

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

114

**RESULTADO MATERNO Y PERINATAL EN GESTANTES
CON SINDROME DE ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLIPIDOS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A
DRA. ROCIO OROZCO GULLEN

TUTOR Y ASESOR
DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE

COLABORADOR
DRA. SILVIA FIGUEROA GILES

136388



MEXICO, D. F.

1998



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).

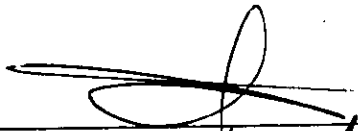
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

TESIS

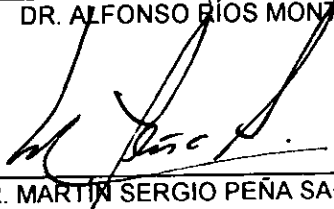
**RESULTADO MATERNO Y PERINATAL
EN GESTANTES CON SINDROME DE
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS**

DIRECTOR DEL HOSPITAL




DR. ALFONSO RÍOS MONTEIL

JEFE DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN MÉDICA



DR. MARTÍN SERGIO PEÑA SANDOVAL

TUTOR Y ASESOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE
PERINATOLOGÍA



DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE

COLABORADOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA



DRA. SILVIA FIGUEROA GILES

DR. ALFONSO RIOS MONTIEL
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"

DR. MARTIN SERGIO PEÑA SANDOVAL
JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
DEL HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"

DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE
JEFE DEL SERVICIO DE PERINATOLOGIA
DEL HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
TUTOR Y ASESOR DE TESIS

DRA. SILVIA FIGUEROA GILES
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
COLABORADOR DE TESIS

DEDICATORIA

A MI MADRE
POR SU APOYO
Y COMPENSIÓN
EN TODO MOMENTO.

A MIS PEQUEÑOS HIJOS
IVAN Y JIRAM
POR EL TIEMPO QUE LES DEBO
Y PORQUE INOCENTEMENTE
HAN SABIDO ESPERAR.

A MI AMIGO INCONDICIONAL
QUE SIEMPRE ESTÁ A MI LADO
Y GRACIAS A ÉL HE PODIDO SALTAR
LAS BARRERAS Y LLEGAR A LAS
METAS QUE ME HE FIJADO EN LA VIDA
ESE AMIGO..... "ES DIOS".

RESUMEN

TITULO: Resultado materno y perinatal en gestantes con síndrome anticuerpos antifosfolípidos.

OBJETIVO: Descubrir morbilidad y mortalidad materna y perinatal en gestantes portadoras de síndrome anticuerpos antifosfolípidos.

DISEÑO: Estudio retrospectivo, transversal, observacional, descriptivo, no controlado.

MATERNAL Y MÉTODOS: Se realizó en el Instituto Mexicano de Seguro Social, Hospital de Gineco-Obstetricia, "Luis Castelazo Ayala"; en un periodo comprendido de 1992 a 1997. Se analizaron la morbi-mortalidad materna y perinatal de 18 pacientes con síndrome anticuerpos antifosfolípidos.

RESULTADOS: Fueron analizados 18 embarazos de pacientes con síndrome anticuerpos antifosfolípidos. Se destaca en los antecedentes de trombosis venosa; en relación a síndrome anticuerpos antifosfolípidos primario y secundario se observaron en el 39% y 61% respectivamente para cada uno de ellos. El anticuerpo antifosfolípido encontrado en todas las pacientes fue el anticardiolipina, y solo en 2 casos se encontró anticoagulante lúpico. La incidencia de pérdida fetal fue del 38%, y en cuanto a la morbilidad perinatal representada por el retardo del crecimiento intrauterino fue de 16%, la prematuridad en un 44%, la ruptura prematura de membranas en 16% y el oligohidramnios en un 16%. La hipertensión asociada se observó en un 5%; finalmente el resultado perinatal satisfactorio se presentó en el 68% de los casos, siendo manejados el 82% con prednisona y aspirina.

CONCLUSIONES: Se confirma que el síndrome anticuerpos antifosfolípidos es una entidad con alta morbilidad perinatal; en nuestro estudio los resultados son similares a los reportados en la literatura; observándose una respuesta aceptable con el manejo a expensas de prednisona y aspirina.

**RESULTADO MATERNO Y PERINATAL
EN GESTANTES CON SINDROME DE
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos se define como la presencia de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico, en pacientes con trombosis arterial o venosa, pérdida fetal o trombocitopenia.(16)

Desde hace 20 años se tenía la noción de una asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y algunas manifestaciones de enfermedad.

Bowie y Co-Workers reportaron en 1963 que la trombosis ocurría en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico ante la presencia de anticoagulante circulante.

En 1965 Alarcón-Segovia y Osmundson describieron las manifestaciones vasculares periféricas de Lupus Eritematoso Sistémico en un número de pacientes que tenían estudios falsos positivos para sífilis y/o anticoagulante circulante.

