirmación histopatológica la trombosis debe presentarse sin una evidencia significativa de inflamación de las paredes de los vasos.
2. Morbilidad gestacional:
  - a) Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales  $\geq 10$  SDG, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o examen directo del feto, o
  - b) Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de las 34 SDG debido a: (i) eclampsia o preclampsia severa de acuerdo a los criterios internacionales establecidos, o (ii) hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria, o
  - c) Tres o más abortos consecutivos de causa inexplicable antes de las 10 SDG, excluyendo previamente anomalías anatómicas maternas o alteraciones hormonales así como alteraciones cromosómicas maternas o paternas.

#### CRITERIOS DE LABORATORIO:

1. Anticoagulante lúpico (LA) en plasma, en dos o más ocasiones tomados con al menos 12 semanas de diferencia, detectados de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
2. Anticuerpos anticardiolipina (aCL), isotipos IgG y/o IgM séricos o plasmáticos, en títulos medios o altos, en dos o más ocasiones, tomados con al menos 12 semanas de diferencia, medidos de forma estandarizada con el método de ELISA.
3. Anticuerpo anti- $\beta_2$  glicoproteína I, isotipos IgG y/o IgM séricos o plasmáticos tomados en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, medidos con técnica de ELISA de acuerdo a los procedimientos estandarizados<sup>(5,8)</sup>.

Los criterios de Sapporo tienen una sensibilidad del 71% y una especificidad del 98% lo que sugiere que el umbral de inclusión es alto y que muchos de estos casos cursan con un verdadero síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. En la práctica se debe considerar el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en todas las pacientes con trombosis venosa o arterial y pérdida fetal en las cuales no se encuentra una explicación, particularmente en el caso de manifestaciones recurrentes. También la de trombocitopenia inexplicable, la anemia hemolítica y la prolongación de cualquier test de coagulación de fosfolípidos deben orientar a la determinación del estado de anticuerpos antifosfolípidos<sup>(23)</sup>.

El uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIG), anti-TNF $\alpha$ , glucocorticoides o terapias celulares como prevenir o reducir una “respuesta inmunológica excesiva” y/o impedir la incompatibilidad materno-fetal en mujeres con pérdida gestacional recurrente aún es controvertido<sup>(25)</sup>.

Las pacientes embarazadas con una historia previa de pérdida gestacional recurrente necesitan ser tratadas<sup>(16)</sup>. Los tratamientos establecidos para este síndrome incluyen la utilización de prednisona, aspirina, inmunoglobulina intravenosa y heparina ya sea como agentes únicos o en combinación con la finalidad de mejorar la tasa de embarazos en pacientes con este padecimiento<sup>(6)</sup>.

La evidencia actual sugiere que el uso de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular combinadas con bajas dosis de aspirina es un tratamiento efectivo y relativamente seguro. La prednisona y otros corticosteroides pueden ser utilizados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes asociadas, pero la combinación de heparina y prednisona se debe limitar tanto como sea posible por el alto riesgo de fracturas vertebrales<sup>(16)</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las diferentes modalidades terapéuticas para tratar a mujeres con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos pueden ser diferentes. Sin embargo, existen recomendaciones aceptadas globalmente, pero en nuestro medio no hay reportes que hagan mención de estos manejos y si se ajustan a las recomendaciones emitidas.

El obtener esta información podrá resolver esta duda y con esto establecer conductas a seguir.

## JUSTIFICACIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es una de las causas de pérdida gestacional recurrente y ésta a su vez es un motivo de infertilidad, desde que se lograron estandarizar métodos diagnósticos para su identificación el número de casos que se presenta con este padecimiento ha ido en aumento y no sólo se han logrado identificar criterios clínicos y bioquímicos sino que actualmente se están desarrollando terapéuticas innovadoras.

En nuestro medio se ha diagnosticado este padecimiento y se ha observado que su tratamiento a base de prednisona, que es el medicamento al que se tiene mayor accesibilidad en el hospital, es importante para lograr el objetivo de nuestras pacientes al llegar a la unidad que es un embarazo a término.

## HIPÓTESIS

El tratamiento implementado para pacientes con pérdida gestacional recurrente asociado a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos a base de prednisona ha mejorado el pronóstico de estas pacientes para lograr un embarazo en un 75% comparado con el éxito de otros tratamientos de acuerdo a la literatura.

## OBJETIVOS.

- **OBJETIVO PRINCIPAL**

Reportar en las pacientes con pérdida gestacional recurrente de la Clínica de Reproducción Humana la frecuencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos que lograron embarazarse.

- **OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

Reportar modalidades terapéuticas recibidas.

Reportar el número de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con pérdida gestacional recurrente y el número de ellas que logra embarazarse una vez corregido.

Reportar el número de pacientes sin síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con pérdida gestacional recurrente y el número de ellas que logra embarazarse una vez corregido el factor condicionante.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, comparativo en el Hospital Regional "1º de Octubre" en la Clínica de Reproducción Humana del 1º de enero al 31 de diciembre del 2008 mediante la revisión de expedientes de la unidad, se establecieron los siguientes grupos:

- **GRUPOS DE ESTUDIO**

Expedientes de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en pérdida gestacional recurrente.

- **GRUPO PROBLEMA**

Expedientes de la Clínica de Reproducción Humana del Hospital Regional "1º de Octubre" de pacientes con pérdida gestacional recurrente debida a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

- **GRUPO TESTIGO**

Expedientes de la Clínica de Reproducción Humana del Hospital Regional "1º de Octubre" de pacientes con pérdida gestacional recurrente de causa distinta al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Expedientes de pacientes:

Que cumplan con al menos un criterio clínico y uno de laboratorio de acuerdo a los criterios de Sapporo (ver anexo 1) para pérdida gestacional recurrente.

Tratadas en la Clínica de Reproducción Humana del Hospital Regional “1º de Octubre”.

Menores o iguales a 35 años de edad.

Citadas del 1º de enero al 31 de diciembre del 2008.

Con la misma pareja por más de un año en el cual no lograron embarazarse y que continúen con la misma durante el tiempo de estudio.

