

11217

42



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
COMISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

## EVALUACION DE LA EXPRESION FENOTIPICA DE LA RESISTENCIA A LA PROTEINA C, EN PACIENTES CON PERDIDA GESTACIONAL

*[Handwritten signature]*

DR. L. ROBERTO ARUJO ARUJO  
DIRECTOR GENERAL  
PROFESOR TITULAR

*[Handwritten initials]*

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

### T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA PRESENTA

DR. LUIS FERNANDO ESCOBAR PONCE

TUTOR:

DR. HECTOR ALFREDO BAPTISTA GONZALEZ  
DRA. MARIA DEL ROCIO ESPINOSA IBARRA



MEXICO, D. F.

*[Handwritten signature]* 2001



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.

## INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	3
JUSTIFICACION	12
OBJETIVO	12
HIPOTESIS	12
MATERIAL Y METODOS	13
PLAN DE ANALISIS	16
RESULTADOS	17
DISCUSION	30
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFIA	35

## INTRODUCCION

La pérdida gestacional, llámese esporádica o recurrente, temprana o tardía, aborto habitual, óbito, infertilidad primaria o secundaria, y un sinnúmero de términos más, se refiere finalmente al hecho de no tener una gestación feliz y a buen término. Sin embargo, es común encontrar en las diversas publicaciones internacionales y nacionales opiniones que tienden a analizarla y separarla en diferentes entidades sin considerarla como un mismo problema, es decir, el de perder una gestación

Resulta importante definir que la pérdida gestacional puede ocurrir dentro del período que abarca desde el momento de la concepción hasta el primer mes de vida del producto, independientemente de la etapa en que dicha pérdida se presente y aunque se puede clasificar conforme a las diferentes etapas de desarrollo de dicho producto (preembriónica, embriónica, fetal y neonatal), se debe analizar y estudiar como a una sola entidad. (1)

La importancia de distinguir la etapa de desarrollo en que ocurre la pérdida gestacional radica en que, cuando se presentan 2 o 3 pérdidas gestacionales en el periodo preembriónico o embriónico, el riesgo de ocurrir una nueva pérdida es prácticamente similar, esto es, de un 25 a un 30%. Por el contrario, cuando ocurre una sola pérdida fetal el riesgo de que se presente nuevamente se puede multiplicar hasta por 20 veces (24, 25)

Por este motivo y considerando que la pérdida gestacional constituye una misma entidad, es importante identificar el momento en que ésta se presenta, ya que las causas de la misma pueden variar de una etapa del desarrollo a otra. Esto es que cuando ocurre una pérdida gestacional esporádica en el periodo preembrionario o embrionario la causa más frecuente de ésta son las anomalías citogenéticas como las trisomías, triploidias, poliploidias y monosomías (2). Pero cuando la pérdida gestacional sucede en periodos más avanzados del desarrollo, se ha encontrado en estos productos alteraciones placentarias tales como trombosis difusa, necrosis fibrinoide y vasculopatía de las arterias espirales (29). Dichas alteraciones se observaron por primera vez en los años 50 cuando se reportaron casos de trombosis y pérdida gestacional en pacientes con lupus eritematoso sistémico (3).

La descripción de la asociación entre muerte fetal y anticoagulante lúpico, es un hecho relativamente reciente, de las décadas de los setentas (4). Sin embargo, fue hasta el año de 1983, cuando se describió una nueva entidad denominada síndrome de anticuerpos anticardiolipina, que se caracterizó por la presencia de trombosis y pérdidas gestacionales. Los hallazgos patológicos en las placentas de dichas pacientes eran nuevamente trombosis y necrosis fibrinoide (5).