En 1986 Huges y su grupo describieron por radioinmunoensayo y prueba de ELISA que la enfermedad vascular periférica y las manifestaciones de trombocitopenia del Lupus Eritematoso Sistémico, estaban asociados con Anticuerpos anticardiolipina en suero.

Ellos propusieron un síndrome que ocurría con Lupus Eritematoso Sistémico; preliminarmente lo llamaron SÍNDROME ANTICARDIOLIPINA. (1)

En 1989 se confirmó la asociación de un grupo de manifestaciones con la presencia de anticuerpos anticardiolipina en el Lupus Eritematoso Sistémico, por la participación de anticuerpos reactivos contra los fosfolípidos se cambió el nombre por el de SÍNDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS; aunque este término apareció por primera vez en 1987. (11)

En 1990 se realizaron estudios por medio de la prueba de ELISA, colocando anticuerpos antifosfolípidos anecoicos y encontraron la presencia de un cofactor identificado como B2-glicoproteína-1 (B2 GPI), una proteína sérica que tiene la propiedad de inhibir la coagulación intrínseca y la actividad de la adenilciclase de las plaquetas.

Se han descrito otros cofactores potenciales como:

- Protrombina - Proteína C y -Proteína S. (1) (10)

En 1996 se realizó un estudio que lo define y clasifica recientemente, y ahora se le da el nombre de SÍNDROME DE COFACTORES ANTIFOSFOLÍPIDOS. (20)

ETIOLOGÍA

Los anticuerpos antifosfolípidos involucrados en este síndrome son los siguientes:

- Anticoagulante lúpico,
- Anticardiolapina, y
- el productor del -VDRL- falso provisto no reconocido como patógeno.

ANTICOAGULANTE LÚPICO

Es una inmunoglobulina (Ig) G o M detectada en algunos pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y en otros sin enfermedad inmunológica. Tiene actividad anticoagulante al bloquear la estimulación del complejo activador de Protrombina: Protrombina, factores Xa, V y calcio. La interacción del complejo activador de Protrombina con fosfolípidos conduce a la prolongación del tiempo de coagulación dependiente de éstos últimos.

Los pacientes con este anticoagulante tienen un riesgo mayor de trombosis, sin embargo son raras las complicaciones hemorrágicas. Además de una elevada incidencia de trombosis arteriales y venosas; este anticoagulante también se vincula con la hipertensión, anemia hemolítica, neoplasias diversas y ciertos medicamentos.

Los fármacos relacionados con la inducción de anticoagulante lúpico son hidralacina, clorpromacina y procainamida, que producen un síndrome similar al Lupus. (7)

ANTICUERPO ANTICARDIOLIPINA

La cardiolipina es un fosfolípido con carga negativa doble unido al glicerol. Las mujeres con concentraciones elevadas de anticuerpos anticardiolipina tienen síntomas clínicos similares a los del anticoagulante lúpico circulante. Se han observado abortos y pérdidas gestacionales múltiples, así como una mayor incidencia de complicaciones trombóticas y trombocitopenia.

La cardiolipina es parte del antígeno utilizado para el análisis de VDRL.

Los anticuerpos contra antígenos lipídicos como la cardiolipina pudieran tener participación crucial en las anomalías de coagulación. Aquellos que participan en esta actividad anticoagulante se unen a diversos fosfolípidos de carga negativa que incluyen cardiolipina. Esta afinidad por fosfolípidos contribuye a la cifra de falsos positivos de VDRL, convirtiéndolo en un marcador de identificación de estos anticuerpos en algunas pacientes.

Harris y colaboradores en un estudio realizado recalcaron que el anticuerpo anticardiolipina del subtipo IgG era predictivo de pérdida gestacional y trombosis. Estudios adicionales sugieren que los anticuerpos contra fosfolípidos que se encuentran en el suero de mujeres cuya única manifestación era una pérdida gestacional, solían ser de la clase IgM.

Un estudio similar reveló la prevalencia de anticuerpo anticardiolipina IgG de 1.5%.

Se han encontrado concentraciones elevadas de anticuerpo anticardiolipina de manera transitoria en pacientes con trastornos como infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana y citomegalovirus. (7)

En 1990 se descubrió la presencia de los siguientes cofactores:

- a) GLYCOPROTEINA B₂-1 (B₂ GPI) una proteína sérica que tiene la propiedad de inhibir la coagulación intrínseca y la actividad de la adeniliclasa de las plaquetas.