Derechohabientes del ISSSTE.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Expedientes de pacientes:

Que no cumplan con al menos un criterio clínico y uno de laboratorio de acuerdo a los criterios de Sapporo (ver anexo 1).

Mayores de 35 años de edad.

Con factor masculino no corregido como causa de infertilidad.

Con diagnóstico de otra enfermedad autoinmune (por ejemplo: LES).

Con tratamiento previo con corticoesteroides independientemente de la patología de base.

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Expedientes de pacientes:

Que hayan faltado a dos citas en forma consecutiva. Sin embargo, se incluirán en un análisis de intención a tratar.

Que no se encuentren en el archivo.

Que suspendieron el tratamiento a base de prednisona independientemente de la razón.

Que hayan sido enviadas a otro hospital para tratamiento definitivo.

## ANALISIS DE DATOS.

### **Variable dependiente:**

1. Presencia de embarazo.

### **Variable independiente:**

1. Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido.
2. Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales iguales o mayores de 10 SDG, con morfología normal documentada por ultrasonido o examen directo del mismo.
3. Una o más partos prematuros de productos morfológicamente normales con edad gestacional inferior o igual a 34 SDG nacidos como consecuencia de: (i) preeclampsia severa o eclampsia de acuerdo a criterios estándar, o (ii) datos de insuficiencia placentaria severa.
4. Tres o más abortos espontáneos de causa inexplicable en forma consecutiva antes de las 10 SDG, posterior a descartar anomalías hormonales o anatómicas así como alteraciones cromosómicas.
5. Anticoagulante lúpico (LA) plasmático en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia.
6. Isotipos de IgG o IgM de anticuerpos anticardiolipina (aCL) séricos o plasmáticos presentes en títulos medios o altos (por ejemplo >40 GPL o MPL, o > percentila 99), en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia medidas mediante técnicas de ELISA.
7. Isotipos de IgG y/o IgM anticuerpos anti-b2 glicoproteína-I séricos o plasmáticos (en títulos mayores a la percentila 99), presentes en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, medidas con técnica de ELISA.
8. Edad
9. Ocupación.
10. Escolaridad.
11. Tabaquismo.
12. Alcoholismo.

13. Toxicomanías.
14. Presencia de enfermedades cronicodegenerativas.
15. Ciclos menstruales.
16. Método de planificación familiar.
17. Número de gestas.
18. Número de partos eutócicos.
19. Número de cesáreas.
20. Número de abortos.
21. Edad de la pareja.
22. Tratamientos previos.

- **MÉTODO ESTADÍSTICO**

Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher con alfa de 0.5 y medidas de tendencia central.

## RESULTADOS

Se realizó un estudio en 120 pacientes de la Clínica de Reproducción Humana del Hospital Regional “1º de Octubre” en el cual se evaluaron las variables que se muestran en el cuadro 1.

**Cuadro 1. Características de la población estudiada**

<b>Características</b>	<b>Frecuencia (n=120)</b>
Edad de la paciente (años cumplidos)	31.35±3.22
Edad de la pareja (años cumplidos)	35.1±5.49
Ocupación	
• Labores del hogar	22(18.3)
• Docente	31(25.8)
• Abogada	1(0.8)
• Comerciante	6(5)
• Policía	3(2.5)
• Enfermera	13(10.8)
• Médico	2(1.7)
• Secretaria o capturista	14(11.7)
• Estudiante	3(2.5)
• Administrativo	22(18.3)
• Arquitecta	2(1.7)
• Estilista	1(0.8)
Escolaridad	
• Primaria completa	1(0.8)
• Secundaria incompleta	4(3.3)
• Secundaria completa	24(20)
• Bachillerato incompleto	7(5.8)
• Bachillerato completo	27(22.5)
• Licenciatura	54(45)
• Maestría	3(2.5)
Alcoholismo positivo	22(18.3)
Tabaquismo positivo	27(22.5)
Número de gestas al momento del estudio	
• Ninguna	34(28.3)
• Uno	18(15)
• Dos	26(21.7)
• Tres	17(14.2)
• Cuatro	14(11.7)
• Cinco	9(7.5)
• Seis	1(0.8)
• Siete	1(0.8)
Número de partos al momento del estudio	
• Ninguno	100(83.3)
• Uno	15(12.5)
• Dos	4(3.3)
• Tres	1(0.8)

<b>Características</b>	<b>Frecuencia (n=120)</b>
Número de cesáreas al momento del estudio	
• Ninguno	86(71.7)
• Uno	28(23.3)
• Dos	6(5)
Número de abortos al momento del estudio	
• Ninguno	
• Uno	51(42.5)
• Dos	17(14.2)
• Tres	34(28.3)
• Cuatro	12(10)
• Seis	5(4.2)
	1(0.8)
Embarazos ectópicos al momento del estudio	
• Ninguno	117(97.5)
• Uno	3(2.5)
Método de planificación familiar	
• Ninguno	83(69.2)
• Preservativo	21(17.5)
• Hormonal oral	5(4.2)
• Hormonal inyectable	1(0.8)
• DIU	5(4.2)
• Implante subdérmico	2(1.7)
• OTB	3(2.5)
Ciclos menstruales	49.03±44.39 días
Días de sangrado menstrual	4.98±1.72 días
Enfermedades cronicodegenerativas	
• Ninguna	107(89.2)
• Diabetes mellitas tipo 2	4(3.3)
• Hipotiroidismo	7(5.8)
• Asma	2(1.7)
Pérdida gestacional recurrente	49(40.8)
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (con respecto a la población total)	13(10.8)
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (con respecto a las pacientes con pérdida gestacional recurrente)	13(26.5)
Pacientes con tratamientos para infertilidad utilizados antes de su ingreso a la unidad	
• Ninguno	105(87.5)
• Citrato de clomifeno	9(7.5)
• Medroxiprogesterona	3(2.5)
• Danazol	1(0.8)
• Miomectomía	2(1.7)

Para variable cuantitativa se reporta promedio ± DE, para variables cualitativas se reporta frecuencia y porcentaje

De acuerdo a los criterios clínicos de Sapporo para integrar el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se encontraron los siguientes datos:

**Cuadro 2. Características clínicas para diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia (n=120)</b>
Cuadros previos de trombosis	
• Ninguno	117(97.5)
• Venosa	2(1.7)
• Pequeños vasos	1(1)
Muerte mayor de 10 SDG	
• Ninguna	87(72.5)
• Una	25 (20.8)
• Dos	7(5.8)
• Tres	1(0.8)
Nacimientos prematuros	
• Ninguno	111(92.5)
• Uno	9(7.5)
Abortos consecutivos	
• Ninguno	71(59.2)
• Dos	33(27.5)
• Tres	12(10)
• Cuatro	3(2.5)
• Seis	1(0.8)

Se reporta frecuencia y porcentaje

De las pacientes estudiadas se encontraron 49(40.8%) con pérdida gestacional recurrente de las cuales 27(55.1%) se embarazaron.