Finalmente a mediados de los años 90 comenzaron a tener auge nuevas corrientes de investigación dedicadas a estudiar la presencia de otros padecimientos tromboticos en mujeres con pérdidas gestacionales. Dichos padecimientos incluyen a la trombofilia primaria, estado hipercoagulable de causa genética que provoca trombosis venosas y arteriales. Dentro de estos defectos trombofílicos los más mencionados son la deficiencia de proteína S, proteína C, antitrombina III, hiperhomocistinemia y la resistencia a la proteína C; ésta última considerada como la causa más frecuente de trombosis familiar (6, 7).

## MARCO TEORICO.

### SINTESIS DEL PROYECTO

Se efectuó un estudio transversal de una cohorte de mujeres en edad reproductiva con antecedente de pérdida gestacional, incluyendo a 228 pacientes con dicho antecedente. Se formaron dos grupos de mujeres, el grupo 1 (n 6), que mostró reactividad persistente a la prueba de RPCA y el grupo 2 ( n 222) formado por aquellas que tuvieron negativa esta prueba.

Se comparó la información recolectada en términos del tipo de pérdida gestacional, antecedentes obstétricos patológicos y de trombosis. Así como de las siguientes pruebas. anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antinucleares, anticoagulante lúpico,  $\beta_2$ -glicoproteína I, plaquetas, proteína C, antitrombina III y ferritina sérica.

Se encontró que las pacientes con RPCA ( grupo 1) tuvieron pérdidas tanto del primero, segundo y tercer trimestre sin encontrar diferencia estadísticamente significativa con el grupo 2. Sin embargo se encontró diferencia entre ambos grupos con respecto al antecedente de trombosis personal y familiar

Cuando se compararon los grupos en relación con los anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG encontramos que el grupo 1 presentó tres casos positivos (50%) y el grupo 2 ocho casos (3.6%) teniendo diferencia estadísticamente significativa de  $P < 0.01$ . De igual modo se encontró diferencia estadística con respecto al anticoagulante lúpico, teniendo dos casos en el grupo 1 (33.3%) y once en el grupo 2 (4.9%).

Los resultados obtenidos en este trabajo nos sugieren que la Resistencia a la proteína C en nuestra población es del tipo adquirida, secundaria a trastornos autoinmunes como es el síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pérdida gestacional ocasional o esporádica representa un problema común en la que en la mayoría de éstas no son reconocidas como tales y sus causas no se identifican en la mayoría de los casos. Aproximadamente el 50% de las concepciones tienen como resultado algún tipo de pérdida gestacional. Con frecuencia tanto el embarazo como la pérdida gestacional pasan inadvertidos ante la mujer. Clínicamente la pérdida gestacional se convierte en una cuestión médica y emocional cuando se tiene conocimiento del embarazo, el cual se identifica una vez que se ha sobrepasado la fecha del periodo menstrual siguiente.

Aproximadamente del 10 al 12% de los embarazos identificados terminan en un aborto espontáneo antes o durante la decimocuarta semana gestacional y más del 80% de los mismos representan pérdidas preembrionicas o embrionicas en las que el producto no sobrevive después la novena semana. Un 5% de todos los embarazos identificados también termina en una pérdida gestacional a partir de la decimocuarta semana de gestación en las que se incluyen muertes fetales y neonatales(1).

Aproximadamente el 1% de las mujeres experimentará una pérdida gestacional recurrente misma que se define después de haber tenido 3 o más pérdidas consecutivas. El tipo más común de dichas pérdidas suele ser embrionica o preembrionica siendo la muerte fetal la menos frecuente. Aquellas mujeres que experimentan 2 o 3 pérdidas embrionicas o preembrionicas sucesivas presentan un riesgo del 25 al 30% de sufrir pérdidas recurrentes. Sin embargo una vez ocurrida una muerte fetal el riesgo de sufrir muertes fetales subsecuentes se multiplica hasta por 20 veces (24,25).