- b) PROTROMBINA para anticoagulante lúpico.
- c) PROTEÍNA C
- d) PROTEÍNA S para antifosfolípidos.(1)

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS CLASIFICACIÓN

Anticuerpos Antifosfolípidos Verdaderos

1. IgM aPTC
2. IgM aPTC en anemia hemolítica autoinmune.
3. IgG aCL oculta en humanos normales
4. aCL en sífilis
5. aCL monoclonal de humanos

Pseudo Anticuerpos Antifosfolípidos

1. aCL en enfermedades autoinmunes humanas
2. Algunos Anticoagulantes Lúpicos
3. Anti-fosfatidylethanolamina

Anticuerpos Anticofactor

1. Anti-glycoproteína B₂-1
 2. Antiprotrombina (Anticoagulante lúpico)
-

aPTC anticuerpos fosfatidicolina.

aCL anticuerpos anticardiolipina. ⁽²⁾

PATOGENIA

Se desconoce el mecanismo preciso que relaciona los anticuerpos antifosfolípido con la trombosis. Se han propuesto los siguientes mecanismos:

- a) Que los anticuerpos antifosfolípidos inhiben la producción de prostaciclina por parte de las células endoteliales, con el consiguiente incremento en la agregación plaquetaria.

b) Que los anticuerpos inhiban la activación de la proteína C, una activación catalizada por la formación de un complejo trombina-trombomodulina en presencia de fosfolípidos de la membrana de la célula endotelial. Como la proteína C contrarresta la coagulación, la inhibición de su activación favorecería la trombosis.

c) Los anticuerpos pueden neutralizar el efecto inhibitor de la B₂-glucoproteína 1, que suprime la conversión de protrombina en trombina, y de ésta forma la trombosis.

La inmunoglobulina (Ig) G de pacientes con anticoagulante lúpico altera la producción de tromboxano, incrementa su producción, esto disminuye la producción de prostaciclina, lo cual causa vasoconstricción, agregación plaquetaria, trombosis y disminución del flujo uteroplacentario. (7,19)

Recientemente se ha descubierto el siguiente mecanismo patogénico de este trastorno:

- Se ha encontrado anticoagulante lúpico, anticuerpos agonistas fosfolípidos o asociados a proteínas, los cuales inhiben fosfolípidos dependientes de la coagulación sanguínea.
- La ANEXINA V (previamente conocida como proteína anticoagulante placentaria 1 y anticoagulante vascular alfa), es encontrada en la placenta y el endotelio vascular, entre otros tejidos. Esta proteína, la cual aún su función no está bien establecida, tiene una potente propiedad anticoagulante, que se basa

en su alta afinidad por los fosfolípidos aniónicos, y es capaz de desplazar factores de coagulación.

Es encontrada en la superficie del sincytiotrofoblasto. Se ha encontrado disminuida en las pacientes con este síndrome, es antitrombótica. Se considera que los anticuerpos antifosfolípidos (IgG) reducen los niveles de ANEXINA V y aceleran la coagulación del plasma. Esta reducción de la anexina V puede ser un importante mecanismo de trombosis y pérdida de embarazo. Se acelera la coagulación de la superficie de las células endoteliales de la vena umbilical. (22)

CLASIFICACIÓN:

a) SÍNDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS PRIMARIO

Cuando no está asociado al Lupus Eritematoso Sistémico o alguna otra enfermedad del tejido conectivo.

b) SÍNDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS SECUNDARIO

Cuando está asociado a Lupus Eritematoso Sistémico.(7,20)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

CRITERIOS DE SÍNDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

a) Clínicos:

- Trombosis venosa
- Trombosis arterial
- Pérdida fetal recurrente
- Trombocitopenia

b) Laboratorio:

- Anticuerpos anticardiolapina IgG (mayor de 20 UI)o

- IgM (mayor de 10 UI)
- Anticoagulante lúpico positivo
- VDRL falso positivo

El diagnóstico se establece cuando las pacientes muestran por lo menos 1 criterio clínico y 1 de laboratorio.

Las pruebas serológicas deben ser positivas al menos en 2 ocasiones en un intervalo de 6 a 8 semanas.(16)

Recientemente Alarcón-Segovia y colaboradores en una serie de 667 pacientes identificaron Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos asociado a Lupus Eritematoso Sistémico.

Ellos descubrieron nueve manifestaciones asociadas con la presencia de anticuerpos anticardiolipina.

Con la combinación de esas manifestaciones con títulos de anticuerpos anticardiolipina, ellos proponen la clasificación de Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos como:

- a) Definitiva
- b) Probable
- c) Dudosa

La mayor ventaja de estos criterios comparado con los criterios anteriores, es que ellos hacen una consideración simultánea; los títulos de anticuerpos anticardiolipina y las manifestaciones clínicas.(20)

**CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN FAMILIAR PARA EL SÍNDROME
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

a) Manifestaciones clínicas asociadas con Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos en 667 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (en disminución de la frecuencia).