De las 49 pacientes con pérdida gestacional recurrente 13(26.5%) cursan con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

De estas 13 pacientes 4(30.8%) no se embarazaron, en este grupo 2 pacientes(15.3%) se trataron con prednisona, 1(7.6%) con enoxaparina y 1(7.6%) con prednisona y ácido acetilsalicílico; 9 de ellas(69.2%) lo lograron posterior a tratamiento. Y en relación a éste se observaron la utilización de los siguientes esquemas:

Cuadro 3. Frecuencia de embarazos en pacientes con pérdida gestacional recurrente y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en relación al tratamiento instaurado en la Clínica de Reproducción Humana

Tratamiento utilizado en la Clínica de Reproducción Humana	Frecuencia (n=13)
Prednisona 5 mg VO cada 24 h	1(7.6)
Ácido acetilsalicílico 100 mg VO cada 24 h	1(7.6)
Enoxaparina 40 mg SC cada 24 h	1(7.6)
Prednisona 5 mg VO más ácido acetilsalicílico 100 mg VO cada 24 h	6(46.1)

Se reporta frecuencia y porcentaje

Al realizar un análisis únicamente para aquellas pacientes que cumplan los criterios para síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y que se lograron embarazarse relacionándolo con el tipo de tratamiento no se demostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.3208$ ).

Cuando se consideró el tratamiento con prednisona con ácido acetilsalicílico en comparación con los otros 3 tampoco existieron diferencias estadísticas ( $p=0.2657$ ).

De estas pacientes al momento del estudio se encontraron la siguiente evolución de las gestaciones 3(33.3%) se encontraban con un embarazo normoevolutivo:

Cuadro 4. Evolución de las gestaciones en pacientes con pérdida gestacional recurrente y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Evolución del embarazo	Frecuencia (n=9)
Aborto	1(11.1)
A término	5(55.5)
Normoevolutivo	3(33.3)

Se reporta frecuencia y porcentaje

## DISCUSIÓN

La Clínica de Reproducción Humana ha tomado gran importancia ya que se ha observado un aumento de casos de parejas con infertilidad secundario al aplazamiento de la concepción, resultado del aumento en las metas como profesionales de las mujeres en nuestra época.

La pérdida gestacional tiene importantes implicaciones psicológicas y emocionales para las parejas que desean concebir<sup>(11)</sup>, por esta razón el estudio de esta patología ha ido tomando relevancia a lo largo de los años, debido a su etiología multifactorial, el estudio se ha ido ampliando a la par de nuevos descubrimientos como los encontrados en el campo de la genética.

Anteriormente se consideraba la presencia de tres o más pérdidas de productos menores de 20 SDG o con un peso menor de 500 g para definir la PGR, actualmente se considera necesario el estudio de parejas a partir de dos pérdidas y esto ha aumentado el número de pacientes tratadas en esta entidad y a su vez el aumento de las tasas de embarazo<sup>(10,26)</sup>.

En nuestro estudio nos enfocamos a la presencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos como factor causal de esta entidad.

La asociación estadística entre anticuerpos anticardiolipina y pérdida gestacional se han reportado en muchos estudios de casos y controles, estos autoanticuerpos se encuentran en 15 a 20% de las pacientes. De cualquier manera, muchos de estos estudios han fallado al momento de demostrar asociaciones significativas entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y la pérdida gestacional<sup>(3)</sup>.

Se han establecido diferentes pautas terapéuticas para el tratamiento de esta entidad, en nuestra unidad se utilizaron durante el año de estudio 4 tipos de esquemas terapéuticos: prednisona, ácido acetilsalicílico, enoxaparina y prednisona más ácido acetilsalicílico.

La tasa de éxito de las pacientes embarazadas con el síndrome antifosfolipídico, con tratamiento profiláctico trombótico, varía del 75 al 80%<sup>(27)</sup>, en nuestro estudio se encontró una tasa de 69.2%.

Al comparar los tipos de tratamiento utilizados evaluando como estándar la ingesta de prednisona con ácido acetilsalicílico y los otros utilizados en el estudio (prednisona, ácido acetilsalicílico y enoxaparina usados de forma independiente) no se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al logro de la gestación, sin embargo, el número de pacientes que se evaluaron fue reducido por lo cual sería recomendable continuar con el seguimiento en la Clínica de Reproducción para reclutar más casos de este padecimiento.

A pesar de que se ha reportado que al utilizar corticoesteroides como tratamiento ha aumentado la morbilidad en estas pacientes por sus efectos secundarios como son mayores tasas de prematuridad, hipertensión y diabetes<sup>(28)</sup> en nuestra unidad no se encontraron estas alteraciones, sin embargo, al momento del estudio todavía existían 3 pacientes que no habían concluido la gestación tratadas con prednisona más ácido acetilsalicílico de las cuales se tendrá que hacer seguimiento para saber la conclusión de los mismos.

El síndrome antifosfolipídico es una causa tratable de las pérdidas fetales, siempre y cuando se diagnostique de manera oportuna. El tratamiento y control prenatal debe individualizarse en cada paciente, pues se trata de un embarazo de alto riesgo que predispone a desarrollar complicaciones obstétricas y perinatales graves<sup>(27)</sup>.