Las pérdidas gestacionales en general pueden ser el resultado de padecimientos genéticos, anatómicos, infecciosos, endócrinos e inmunológicos (autoinmunes y aloinmunes), sin embargo, aproximadamente para el 40% de los casos su etiología no logra ser determinada. Debido a los frecuentes hallazgos de trombosis en las placentas de abortos u óbitos, se ha postulado una asociación entre la pérdida gestacional y los trastornos trombofílicos (23). En México se desconoce la prevalencia de la resistencia a la proteína C en la población general, además de que no ha sido objeto de estudio en las mujeres con pérdida gestacional.



## ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En la mujer con una historia obstétrica patológica incluyendo pérdida gestacional, retraso en el crecimiento, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, existen pruebas que la trombofilia puede estar relacionada (8).

El término de trombofilia fue usado por primera vez en 1965 por Egeberg para designar a una enfermedad asociada a trombosis venosa; se refería entonces de manera específica a la deficiencia familiar de antitrombina III. Desde entonces, este término se ha usado para incluir a diversas patologías heredadas (trombofilia primaria) o adquiridas (trombofilia secundaria), en las que existe un mayor riesgo de trombosis arterial o venosa. El antónimo de trombofilia es hemofilia, término de uso común que agrupa a diversos padecimientos en los que hay riesgo de hemorragia.

Trombofilia es un término correcto que incluye a varios padecimientos que se han descrito como situaciones de hipercoagulabilidad o estados pretrombóticos. Dentro de los estados de trombofilia primaria, los mencionados con mayor frecuencia hasta febrero de 1993 eran las deficiencias de la proteína S, proteína C y antitrombina III así como también la hiperhomocistinemia (9).

La resistencia a la proteína C activada fue descrita inicialmente en 1993 por Dahlback cuando evaluó a varón de edad media con antecedentes personales y familiares de trombosis. La observación clave de Dahlback mediante un sencillo ensayo, fue que el plasma de individuos pertenecientes a una misma familia con alta incidencia de trombosis presentaban una escasa respuesta anticoagulante a la proteína C activada. Este rasgo fenotípico parecía seguir una transmisión autosómica dominante cuya manifestación era la presencia de fenómenos trombóticos (21).

Esto condujo a la sospecha de que un nuevo cofactor en el sistema fisiológico de la proteína C, determinado hereditariamente, era el responsable de las anomalías observadas in vitro y de la enfermedad trombótica en estos pacientes. (10)

En poco tiempo tres estudios alertaron sobre la importancia epidemiológica del hallazgo. Griffin publicó que el nuevo defecto aparecía en una gran proporción de pacientes con trombofilia inexplicada, es decir no asociada a un déficit congénito de antitrombina III, proteína C o proteína S. En su serie formada por pacientes muy seleccionados, la prevalencia de pacientes afectados por RPCA era de hasta un 64%, aunque el tamaño del estudio no fuera satisfactorio (25 casos) (11).

Casi simultáneamente, un estudio caso-control practicado con la corte del Leiden thrombophilia Study sobre 301 controles, demostró una prevalencia del 21% comparado con el 5% del grupo control (12). En consecuencia, el riesgo de trombosis venosa profunda se encontraba siete veces mayor en los sujetos con RPCA. Estas cifras y la frecuente presentación familiar llevaron a la conclusión de que la RPCA es la más importante causa hereditaria conocida de trombosis venosa.

Estos resultados se confirmaron en el estudio de Svensson, quien encontró un 33% de pacientes afectados en una serie de 104 pacientes con trombosis venosa. En la mayoría de los pacientes con RPCA (76%) existían otros familiares afectados (13)

A principio de 1994 Svensson con su equipo de investigadores demostró que este cofactor no era otro que el factor V de la coagulación, el cual presentaba un defecto selectivo en su función anticoagulante en dichos pacientes; conclusión a la que también llegaron otros grupos, que a su vez descartaron la implicación de un factor VIII anómalo como causa de la RPCA (14).