- Livedo reticularis
- Trombocitopenia
- Pérdida fetal recurrente
- Trombosis venosa
- Anemia hemolítica
- Oclusión arterial
- Úlceras en miembros inferiores
- Hipertensión pulmonar
- Myelitis transversa

b) Grupos de clasificación y categorías de Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos en 667 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

Niveles de Anticuerpos Anticardiolipina	Número de manifestaciones Clínicas		
	2	1	0
Alto (mayor de 5 s.d)	Definitivo	Probable	Dudoso
Bajo (mayor de 2, menor de 5 s.d)	Probable	Dudoso	Negativo
Negativo (menor de 2 s.d)	Dudoso	Negativo	Negativo

Alarcón-Segovia 1996.(20)

COMPLICACIONES

a) ABORTO RECURRENTE Y MUERTE FETAL

La frecuencia de aborto recurrente y muerte fetal en presencia de anticoagulantes lúpico es mayor del 90% en mujeres no tratadas.

b) PREMATUREZ Y RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

La incidencia de parto pretérmino en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos está muy aumentada.

c) PRECLAMPSIA

Las mujeres con este síndrome tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo, ya que existe un defecto de PGI₂ vascular en ambos trastornos, así como datos histopatológicos placentarios similares.(7,3)

TRATAMIENTO

El tratamiento del Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos hasta el momento actual sigue siendo controvertido, ya que se han utilizado varios esquemas terapéuticos, pero ninguno ha logrado una sobrevida fetal del 100%.

El manejo está encaminado a eliminar o reducir los factores que pueden predisponer a la trombosis. El tratamiento se dirige a la supresión del anticoagulante lúpico y reversión de las anomalías de la coagulación.

Los esquemas más utilizados son los siguientes:

1) PREDNISONA Y ASPIRINA

Debe iniciarse cuando se diagnostica el síndrome, o incluso antes de éste, la paciente debe estar con tratamiento antitrombótico profiláctico con aspirina; ya que inhibe la agresión plaquetaria.

- La DOSIS profiláctica de ASPIRINA oscila entre 75-80 mg/24 hrs. Se sabe que la aspirina disminuye los niveles de IgG y previene la preclampsia.(5,23)
- La DOSIS de PREDNISONA varía de 30-40 mg/24 hrs. En varios estudios se reporta que el uso de la prednisona aumenta la morbilidad materno-fetal, ya que se asocia con las siguientes complicaciones: - Ruptura Prematura de Membranas, - Parto Pretérmino, - Preclampsia, - Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinsera y Diabetes Mellitus.

Con esta combinación de tratamiento se ha logrado una sobrevida del 65-70% en todos los estudios que se han realizado.(23)

2) ASPIRINA Y HEPARINA

- La DOSIS de ASPIRINA es de 80 mg/24 hrs.
- La DOSIS de HEPARINA es de 5000 a 10,000 UI/ml c/12 hrs.

La Heparina previene la trombosis e infartos placentarios, y por lo tanto la muerte fetal.

Con esta combinación de tratamiento se ha observado que se prolonga el embarazo en la mayoría de los casos hasta las 32-34 semanas aproximadamente.

Ha mostrado una sobrevida del 83%.

La Heparina presenta complicaciones como: - Osteoporosis, - Distesis hemorrágica y - Úlcera péptica. Para prevenir éstas, se han incluido en el esquema la administración de: - VITAMINA D 600-800 U/24 hrs. y - Carbonato de Calcio 4 mg/24 hrs.(8,21,4,13,5)

3) PREDNISONA-HEPARINA-ASPIRINA

Dosis:

- Prednisona 40 mg/24 hrs
- Heparina 10-20,000 UI/24 hrs.
- Aspirina 81 mg/24 hrs.

Se ha utilizado en pocas pacientes y con buenos resultados, logrando una sobrevida del 80%, pero se tiene pocas experiencia.(6)

4) INMUNOGLOBULINA Y ASPIRINA

Dosis:

- Aspirina 75 mg/24 hrs.
- Inmunoglobulina 1 Mg/kg/24 hrs. primera dosis cuando se hace el diagnóstico, 2a dosis 4 semanas después.

La inmunoglobulina disminuye los anticuerpos anticondidiolipina y el anticoagulante lúpico.

Este esquema se ha utilizado en pocas pacientes, ha dado buenos resultados, pero no se tiene mucha experiencia.

Su costo es elevado, siendo poco accesible en cuanto a su costo.(12)

5) ASPIRINA-HEPARINA-PREDNISONA-DIPIRIDAMOL

Dosis:

- Aspirina 1000 mg/24 hrs.
- Heparina 5000 UI/24 hrs.
- Prednisona 30-40 mg/24 hrs.
- Dipyridamol 75 mg/24 hrs.

Se realizó un estudio y se utilizó este esquema en 4 pacientes, logrando una sobrevida del 100%; pero no se tiene más experiencia.(18)

6) ASPIRINA SOLA

Dosis..... 81 mg/24 hrs.

En pocos casos se ha utilizado, ha dado buenos resultados, no se ha observado complicaciones. Es poca la experiencia.(25,26)

7) HEPARINA SOLA

Dosis 5000 UI c/12 hrs.