## CONCLUSIONES

1. Para mejorar el éxito del tratamiento se deben optimizar los tiempos de ingreso a la Clínica de Reproducción Humana.
2. El número de pacientes es limitado lo que puede explicar la limitación de la significancia estadística.
3. Se aplicaron los criterios de Sapporo para este estudio y continúan siendo útiles el diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
4. Los medicamentos utilizados son los recomendados y no presentaron reacciones adversas.
5. El manejo temprano de pacientes con esta patología favorece una mejor tasa de éxito, por lo que se sugiere una mayor difusión a primer y segundo nivel de los criterios de envío a esta tipo de clínicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):132–145.
2. Tien JC, Tan TT. Non-surgical interventions for threatened and recurrent miscarriages. *Singapore Med J* 2007;48(12):1074.
3. Nielsen HS, Christiansen OB. Prognostic impact of anticardiolipin antibodies in women with recurrent miscarriage negative for the lupus anticoagulant. *Hum Reprod* 2005;20(6):1720–1728.
4. Quenby S, Farquharson RG, Dawood F, Hughes AM, Topping J. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case–control study. *Hum Reprod* 2005;20(6):1729–1732.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (aps). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
6. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48(3):728–731.
7. Dendrinios S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104:223-225.
8. Habayeb OMH, Konje J. The one-stop recurrent miscarriage clinic: an evaluation of its effectiveness and outcome. *Human Reproduction* 2004;19(12):2952-2958.
9. American College of Obstetricians and Gynaecologists. ACOG practice bulletin: management of recurrent early pregnancy loss. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2002;78:179–90.
10. Potdar N, Konje J. The endocrinological basis of recurrent miscarriages. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:424,428.
11. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:591-597.
12. Andersen AMN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J and Melbye M (2000) Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*;320:1708–1712.
13. Brigham SA, Conlon C and Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14:2868–2871.

14. Clifford K, Rai R and Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387–389.
15. Derksen AHWM, De Groot PG. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies. *Neth J Med* 2004;62(8):273-278.
16. Finazzi G, et al. The Italian registry of antiphospholipid antibodies. *Haemat* 1997;82:101-105.
17. Christiansen OB. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:304-312.
18. Mousa HA, Alfirevié Z. Trombophilia and adverse pregnancy outcome. *Croat Med J* 2001;42:135-145.
19. Branch W, Grosvenor A. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Clin Obst and Gynecol* 2006;49(4):861-874.
20. Di Simone N, Meroni PL, Asta MD, Di Nicuolo, D'Alessio MCD, Caruso A. Pathogenic role of anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies of human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin. *Human Reprod* 2007;13(2):189-196.
21. Buckingham KL, Stone PR, Smith JF, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies in serum and follicular fluid-is there a correlation with IVF implantation failure? *Human Reprod* 2006;21(3):728-734.
22. Carp HJ. Intravenous immunoglobulin: effect on infertility and recurrent pregnancy loss. *IMAJ* 2007; 9:877-880.
23. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 2003;168(13):1675-1682.
24. Chamley LW (2002) Antiphospholipid antibodies: biological basis and prospects for treatment. *J Reprod Immunol* 57,185–202.
25. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human Reprod* 2006;21(9):2216-2222.
26. Ankum WM, Erwich JJHM, Geraedts JPM, Goddijn M, Land JA, Macklon NS, et al. Recurrent miscarriage NVOG 2007.
27. Galindo-García C, Bernárdez-Zapata FJ, Hernández-Marín I, Ayala AR. Síndrome antifosfolipídico y reproducción humana. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:277-285.
28. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome during pregnancy: maternal and fetal complications and their management. *IMAJ* 2000;2:462-469.

**ANEXO I. RECOLECCIÓN DE DATOS.**

No.	Embarazo	Evolución de embarazo	Edad Paciente	Edad pareja	Gesta	Para	Cesárea	Aborto	Ectópico	Trombosis	Muerte mayor 10 SDG
1	0	0	28	46	1	0	0	0	1	0	0
2	0	0	33	30	2	0	1	1	0	0	0
3	1	1	31	36	1	0	0	1	0	0	0
4	0	0	34	37	1	0	1	0	0	0	0
5	0	0	32	35	2	0	1	1	0	0	0
6	1	2	35	30	4	0	2	2	0	0	1
7	0	0	29	41	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	32	35	0	0	0	0	0	0	0
9	1	3	28	34	1	0	0	0	0	0	0
10	0	0	34	49	0	0	0	0	0	0	0
11	1	3	33	32	1	0	0	0	0	0	0
12	1	2	30	31	4	1	1	2	0	0	0
13	1	2	34	38	5	0	1	3	0	2	1
14	1	2	34	37	1	0	1	0	0	0	0
15	0	0	29	32	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	35	40	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	33	35	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	31	32	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	24	27	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	34	46	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	34	37	0	0	0	0	0	0	0
22	1	3	34	36	3	0	0	2	0	0	1
23	0	0	35	44	1	1	0	0	0	0	0
24	1	2	34	42	4	0	2	2	0	0	0
25	0	0	29	35	0	0	0	0	0	0	0
26	1	1	29	33	2	0	0	2	0	0	1
27	1	3	29	35	4	1	0	2	0	0	0
28	1	3	34	39	3	0	0	2	0	0	0
29	0	0	33	34	3	0	1	2	0	0	0
30	1	1	28	32	2	0	0	2	0	0	0
31	0	0	30	36	2	0	0	2	0	0	1