Poco más tarde distintos grupos de investigación publicaron la asociación entre el fenotipo de RPCA y una mutación en el gen que codifica el factor V (15) El nucleótido guanina en la posición 1691 es sustituido por una adenina. Esta mutación provoca un nuevo codón que cambia la arginina de la posición 506 por glutamina. La variante mutada del factor V se denominó FV Leiden FV Q. Más de un 90% de los individuos que presentaban RPCA eran portadores de esta mutación. Sin embargo, estos estudios pioneros revelaron casos familiares de RPCA en los que no se detectó el alelo FVQ, sugiriendo otras causas hereditarias de RPCA aún no identificadas en la actualidad.

La proteína C activada (APC) es una proteasa sérica la cual actúa como un anticoagulante natural por la vía de la inactivación del Factor Va y del Factor VIIIa. Normalmente el FVa es activado por una ruptura inicial en la unión peptídica del lado carboxil de la arginina 506, seguido de una segunda ruptura de la arginina 506. La mutación del FV es ruptura de la arginina 306. La velocidad de esta ruptura es 10 veces más lenta sin la ruptura previa en la posición 506 la cual es prevenida por la mutación R506Q (14). Así, la mutación del FV Leiden es el fenómeno de resistencia a la actividad anticoagulante de la proteína C activada.

La resistencia a la proteína C no solamente es una manifestación de un problema genético, además otras condiciones adquiridas pueden producir RPCA secundaria, entre ellas se encuentran la presencia de anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipinas, las hepatopatías, el embarazo y la ingestión de anovulatorios. La presencia de RPCA en pacientes con padecimientos autoinmunes como el Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, es un marcador muy útil para predecir trombosis en pacientes con estas alteraciones (9)

## LA RPCA EN EL EMBARAZO

Preston (7) reportó un incremento en la incidencia de pérdidas gestacionales (aborto espontáneo y óbito) en 571 mujeres con trombofilia primaria, comparada con 395 mujeres sanas. Este autor reportó un mayor riesgo para óbito en mujeres con múltiples defectos de la coagulación.

Se ha reportado de manera parecida un incremento importante de aborto espontáneo después de la semana 8 de gestación, este riesgo fue mayor en pacientes con deficiencia de proteína C y antitrombina III que en las pacientes con deficiencia de la proteína S

La resistencia a la proteína C (RPCA) se ha asociado especialmente con las pérdidas gestacionales del segundo trimestre. Esto se encontró en un estudio donde el 20% de las mujeres con pérdida gestacional de dicho trimestre presentaban la RPCA en contraste con el 6% de las del primero (20). Sin embargo en otro trabajo se encontró que la RPCA adquirida tuvo la misma frecuencia tanto en las pérdidas tempranas como las tardías, esto es un 8.8 y 8.7% respectivamente. En este trabajo la RPCA la congénita tuvo la misma frecuencia tanto en el grupo de pacientes con pérdidas como en las sanas.(28)

Una publicación reciente sugiere que en un feto portador de la mutación genética (FV Q506) causante de la RPCA se incrementa el riesgo de aborto espontáneo y de infarto placentario; enfatizando que lo anterior puede implicar a la carga genética paterna en este tipo de resultado obstétrico (15)

Los individuos con RPCA presentan un mayor riesgo de trombosis cuando son expuestos a traumatismos, cirugía, embarazo o al uso de anticonceptivos hormonales. Poco después del descubrimiento de la RPCA se publicaron casos clínicos de patología trombótica desarrollada durante la gestación. La prevalencia de RPCA en mujeres con antecedentes tromboembólicos durante el embarazo es notoriamente elevada, alrededor del 60% (16, 17, 22)

Si se atiende únicamente a la RPCA plasmática, la mayoría de las trombosis se producen en el período postparto. En cambio, cuando el diagnóstico se basa en la detección de la mutación, se ha observado una cantidad importante de episodios en el primer trimestre del embarazo, circunstancia poco habitual en otras alteraciones trombofílicas. Lo anterior sugiere que la existencia de otros factores responsables de la RPCA que no dependen de la mutación genética descrita hasta ahora.