En pocas pacientes se ha utilizado, con buenos resultados y sin complicaciones. Es poca la experiencia.(5)

De los esquemas anteriores podemos concluir que el que ha dado mejores resultados y ofrece mejor pronóstico con menos complicaciones es la combinación de HEPARINA y ASPIRINA.(8, 21, 4, 13)

Se ha sugerido otras técnicas para erradicar anticuerpos, como:

- PLASMAFERESIS
- CAMBIO DE PLASMA
- INMUNOABSORCION (4)

La finalidad de este estudio fue descubrir la morbilidad materna y perinatal en gestantes portadoras del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron estudiadas retrospectivamente, mediante el análisis del expediente clínico, 18 pacientes embarazadas con diagnóstico de síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos que fueron captadas por los servicios de Perinatología y Medicina Interna en el Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" en el período comprendido en 1992 a 1997.

Las pacientes cumplieron criterios diagnósticos de Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos, que son los siguientes:

- a) CLÍNICOS: trombosis venosa, trombosis arterial, pérdida fetal recurrente y trombocitopenia.
- b) LABORATORIO: Anticuerpos anticardiolipina: IgG o IgM (mayores de 20 UI), Anticoagulantes lúpico y VDRL falso positivo.

El diagnóstico se estableció cuando las pacientes presentaron por lo menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

Durante el embarazo a las pacientes se les vigiló en forma periódica en los servicios de Perinatología y Medicina Interna. La evaluación materna consistió en vigilancia de posibles eventos de trombosis, mediante la determinación de T.P., T.P.T., grado de trombocitopenia y la posibilidad de preclampsia sobreagregada.

En cuanto a la vigilancia fetal, ésta se realizó con ultrasonido seriado cada 2-3 semanas, se evaluó el crecimiento fetal, el grado de desarrollo placentario y el volumen de líquido amniótico. En los fetos de 28 semanas o mayores se realizó

también prueba sin estrés y perfil biofísico, de esta manera se evaluó el bienestar fetal.

14 pacientes fueron manejadas con Prednisona de 10 a 40 mgs diarios y 10 con Aspirina a dosis bajas, de 80 a 100 mgs diarios; en 8 casos además se utilizó coagulación cumarínica, ninguna con heparina.

De acuerdo a la evolución se decidió el momento y la vía de interrupción del embarazo, por complicaciones maternas y/o fetales; y en algunos casos por muerte fetal.

Los datos evaluados del recién nacido fueron: El Apgar al minuto y a los 5 minutos, el peso en gramos, la talla y la edad gestacional estimada por el método de Ballard.

RESULTADOS

Los resultados de las 18 pacientes en cuanto a edad, número de ges-abortos y trombosis se describen en las tablas 1 y 2, destacándose de manera importante el antecedente de 27 pérdidas fetales en 13 de las pacientes (72%) y antecedente de trombosis venosa en 10 casos (7 trombosis venosa profunda de miembros inferiores y 1 trombosis venosa profunda subclavia), y se documentaron 3 episodios de trombosis durante el embarazo, 2 como primer episodio (trombosis venosa profunda de miembros inferiores) y 1 como recidiva (trombosis venosa cerebral e infarto retiniano). 6 pacientes no tuvieron antecedentes de trombosis previa, ni durante la gestación, en 1 solo caso no se documentó de trombosis ni pérdidas fetales.

Con Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos Primario fueron 7 casos, 4 con buen resultado perinatal y 3 con pérdida fetal. Secundario (a Lupus Eritematoso Sistémico) fueron 11 casos, 7 con buen resultado perinatal y 4 con pérdidas fetales.

En cuanto al tipo de anticuerpo antifosfolípido encontrado, el anticardiolipina se encontró en los 18 casos y solo en 2 de ellos se asocio además anticoagulantes lúpico.

De el cuadro 3 se relacionan en cada caso el tratamiento, las complicaciones, así como la resolución del embarazo.

En cuanto al tratamiento, 14 pacientes fueron manejadas con Prednisona a razón de 10 a 40 mgs diarios y con Aspirina a razón de 18 a 100 mgs diarios. Solo 1 se manejó exclusivamente con Aspirina. 8 pacientes fueron tratadas con anticoagulación cumarínica. 4 con manejo profiláctico por episodios previos de trombosis, 1 como parte de la continuidad del tratamiento por evento trombotico 3 meses previos al embarazo y 3 por haber cursado con evento trombotico durante el embarazo. En el cuadro 4 se muestran los resultados perinatales con el tratamiento anticoagulante (cumarínicos), en 4 pacientes el resultado fue satisfactorio y 4 tuvieron pérdidas fetales.

MORBILIDAD OBSTÉTRICA Y PERINATAL

En el cuadro 5 se describen las complicaciones obstétricas, perinatales y el número de ellas. Dentro de las complicaciones observadas fue la Ruptura Prematura de Membranas la más frecuente con 4 casos, 1 caso de parto prematuro y 1 caso de Hipertensión Gestacional.

En cuanto a las complicaciones perinatales la prematurez se observó en 8 casos, se presentaron 4 abortos, 3 recién nacidos presentaron Retardo en el Crecimiento Intrauterino, 3 casos se asociaron a oligohidramnios, 3 casos manifestaron datos de sufrimiento fetal anteparto en los registros tococardiográficos; y ocurrieron 2 muertes fetales.