No.	Embarazo	Evolución de embarazo	Edad Paciente	Edad pareja	Gesta	Para	Cesárea	Aborto	Ectópico	Trombosis	Muerte mayor 10 SDG
32	0	0	32	39	0	0	0	0	0	0	0
33	0	0	32	35	2	0	1	1	0	0	0
34	0	0	28	30	0	0	0	0	0	0	0
35	1	3	28	28	2	1	0	0	0	0	0
36	0	0	35	37	0	0	0	0	0	0	0
37	1	2	35	48	5	0	1	4	0	0	1
38	1	3	30	30	4	0	0	3	0	0	1
39	0	0	29	35	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	34	38	0	0	0	0	0	0	0
41	0	0	35	25	2	1	0	1	0	0	0
42	1	3	31	38	2	0	0	1	0	0	0
43	1	2	34	35	2	0	1	1	0	0	1
44	0	0	31	31	2	1	0	1	0	0	1
45	0	0	32	31	0	0	0	0	0	0	0
46	0	0	33	30	0	0	0	0	0	0	0
47	0	0	35	38	3	1	0	2	0	0	0
48	1	2	33	36	3	0	1	2	0	2	1
49	0	0	29	30	2	0	2	0	0	0	0
50	1	3	35	45	4	0	1	2	0	0	0
51	1	2	30	33	3	3	0	0	0	0	1
52	1	1	30	37	1	0	0	1	0	0	0
53	0	0	22	32	2	0	0	2	0	0	1
54	0	0	33	29	5	2	0	3	0	0	1
55	1	3	34	40	4	0	1	2	0	0	1
56	0	0	33	31	5	1	0	4	0	0	2
57	0	0	35	33	0	0	0	0	0	0	0
58	0	0	35	47	3	0	0	3	0	0	1
59	1	3	29	33	2	1	0	0	0	0	0
60	0	0	28	37	4	0	0	4	0	0	0
61	1	3	28	35	3	0	0	2	0	0	1
62	0	0	29	33	4	2	0	1	1	0	1
63	0	0	31	36	2	0	0	2	0	0	0

No.	Embarazo	Evolución de embarazo	Edad Paciente	Edad pareja	Gesta	Para	Cesárea	Aborto	Ectópico	Trombosis	Muerte mayor 10 SDG
64	0	0	34	45	0	0	0	0	0	0	0
65	0	0	33	33	3	0	1	2	0	0	2
66	0	0	28	35	0	0	0	0	0	0	0
67	1	1	27	30	3	0	1	2	0	0	0
68	0	0	28	32	0	0	0	0	0	0	0
69	1	2	28	33	3	0	1	2	0	0	0
70	0	0	32	42	1	0	0	1	0	0	1
71	0	0	33	42	5	2	1	2	0	0	1
72	1	2	35	36	5	0	2	3	0	0	0
73	0	0	30	30	0	0	0	0	0	0	0
74	0	0	30	30	3	0	0	3	0	0	1
75	1	2	31	33	5	0	2	3	0	0	1
76	0	0	31	40	0	0	0	0	0	0	0
77	1	2	34	35	1	0	1	0	0	0	0
78	0	0	35	40	1	0	1	0	0	0	0
79	1	4	27	48	1	0	1	0	0	0	0
80	1	2	23	27	1	1	0	0	0	0	0
81	0	0	34	36	2	0	1	1	0	0	0
82	0	0	33	35	1	0	0	1	0	0	0
83	0	0	34	40	0	0	0	0	0	0	0
84	0	0	35	35	0	0	0	0	0	3	0
85	0	0	20	22	2	0	0	2	0	0	0
86	0	0	29	39	2	0	0	2	0	0	1
87	0	0	34	38	0	0	0	0	0	0	0
88	0	0	33	38	0	0	0	0	0	0	0
89	0	0	32	36	0	0	0	0	0	0	0
90	0	0	33	33	4	0	1	3	0	0	0
91	1	3	34	36	7	0	0	6	0	0	0
92	0	0	28	28	2	0	0	2	0	0	0
93	1	2	29	35	2	2	0	0	0	0	0
94	1	2	24	27	1	1	0	0	0	0	0
95	0	0	34	34	0	0	0	0	0	0	0

No.	Embarazo	Evolución de embarazo	Edad Paciente	Edad pareja	Gesta	Para	Cesárea	Aborto	Ectópico	Trombosis	Muerte mayor 10 SDG
96	0	0	27	39	0	0	0	0	0	0	0
97	0	0	35	43	3	1	0	2	0	0	1
98	1	3	35	29	4	0	1	2	0	0	0
99	1	3	34	51	4	0	0	3	0	0	0
100	0	0	29	32	2	0	0	2	0	0	0
101	1	2	30	30	1	0	1	0	0	0	0
102	0	0	33	36	2	0	0	2	0	0	2
103	0	0	35	40	5	0	1	4	0	0	3
104	1	3	26	28	3	0	0	2	0	0	2
105	1	2	34	33	3	0	1	2	0	0	0
106	0	0	35	29	0	0	0	0	0	0	0
107	1	3	30	35	5	0	0	3	1	0	0
108	0	0	35	35	1	0	0	1	0	0	0
109	0	0	35	35	0	0	0	0	0	0	0
110	1	1	30	34	2	0	0	2	0	0	2
111	0	0	23	23	2	0	0	2	0	0	1
112	0	0	30	30	3	0	0	3	0	0	0
113	0	0	33	29	2	1	0	1	0	0	0
114	0	0	30	33	1	0	0	1	0	0	0
115	0	0	33	29	2	1	0	1	0	0	0
116	1	1	28	26	4	0	2	2	0	0	0
117	0	0	31	31	0	0	0	0	0	0	0
118	1	3	30	44	6	1	1	4	0	0	1
119	1	4	35	40	4	0	1	2	0	0	2
120	0	0	31	34	3	0	0	3	0	0	2

#### ANEXO I. RECOLECCIÓN DE DATOS.

No.	Nacimiento prematuro	Abortos consecutivos	PGR	LA 1	LA 2	aCL IgG 1	aCL IgM 1	aCL IgG 2	aCL IgM 2	Antib2 IgM 1	Antib2 IgG 1	Antib2 IgM 2	Antib2 IgG 2	Fibrinogeno
1	0	0	0											290