Incluso en ausencia de la mutación FVQ506 una gran cantidad de mujeres embarazadas desarrollan la RPCA adquirida (16,18). Cerca del 50% de las gestaciones se acompañan de valores de RPCA inferiores a la normalidad, en relación estadística inversa con el aumento de los niveles del factor VIII propios del embarazo.(19) Como consecuencia, no parece recomendable indicar la búsqueda de la mutación en todos los casos de RPCA hasta que no transcurran varias semanas del puerperio. En cambio, aquellas mujeres que teniendo RPCA desarrollan una trombosis tienen mucha más probabilidad de ser portadoras de la mutación.

Con respecto a la relación entre la RPCA y el riesgo de pérdida gestacional, se encontró que la prevalencia de ésta alteración en mujeres con abortos espontáneos en el segundo trimestre fue de 20% significativamente mayor que el 5.7% en mujeres con abortos del primer trimestre o el 4.3% en mujeres sanas. Cabe mencionar que en dicho estudio no se determinó la presencia de alteración genética del Gen FVQ 506. (20)

La mutación del factor V de Leiden se observa en aproximadamente el 9% de europeos pero es rara en África y Asia. En la población blanca es causa de un número importante de los eventos tromboticos en poblaciones embarazadas y no embarazadas. En diferentes estudios de investigación se ha observado que el embarazo produce una resistencia adquirida contra la proteína C y que el diagnóstico durante el mismo debe confirmarse mediante una prueba de reacción en cadena de polimerasa (27)

La trombofilia se asocia con trombosis y con un pobre resultado obstétrico. El conocimiento acerca de las causas genéticas de la trombosis continúa aún en investigación. Otras causas de trombofilia como la hiperhomocistinemia y la mutación del gen de la protrombina también han sido consideradas para estudio en las pacientes con trombosis y antecedente de pérdida gestacional. En la actualidad continúan realizándose trabajos de investigación entre la trombofilia y las complicaciones obstétricas que no solamente incluye a la pérdida gestacional sino a otros padecimientos como la preeclampsia severa, síndrome de HELLP, eclampsia y el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (30, 31)

## **JUSTIFICACIÓN**

Conocer el impacto que tiene la resistencia a la proteína C activada como uno de los mecanismos etiopatogénicos de la pérdida gestacional, lo cual permitirá establecer una orientación diagnóstica, terapéutica y pronóstica a favor de la mejoría en la calidad de la atención médica y de los resultados perinatales.

## **OBJETIVO**

- Establecer la frecuencia de la expresión fenotípica de la resistencia a la proteína C activada en la población institucional con pérdida gestacional
- Determinar si los casos de RPCA y pérdida gestacional son eventos relacionados con autoinmunidad.

## **HIPÓTESIS**

Aunque se trata de un estudio descriptivo, la hipótesis de investigación general de investigación fue la siguiente

- En mujeres con pérdida gestacional atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología, el síndrome de resistencia a la proteína C, muestra una prevalencia similar (< 8 %) a la reportada en la literatura
- La resistencia la proteína C activada en mujeres con pérdida gestacional es predominantemente adquirida, asociada a otra patología primaria.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **LUGAR Y DURACIÓN**

Instituto Nacional de Perinatología de Junio del 2000 a Agosto del 2001.

### **UNIVERSO**

Mujeres en edad fértil con antecedente de pérdida gestacional.

La muestra se obtuvo de las pacientes pertenecientes a la Coordinación de Riesgo Pregestacional.