La vía de resolución del embarazo fue en 8 casos por vía vaginal y 10 por vía abdominal mediante operación cesárea.

De los 12 recién nacidos vivos obtenidos, las edades gestacionales a las cuales se logró llevarlos fueron en 2 caso a las 30 semanas, en 3 a las 34, e 1 a las 35, en 2 a las 36 y en 4 a las 38 semanas de gestación. Ocurrió una muerte neonatal en uno de los recién nacidos a las 30 semanas, con peso de 700 grs. y el cual presentó un patrón ominoso de la frecuencia en el registro cardiotocográfico.

Finalmente los pesos de los recién nacidos se describen para cada caso en el cuadro 3.

DISCUSIÓN

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos es una entidad recientemente descrita, autoinmune, adquirida, con múltiples manifestaciones, algunas de las cuales se pueden exacerbar en el embarazo, permitiendo incluso su diagnóstico en la gestación.

Se asocia con trombocitopenia autoinmune y frecuentemente con Lupus Eritematoso Sistémico. Está confirmada su relación principalmente con tendencia a trombosis y pérdida fetal, además de Retardo del Crecimiento Intrauterino, preeclampsia temprana , oligohidramnios y Desprendimiento Prematuro de la Placenta Normoinserta.

En este estudio analizamos los principales aspectos materno-fetales de 18 embarazos tratados en nuestro hospital.

13 pacientes (72%) contaban con antecedentes de eventos de trombosis, incidencia similar a la reportada en la literatura (24, 15), de estas, 3 paciente (16%) presentaron trombosis durante la gestación, 2 como episodio nuevo y 1 paciente como recurrencia; no descartamos que el embarazo haya representado factor de riesgo, tanto por el estado de hipercoagulabilidad, como por favorecer fenómenos de autoinmunidad.

Está descrito que cerca de la mitad de los episodios trombóticos en pacientes con Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos ocurren en la gestación, puerperio inmediato o en terapia anticonceptiva con estrógenos progestagenos.(6)

En los 2 estudios prospectivos más grandes se reporta una incidencia de trombosis del 5% (6) y 12% (17) respectivamente, esta última similar a la obtenida en nuestro análisis 16%.

Varios de los episodios reportados en la literatura, ocurrieron bajo manejo con dosis profilácticas de Heparina.

Las 3 pacientes de nuestro estudio, con eventos tromboticos gestacionales se trataron con anticoagulación oral, a pesar de lo cual hubo resultado perinatal adverso, sin embargo, en los 5 casos restantes, también tratados con cumarínicos (por trombosis previas al embarazo) se observaron 4 recién nacidos vivos y 1 óbito. Lo que descarta que el anticoagulante haya sido el factor causal de las pérdidas fetales.

El Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos se encuentra asociado a Lupus Eritematoso Sistémico en un 33% de los casos, y en el estudio fue mayor ya que se presentó en 11 casos (61%) en comparación al primario que estuvo presente en 7 casos (39%).

El resultado perinatal fue diferente a lo esperado; ya que fue más favorable en el Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos Secundario, 7 casos (63%), que en el Primario, 4 casos (57%), aunque la diferencia no es muy significativa.

La incidencia de pérdida fetal recurrente en esta patología ha variado del 50 al 97% en estudios iniciales (a finales de los 80's), hasta poco mayor del 25% en estudios prospectivos actuales.(6)

En nuestro análisis se encontraron 7 casos (38%), lo que se ubica en el rango de lo reportado.

Consideramos que esta frecuencia de pérdida fetal está en relación a la historia natural del Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos de curso agresivo, ya que se presentaron a pesar del manejo combinado: 4 casos con Prednisona y Aspirina, 1 caso con Prednisona y Acenocumarina y 2 casos con Acenocumarina sola.

El Retardo en el Crecimiento Intrauterino en el Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos se ha reportado aproximadamente en un 30%; en el estudio estuvo presente en 3 casos (16%), lo que representa una incidencia menor a lo reportado; quizás esté en relación a títulos bajos de anticuerpos antifosfolípidos.

La Prematurez se presentó en 8 casos (44%); fue mayor a lo reportado en la literatura (33%), y fue a la interrupción del embarazo por presentar complicaciones, principalmente Ruptura Prematura de Membranas 3 casos (16%) y Oligohidramnios 3 casos (16%); de los restantes, 1 (5%) por Hipertensión Arterial Gestacional y 1 (5%) por Parto Pretérmino.

La Preclampsia asociada al Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos se ha reportado hasta en un 40% de los casos en estudios iniciales.(8) Nosotros encontramos que fue menor, ya que solo se presentó en 1 caso (5%); lo que es similar a los estudios recientemente descritos, en donde la incidencia es mucho menor.