No.	Nacimiento prematuro	Abortos consecutivos	PGR	LA 1	LA 2	aCL IgG 1	aCL IgM 1	aCL IgG 2	aCL IgM 2	Antib2 IgM 1	Antib2 IgG 1	Antib2 IgM 2	Antib2 IgG 2	Fibrinogeno
2	0	0	0											263
3	0	0	0											286
4	0	0	0											378
5	0	0	0	77	90	88	76	96	80	23	30	35	33	268
6	0	2	1											435
7	0	0	0											565
8	0	0	0											983
9	0	0	0											497
10	0	0	0											439
11	0	0	0											423
12	0	2	1	40,9	44,7	12,7	10,6	13	1,1	15,3	2,4	7,1	6,1	564
13	0	3	1	43,4	42,7	101	76	94	90	0	1,1	0	0	750
14	0	0	0											413
15	0	0	0											313
16	0	0	0											274
17	0	0	0	51,5										376
18	0	0	0											226
19	0	0	0											250
20	0	0	0											389
21	0	0	0											255
22	0	2	1	33,2		2	2	0,1	10,6	1,6	20,8	0,5	1,5	518
23	0	0	0											347
24	0	2	1	76	77	5,1	0			5,2	10,1			468
25	0	0	0	46,9										353
26	0	2	1	86	99	2	2	2	2	11	1	15	19	345
27	0	2	1	40,4	42,7	3,5	2	0	0	4,5	3,9	13	0	587
28	0	2	1			2	0,3			5,2	4,3			335
29	1	2	1	41,2		2	2,1							308
30	0	2	1	43,7		4,3	2	2	2	8,3	1	8,3	1	385
31	0	2	1	40,6	48,7	2	36	0,2	0,1	4,9	11,5			421
32	0	0	0											467
33	0	0	0											462

No.	Nacimiento prematuro	Abortos consecutivos	PGR	LA 1	LA 2	aCL IgG 1	aCL IgM 1	aCL IgG 2	aCL IgM 2	Antib2 IgM 1	Antib2 IgG 1	Antib2 IgM 2	Antib2 IgG 2	Fibrinogeno
34	0	0	0											223
35	1	0	0	36,8	39,8	76	100	66	88	8	3	17	2,7	458
36	0	0	0											385
37	0	3	1	58,8		2	2,1			0	1,1			399
38	0	3	1			8	1							237
39	0	0	0											217
40	0	0	0											646
41	1	0	0											210
42	0	0	0											204
43	0	0	0											391
44	0	0	0											167
45	0	0	0											260
46	0	0	0											270
47	1	2	1			2	2			4,3	1,8	3,7	8	517
48	0	2	1	47,4	49,4	2	2			6,3	1	13,1	4	308
49	0	0	0											359
50	0	2	1			0	0			3	6			472
51	0	0	0											435
52	0	0	0											522
53	0	2	1	41,4	56,7	3,8	3	2	2,1	29	150	34,8	107	445
54	0	3	1	39,8		2,4	2	4,2	2	8	8,2	9,6	1,7	343
55	0	2	1	37,3	50	2,6	0	2	2	5,4	3,4			411
56	0	0	0			1	2,13			1	1,22			379
57	0	0	0											180
58	0	3	1			4,6	2,1			6,5	2,6			339
59	1	0	0	66,2	77,7	3,6	2			8	3	8,7	7,5	458
60	0	4	1			2	2			10	2,5			452
61	0	2	1											467
62	0	3	1							11,7	0,42			563
63	0	2	1	49	49,7	0,8	20,2	0,7	21,5	10	5,5	1,6	2,8	329
64	0	0	0											209
65	0	2	1											364

No.	Nacimiento prematuro	Abortos consecutivos	PGR	LA 1	LA 2	aCL IgG 1	aCL IgM 1	aCL IgG 2	aCL IgM 2	Antib2 IgM 1	Antib2 IgG 1	Antib2 IgM 2	Antib2 IgG 2	Fibrinogeno
66	0	0	0											351
67	0	0	0											429
68	0	0	0											395
69	0	2	1											268
70	0	0	0	47,7		2	2							352
71	0	2	1											303
72	1	3	1	36,7										405
73	0	0	0											423
74	0	3	1	45,3	32,8	2,7	2			11	0,2	7,4	1,7	354
75	0	3	1											239
76	0	0	0											352
77	0	0	0	57,7		2	2			4,8	2			414
78	0	0	0											418
79	0	0	0											229
80	0	0	0											410
81	1	0	0											452
82	0	0	0											362
83	0	0	0											0
84	0	0	0											388
85	0	2	1	52,4	55	2	2							590
86	0	2	1	41,6						6	14			472
87	0	0	0											474
88	0	0	0											222
89	0	0	0							6,2	0,1			356
90	0	2	1	43,6		3,2	2,1			5,2	1,9			354
91	0	6	1			0	6,5	1,7	6	6	3	3,4	2,7	218
92	0	0	0											218
93	0	0	0											298
94	0	0	0											459
95	0	0	0											250
96	0	0	0											313
97	0	2	1	43,7	46,6	2	2	2		7	1,9			578

No.	Nacimiento prematuro	Abortos consecutivos	PGR	LA 1	LA 2	aCL IgG 1	aCL IgM 1	aCL IgG 2	aCL IgM 2	Antib2 IgM 1	Antib2 IgG 1	Antib2 IgM 2	Antib2 IgG 2	Fibrinogeno
98	0	2	1			0	0	0	0	0	0	0	0	331
99	0	3	1			2	2	0	0	3,8	5,4	5,4	3,8	235
100	0	2	1	46,1	56,4	2	2,3	2	2	0	0	5,5	1,1	370
101	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	454
102	0	2	1	102,8	99,2	141	115,8	153,3	293,2	237	133	95	25	523
103	0	4	1			2,5	5,5	0	0	0	0	0	0	409
104	0	2	1			2,1	2	2	2	2,5	10,5	5,2	6,6	243
105	0	2	1	40,6	41,7	3	5	4	6	66	125	76,6	113	365
106	0	0	0											222
107	0	3	1	49,8	56,7	3,7	16	4,9	2,1	6,3	2,7	13	14,8	318
108	0	0	0	47,2	41,5	2	2							358
109	0	0	0											455
110	0	2	1			2	2			3,3	0,6			403
111	0	2	1	40				2	2			6,5	7,7	775
112	0	3	1			2	2,1			6	0,1			433
113	0	0	0											230
114	0	0	0											217
115	0	0	0											457
116	0	2	1											297
117	0	0	0											309
118	1	4	1	38,1		2	3,2	2	7,7	21	1,2	12	27	234
119	1	0	0	40,3		2	2			0,4	1			492
120	0	2	1	39,6		2,1	6,3	2,1	6,3	11,5	5,7			430