Debido a que la actividad asistencial de las pacientes con pérdida gestacional que acuden al Laboratorio de Hematología Perinatal requiere de su asistencia en más de una ocasión, se constituirán en un grupo de Cohorte. Lo anterior se debe a que todas las pacientes de este grupo, dentro de las actividades asistenciales de la Coordinación de Riesgo Pregestacional se someten a un estudio protocolario que incluye la evaluación de autoinmunidad y trombofilia

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyeron a todas las pacientes de primera vez que acudieron a la Coordinación de Riesgo Pregestacional en el periodo del siete de junio del 2000 al veinte de marzo del 2001, con un total de 228 casos evaluables.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Es una investigación de tipo observacional cuyo diseño es el de la evaluación transversal de un grupo cohorte



## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de la Coordinación de Riesgo Pregestacional
- Antecedente de pérdida gestacional
- Ausencia de embarazo
- Última gestación al menos tres meses antes de su ingreso al estudio

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con estudios de laboratorio incompletos.

## VARIABLES DEPENDIENTES

- Número de gestaciones
- Número de partos
- Número de abortos
- Número de óbitos
- Número de muertes neonatales
- Número de hijos vivos
- Antecedente personal de enfermedad tromboembólica
- Antecedente familiar de enfermedad tromboembólica
- Antecedente de enfermedad hipertensiva inducida del embarazo
- Antecedente de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera

## VARIABLES INDEPENDIENTES

- Resistencia a la proteína C activada (RPCA), en prueba fenotípica.
- Plaquetas
- Anticuerpos anticardiolipina (ACA)

- Anticoagulante lúpico (AL)
- Cofactor  $\beta_2$  glicoproteína I ( $\beta_2$  GPI)
- Anticuerpos antinúcleo (ANA)
- Antitrombina III (ATIII)
- Ferritina sérica (FS)
- Proteína C (PC)
- Tiempo parcial de tromboplastina (TTPa)

Se definieron los valores de corte de acuerdo a los criterios establecidos y validados en el laboratorio de Hematología Perinatal, del Instituto Nacional de Perinatología, mismos que se resumen en la Cuadro 2.

Cuadro 2

Puntos De Corte En Las Pruebas De Trombofilia Y Estudios Complementarios.

Variable	Valor normal	Valor anormal
RPCA (relación)	$\geq 2$	$< 2$
Plaquetas ( $\times 10^9$ )	150-450	$< 150$
ACA (%)	$< 10$	$> 10$
ACA (GPL)	$\leq 15$	$> 15$
ACA (MPL)	$\leq 5$	$> 5$
ACA (APL)	$\leq 6$	$> 6$
AL (razón)	1.3	$> 1.3$
$\beta_2$ GPI (%)	$< 1$	$> 1$
ANA	Negativo	Positivo
ATIII(%)	$> 60$	$< 60$
FS ( $\mu\text{g/L}$ )	$> 20$	$> 20$
PC (UI)	$> 0.6$	$< 0.6$
TTPa (s)	$< 45$	$> 45$

(Unidades de medida).

## **PLAN DE ANÁLISIS**

Para condensar los datos se utilizaron medidas de tendencia central en primer lugar para conocer las medianas de edad, número de abortos, número de óbitos, edad de gestación de los óbitos y abortos. Se utilizó la media aritmética dada su simplicidad y fácil comprensión. Por ser un estudio de población se esperaba un comportamiento uniforme de la muestra, por lo que se emplearon medidas de tendencia central (mínimo, máximo, promedio, mediana y desviación estándar) de la muestra global.

Los valores de la proteína C se interpretaron como resistencia o ausencia de resistencia, que resultó en la formación de dos grupos: pacientes que presentaron resistencia (Grupo 1) valorando su valor estadístico en dicha población en comparación con el grupo de pacientes sin resistencia (Grupo 2). Para evaluar la distribución y homogeneidad entre el Grupo 1 y Grupo 2 se aplicó la prueba de U de Mann Whitney. En la fase analítica el nivel para el significado estadístico se estableció  $< 0.05$ . Para conocer las diferencias clínicas, se aplicó la prueba de chi cuadrada para evaluar la frecuencia esperada contra la frecuencia observada en las pacientes con RPCA

## **CONSENTIMIENTO ESCRITO**

No es necesario por no existir riesgo alguno sobre las participantes ya que se evaluarán los datos registrados en el expediente clínico. Los estudios de laboratorio forman parte de la evaluación de las pacientes que acuden al instituto para su atención.