En relación al tratamiento del Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos durante el embarazo, aspecto controversial a la fecha; son consenso, reportes previos indican resultados perinatales con diferentes esquemas, que van desde el uso de Prednisona asociada a Aspirina (5, 23) Aspirina y Heparina (8, 21, 4, 13, 5), Prednisona–Heparina/Aspirina (6), Inmunoglobulina y Aspirina (13), Aspirina sola (25, 26) y Heparina sola (5).

Nuestros resultados muestran que 11 pacientes (62%) fueron tratadas con esquemas diferentes: 6 con Prednisona y Aspirina, 3 con Prednisona y Acenocumarina, 1 con Aspirina sola y 1 con cumarínicos; con resultado exitoso, obteniendo recién nacidos vivos con peso adecuado para la edad gestacional en 8 casos, y 3 con Retardo del Crecimiento Intrauterino, pero con evolución neonatal satisfactoria.

De acuerdo al último estudio de Ketteh y colaboradores; el tratamiento con Heparina y dosis bajas de Aspirina reportó una sobrevida del 80% contra un 44% en pacientes manejadas con Aspirina y Prednisona; (13) sin embargo nuestro estudio reporta un 50% de sobrevida con el uso de Prednisona, y un 82% de los resultados favorables fueron con Prednisona; por lo que deberemos en estudios prospectivos valorar estos 2 esquemas de manejo.

CONCLUSIONES

- La morbilidad en nuestro estudio fue similar a lo reportado en la literatura.
- La administración de Prednisona demostró buenos resultados en el 50% de los casos del total del estudio y en el 82% de los resultados perinatales favorables, por lo que habrá que revalorarse su utilidad.
- Confiamos que el Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos es una entidad de alta morbilidad a pesar de los múltiples tratamientos y vigilancia.
- En esta enfermedad existen aún muchos aspectos controvertidos, desde la etiopatogenia, hasta el tratamiento. Encontrándose aún en investigación tanto en el medio internacional como en el nuestro.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Alarcón-Segovia, Carbajal: The Antiphospholipid/Cofactor Syndromes. The Journal of Rheumatology 1996;23:1319-20.
- 2) Alarcón-Segovia, Cabral: The concept and classification of antiphospholipid/Cofactor Syndromes. Lupus 1996;5:364-67.
- 3) Almerxhari K, Alfurayh O, Aknatar M: Primary Antiphospholipid Syndrome and Self-Limited Renal Vasculitis During Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. American Journal of Kidney Diseases 1994;24:505-8.
- 4) Bick R, Baker W: Antiphospholipid and Thrombosis Syndromes. Seminars in thrombosis and hemostasis. 1994;20:3-9.
- 5) Black K, Ecker M, Librazzi R: Prevention of Recurrent Fetal Loss Caused by Antiphospholipid Syndrome. J. Perinatol 1996;16:181-5.
- 6) Branch W, Silver R, Blackwell J: Outcome of Treated Pregnancies in women with Antiphospholipid Syndrome: An Update of the Utah Experience. Obstet Gynecol 1992;80:614-20.
- 7) Clínicas Obstétricas de Norteamérica. 1992;1:17-22.
- 8) Cowchock F, Reece E, Balaban D, et al: Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1318-23.
- 9) Cowchock S: Autoantibodies and Pregnancy Loss. The New England Journal of Medicine. 1997;337:197-98.
- 10) Derksen RHM: Clinical manifestations and management of the antiphospholipid syndrome. Lupus 1996;5:167-69.
- 11) Huger GRV: The antiphospholipid syndrome. Lupus 1996;5:345-46.

- 12) Kaaja R, Julkunen H, Ammala P: Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy losses associated with antiphospholipid antibodies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:63-6.
- 13) Kutteh W: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584-9.
- 14) Laskin C, Bombardier C, Hannah M: Prednisone and Aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337:148-53.
- 15) Lechner K, Pabinger-Fasching I: Lupus anticoagulants and thrombosis a study of 25 cases and review of the literature. *Haemostasis* 1985;15:254-62.
- 16) Levy RA: Clinical manifestations of the APL syndrome. *Lupus* 1996;5:393-97.
- 17) Lima F, Khamashta Ma, Buchaman NMM: A study of sixty pregnancies in patients with antiphospholipid Syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:131.
- 18) Menashe Y, Ben-BAruch G, Greenspoon J, et al: Successful Pregnancy Outcome with Combination Therapy in Women with the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *The Journal of Reproductive Medicine* 1993;38:625-28.
- 19) Peaceman A, Rehnberg A: The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1403-6.
- 20) Piette J-C: 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: "a mission impossible?" *Lupus* 1996;5:354-63.
- 21) Pollard J, Scott J, Branch W: Outcome of Children Born to Women Treated During Pregnancy for the Antiphospholipid Syndrome. *Obstet Gynecol* 1992;80:365-68.