#### ANEXO I. RECOLECCIÓN DE DATOS.

No.	SAAF	Ocupación	Escolaridad	ECD	Ciclos	Días sangrado	MPF	Alcoholismo	Tabaquismo	Toxicomanías	Tratamientos previos	Tx en BRH
1	0	6	6	0	28	3	0	0	0	0	0	0
2	0	2	9	1	180	7	0	0	0	0	0	0
3	0	7	9	0	28	8	1	1	1	0	0	0

No.	SAAF	Ocupación	Escolaridad	ECD	Ciclos	Días sangrado	MPF	Alcoholismo	Tabaquismo	Toxicomanías	Tratamientos previos	Tx en BRH
4	0	1	6	0	210	6	0	0	1	0	1	0
5	1	10	7	0	28	5	4	0	0	0	0	1
6	0	2	9	0	31	4	0	0	0	0	0	0
7	0	5	8	0	28	4	0	0	0	0	0	0
8	0	10	9	0	28	5	0	0	0	0	0	0
9	0	10	6	0	30	7	0	0	0	0	0	0
10	0	2	9	0	90	3	5	0	0	0	0	0
11	0	1	6	0	90	8	1	0	0	0	0	0
12	1	1	6	0	30	3	4	0	0	0	0	4
13	1	2	9	0	28	3	0	0	0	0	0	1
14	0	10	9	0	30	5	0	0	0	0	0	0
15	0	2	9	0	45	8	0	0	0	0	0	0
16	0	9	8	0	36	4	1	0	0	0	0	0
17	0	6	6	0	28	8	0	0	0	0	3	0
18	0	2	9	0	45	3	1	0	0	0	0	0
19	0	8	8	0	90	5	0	0	1	0	1	0
20	0	1	9	0	35	3	5	0	0	0	0	0
21	0	10	8	0	28	5	0	0	0	0	1	0
22	0	7	8	0	30	5	0	0	0	0	0	0
23	0	1	8	0	28	5	0	0	1	0	0	0
24	1	1	6	0	28	7	1	0	0	0	0	2
25	0	2	9	0	23	8	0	0	0	0	0	0
26	1	1	6	0	30	6	0	0	0	0	0	4
27	0	1	6	0	90	6	0	0	0	0	0	0
28	0	2	10	0	28	3	1	0	0	0	0	0
29	0	10	9	0	26	3	0	0	0	0	0	0
30	0	12	5	0	27	7	0	1	1	0	0	0
31	0	2	9	0	30	6	0	0	0	0	0	0
32	0	5	6	0	90	3	0	0	0	0	0	0
33	0	2	6	0	28	3	0	0	0	0	0	0
34	0	2	9	0	30	3	0	0	1	0	0	0
35	1	2	9	0	40	7	0	0	0	0	0	4

No.	SAAF	Ocupación	Escolaridad	ECD	Ciclos	Días sangrado	MPF	Alcoholismo	Tabaquismo	Toxicomanías	Tratamientos previos	Tx en BRH
36	0	6	9	0	90	4	0	0	0	0	0	0
37	0	2	9	0	60	3	0	0	0	0	0	0
38	0	10	9	0	90	4	0	1	1	0	1	0
39	0	8	8	0	15	4	0	0	0	0	0	0
40	0	10	6	0	28	4	0	0	0	0	4	0
41	0	2	9	0	28	7	0	0	0	0	0	0
42	0	2	10	0	30	5	1	0	0	0	4	0
43	0	8	8	0	42	8	0	0	0	0	0	0
44	0	4	7	0	35	3	0	0	0	0	0	0
45	0	3	10	0	30	5	0	0	0	0	0	0
46	0	1	9	0	28	8	0	0	0	0	0	0
47	0	6	9	0	30	3	1	0	0	0	0	0
48	1	2	9	0	26	4	0	0	0	0	0	4
49	0	1	6	0	30	3	7	0	0	0	0	0
50	0	8	6	0	30	5	4	0	1	0	0	2
51	0	1	5	0	28	3	0	0	0	0	0	0
52	0	6	9	5	28	4	0	0	1	0	0	0
53	1	2	9	0	32	3	2	1	0	0	0	1
54	0	10	6	0	25	5	0	1	1	0	1	0
55	0	10	9	0	28	3	4	0	0	0	0	2
56	0	1	9	0	28	3	1	1	1	0	0	0
57	0	8	6	0	28	5	1	0	0	0	0	0
58	0	2	9	0	30	8	0	0	1	0	0	0
59	1	2	9	0	40	7	0	0	0	0	0	4
60	0	11	9	0	28	5	0	0	0	0	0	0
61	0	1	9	0	30	5	1	0	0	0	0	0
62	0	10	8	0	30	4	1	0	0	0	0	0
63	0	6	9	0	30	4	1	0	0	0	0	0
64	0	1	6	0	37	3	0	0	0	0	1	0
65	0	6	8	0	28	8	1	0	0	0	0	0
66	0	1	4	5	180	2	0	1	0	0	0	0
67	0	6	8	0	28	5	0	0	1	0	0	0