- 22) Rand J. Wux, Andree H, et al: Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome a possible thrombogenic mechanism. *The New England Journal of Medicine* 1997;333:154-60.
- 23) Reece E, Garofalo J, Zheng X: Influence of Antiphospholipid Antibody Titer, prior Pregnancy Losses and Treatment, *J Reprod Med* 1997;42:49-55.
- 24) *Rheumatic Disease Clinics of North América.* 1997;23:71-80.
- 25) Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D: Course of Antiphospholipid Antibodies in Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome Before, During and After Pregnancy Trated with Low Dese Aspirin. Relationship of Antibody Levels to Otucome in 7 Patients. *J Rheumatol* 1992;19:1083-8.
- 26) Silver R, MacGregor S. Sholl J. et al: Comparative trial of prednsone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1411-17.
- 27) Spinnato J. Clark A, Pierangeli S: Intravenous inmunoblobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;175:690-98.

ANTECEDENTES

SÍNDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

	EDAD	GESTA	PÉRDIDAS FETALES	PRIMARIO	SECUNDARIO	ACL	AL	TROMBOSIS
1	36	2	1	-	LES	+	+	SI
2	25	2	1	-	LES	+	-	SI
3	29	7	6	-	LES	+	-	-
4	26	3	2	-	LES	+	-	-
5	25	2	1	-	LES	+	-	-
6	36	5	3	+	-	+	-	SI
7	28	4	1	+	-	+	-	SI
8	29	2	-	-	LES	+	-	SI
9	22	3	2	-	LES	+	-	SI

Tabla No. 1

ANTECEDENTES

SÍNDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

	EDAD	GESTA	PÉRDIDAS FETALES	PRIMARIO	SECUNDARIO	ACL	AL	TROMBOSIS
10	36	4	2	+	-	+	-	si
11	24	1	-	+	-	+	+	si
12	34	2	-	+	-	+	-	si
13	24	2	-	-	LES	+	-	SI
14	23	2	1	+	-	+	-	SI
15	35	3	2	+	-	+	-	-
16	32	3	-	-	LES	+	-	-
17	30	5	2	-	LES	+	-	-
18	22	3	2	-	LES	+	-	SI

Tabla No. 2

COMPLICACIONES-TRATAMIENTO Y RESULTADO PERINATAL

	PDN	AAS	ANTICOAGULANTE (Cumaníricos)	OBSTÉTRICAS	PERINATALES	EDAD GESTACIONAL	PESO (Grs)
1	45	80-100	-	Parto prematuro	Prematurez	34	2000
2	-	-	+	-	Óbito	31	-
3	25-	80	-	-	Aborto	9	-
4	30	80	-	-	Aborto	20	-
5	25	80	-	-	Aborto	11	-
6	35	-	+	-	Aborto	20	-
7	25	-	+	-	Óbito	23	-
8	25	80	-	-	RCIU/Oligoamnios	34	1725
9	25	-	+	RPM	RCIU	38	2150
10	-	300	-	RPM	Prematurez	30	1425
11	-	-	+	Hipertensión Gestacional	Prematurez/RCIU Sufrimiento fetal	30	700 (muerte neonatal)
12	-	-	+	-	Sufrimiento fetal	38	2900
13	25	80	-	-	Sufrimiento fetal	38	3500
14	25	-	+	-	Prematurez(Oligoamnios)	35	2400
15	10	80	-	-	-	38	3150
16	30	80	-	RPM	Prematurez	34	2700
17	25	80	-	-	Prematurez/Oligoamnios	36	2975
18	25	-	+	RPM	Prematurez	36	2150

PDN Prednisona

AAS Aspirina

RPM Ruptura Prematura de Membranas

RCIU Retardo en el Crecimiento Intrauterino

Cuadro No. 3

**MORBILIDAD PERINATAL CON TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE
(Cumarínicos)**

Buen resultado Perinatal		Pérdidas fetales	
Condición al nacer	Edad Gestacional	Condición al nacer	Edad Gestacional
Vivo	35 sem	Óbito	35 sem
Vivo	36 sem	Óbito	23 sem
Vivo	38 sem	Aborto	20 sem
Vivo	38 sem	Muerte neonatal	30 sem
Total 4 casos		Total 4 casos	

Cuadro No. 4

MORBI-MORTALIDAD

OBSTÉTRICA		PERINATAL	
Complicaciones	No. de casos	Complicaciones	No. de casos
Ruptura prematura de membranas.	4	Prematurez	8
Parto prematuro	1	Abortos	4
Hipertensión arterial gestacional	1	Retardo del crecimiento intrauterino	3
		Oligohidramnios	3
		Sufrimiento Fetal Agudo	3
		Óbitos	2

MORBI-MORTALIDAD

OBSTÉTRICA		PERINATAL	
Complicaciones	No. de casos	Complicaciones	No. de casos
Ruptura prematura de membranas.	4	Prematurez	8
Parto prematuro	1	Abortos	4
Hipertensión arterial gestacional	1	Retardo del crecimiento intrauterino	3
		Oligohidramnios	3
		Sufrimiento Fetal Agudo	3
		Óbitos	2

Cuadro No. 5