No.	SAAF	Ocupación	Escolaridad	ECD	Ciclos	Días sangrado	MPF	Alcoholismo	Tabaquismo	Toxicomanías	Tratamientos previos	Tx en BRH
68	0	1	8	0	120	3	0	0	0	0	2	0
69	0	10	9	0	28	5	1	1	1	0	0	0
70	0	10	9	0	90	5	0	1	0	0	0	0
71	0	10	8	0	30	7	0	0	0	0	0	0
72	0	1	8	0	28	5	4	0	0	0	0	0
73	0	8	5	0	28	1	0	1	0	0	0	0
74	0	2	9	0	28	4	0	1	0	0	0	0
75	0	8	8	0	40	5	1	1	0	0	0	0
76	0	2	9	0	180	8	0	1	1	0	0	0
77	0	10	9	0	32	5	0	1	0	0	0	0
78	0	6	9	0	26	6	0	0	0	0	0	0
79	0	8	6	6	90	6	0	1	0	0	0	0
80	0	4	6	0	120	5	0	0	0	0	0	0
81	0	10	9	0	30	5	7	0	1	0	0	0
82	0	6	7	0	180	7	0	0	0	0	0	0
83	0	8	9	0	35	7	0	0	1	0	0	0
84	0	2	9	0	25	7	0	1	0	0	0	0
85	0	1	6	0	30	5	0	0	0	0	0	0
86	0	9	8	0	30	4	0	0	0	0	0	0
87	0	2	9	5	28	4	2	1	1	0	0	0
88	0	5	8	0	28	4	0	0	0	0	0	0
89	0	4	6	0	60	3	0	0	0	0	0	0
90	0	10	9	0	28	3	0	0	1	0	0	0
91	0	6	8	5	28	3	2	0	0	0	0	0
92	0	2	9	0	180	5	2	0	1	0	0	0
93	0	4	6	0	120	7	0	0	1	0	0	2
94	0	1	7	0	90	7	1	0	1	0	0	0
95	0	2	9	1	28	3	0	0	0	0	1	0
96	0	2	9	0	35	6	0	0	0	0	0	0
97	0	10	9	0	28	4	0	1	0	0	0	0
98	0	8	8	0	28	3	1	0	0	0	0	0
99	0	4	9	0	28	3	1	0	0	0	0	2

No.	SAAF	Ocupación	Escolaridad	ECD	Ciclos	Días sangrado	MPF	Alcoholismo	Tabaquismo	Toxicomanías	Tratamientos previos	Tx en BRH
100	1	2	9	0	28	5	1	0	0	0	0	4
101	0	2	9	5	60	8	3	0	0	0	0	0
102	1	1	8	0	30	7	0	0	0	0	0	3
103	0	6	8	5	28	4	1	0	0	0	0	0
104	0	8	5	6	28	5	0	0	0	0	0	0
105	1	6	9	0	30	5	2	0	0	0	0	3
106	0	2	9	1	240	5	0	0	0	0	0	0
107	1	8	8	0	30	3	0	1	1	0	0	4
108	0	1	7	0	60	8	0	0	0	0	0	0
109	0	8	8	0	28	6	0	0	0	0	0	0
110	0	4	7	1	60	7	0	0	0	0	0	0
111	0	9	9	0	28	3	0	0	0	0	0	0
112	0	10	8	0	28	5	0	0	0	0	2	0
113	0	10	8	0	28	8	0	1	1	0	1	0
114	0	10	7	5	30	6	0	0	0	0	0	0
115	0	10	8	0	30	5	0	0	0	0	0	0
116	0	1	6	0	28	6	7	0	1	0	0	0
117	0	11	6	0	30	7	0	1	0	0	0	0
118	0	2	9	0	28	5	0	1	1	0	0	0
119	0	2	9	0	28	3	0	0	0	0	1	2
120	0	8	8	0	180	6	0	0	1	0	2	0

## ANEXO II. VALORES DE VARIABLES

Número	Embarazo	Evolución de embarazo	Edad paciente	Edad pareja	Gesta	Para	Cesárea	Aborto	Ectópico	Trombosis	Muerte>10 SDG
--------	----------	-----------------------	---------------	-------------	-------	------	---------	--------	----------	-----------	---------------

Progresivo	0:no	0:sin embarazo	Cumplida Años	Cumplida Años	Número de embarazos	Número de partos	Número de cesáreas	Número de abortos	Número de ectópicos	1:arterial	Número de muertes >10 SDG
	1:sí	1:aborto								2:venosa	
		2:a término								3:pequeños vasos	
		3:en evolución									
		4:pretérmino									

Nacimiento prematuro	Abortos consecutivos	PGR	LA - 1	LA - 2	aCL IgG - 1	aCL IgM - 1	aCL IgG - 2	aCL IgM - 2	Anti-b2 glicoproteína IgM - 1	Anti-b2 glicoproteína IgG - 1	Anti-b2 glicoproteína IgM - 2	Anti-b2 glicoproteína IgG - 2
Número de nacimientos prematuros	Número de abortos consecutivos	0:no 1:sí	1er. Valor de LA	2º valor de LA	1er. Valor de aCL IgG	1er. Valor de aCL IgM	2º valor de aCL IgG	2º valor de aCL IgM	1er. Valor de anti-β2-GPI IgM	1er. Valor de anti-β2-GPI IgG	2º valor de anti-β2-GPI IgM	2º valor de anti-β2-GPI IgG

## ANEXO II. VALORES DE VARIABLES

Fibrinogeno	SAAF	Ocupación	Escolaridad	ECD	Ciclos	Días sangrado	MPF
Valor de fibrinógeno	0:no	1:labores del hogar	1:analfabeta	1:Diabetes mellitus	Número de días del ciclo	Días de sangrado menstrual	1:preservativo
	1:sí	2:docente	2:sabe leer y escribir	2: Hipertensión arterial			2:hormonal oral
		3:licenciado	3:primaria incompleta	3:Enfermedades			3:hormonal

		autoinmunes	menstrual	inyectable
4:comerciante	4:primaria completa	4:IRC o donador de riñón		4:DIU
5:policía	5:secundaria incompleta	5:hipotiroidismo		5:implante subdérmico
6:enfermera	6:secundaria completa	6:asma		6:parches
7:médico	7:bachillerato incompleto			7:OTB
8:secretaria o capturista	8:bachillerto completo			
9:estudiante	9:licenciatura			
10:administrativo	10:maestría			
11:arquitecto	11:doctorado			

Alcoholismo	Tabaquismo	Toxicomanías	Tratamientos previos	Tx en BRH
0:no	0:no	0:no	0:ninguno	1:prednisona
1:sí	1:sí	1:sí	1:clomifeno	2:ASA
			2:medroxiprogesterona	3:enoxaparina
			3:danazol	4:prednisona+ASA
			4:miomectomía	