## RESULTADOS

El grupo global incluyó a 235 pacientes, de las cuales se aplicaron los criterios de exclusión en 7 casos, quedando 228 pacientes evaluables.

La mediana de edad de toda la muestra fue de 30 años, con amplitud de 18 a 39 años. No hubo pacientes con edad menor de 17 años y 26 mujeres fueron mayores de 35 años (11.4%). Con respecto al número de embarazos y las pérdidas gestacionales reportadas por paciente, mostró una mediana fue de 3, con amplitud de uno hasta siete gestaciones.

Con respecto al tipo de pérdida, el aborto fue el predominante con mediana de 2 y amplitud de uno a siete abortos. Los casos de óbito y muerte neonatal temprana variaron de uno a tres casos (cuadro 3),

Cuadro 3  
Características clínicas de las 228 pacientes estudiadas.

Variable	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad	30	18	39
Gestas(n)	3	1	7
Pérdidas(n)	3	1	7
Aborto(n)	2	1	7
Óbito(n)	2	1	2
MNT(n)	2	1	3

Resulta relevante señalar que cerca de la tercera parte de las pacientes incluidas en el presente estudio presentaron una o dos gestaciones (cuadro 4).

Cuadro 4.  
Distribución del número de gestaciones de la muestra global:

Gestaciones (n)	Pacientes (n)	(%)
1	10	4.3
2	63	27.6
3	86	37
4	45	19
5	20	8.7
6	2	0.8
7	2	0.8

Se encontró también que el 76% de todas las pacientes estudiadas fueron pérdida gestacional primaria, esto es que no cuentan con ningún hijo vivo, y que 24% fueron con pérdida gestacional secundaria esto es aquellas con alguna gestación lograda con hijo vivo. En el grupo de pérdida gestacional primaria (n 175) el tipo de pérdida gestacional más frecuente fue el de únicamente aborto (65%) esto es con 2 o más abortos, y en segundo lugar la combinación de aborto con óbito (12%). En este grupo 78 pacientes presentaron aborto recurrente (3 o más abortos) y el 90% de ellas no tuvieron otro tipo de pérdida agregada (Cuadro 5).

Cuadro 5  
El tipo de pérdida gestacional primaria se muestra en la siguiente

Tipo de pérdida	Pacientes (n)	(%)
Sólo abortos	114	65
Aborto y óbito	21	12
Aborto, óbito y muerte neonatal	5	2.8
Sólo óbitos	9	5.1
Sólo muertes neonatales	5	2.8
Óbito y muerte neonatal	4	2.2
Aborto y muerte neonatal	17	9.7

Durante su estudio el 88% de las pacientes utilizó algún método de planificación familiar encontrando que el método de planificación más utilizado fue el de Barrera en el 36.8% de las pacientes

Con respecto a los estudios de laboratorio del perfil trombofílico, el promedio de plaquetas de la población fue de  $254 \times 10^3$ , con amplitud de  $72 \times 10^3$  y máximo de  $507 \times 10^3$ . El TTPa promedio fue de 37 s, con amplitud de 17 a 112 segundos. Los anticuerpos anticardiolipina de rastreo, IgG, IgM e IgA también tuvieron un promedio en rangos normales. La media de la  $\beta_2$  glicoproteína I de rastreo fue de 0.4% con desviación estándar de 0.7 dentro de parámetros normales. En nuestro grupo general se encuentra un valor promedio de 39.2 segundos para el anticoagulante lúpico que se considera normal, además los valores promedio de proteína C y antitrombina III también resultaron dentro de los valores normales. El promedio de la ferritina sérica fue de 39.9 ( $\mu\text{g/L}$ ) considerado como normal (cuadro 7).

Cuadro 7

Resultados de laboratorio de las 228 pacientes estudiadas

Variable	Promedio	D.E.	Mediana	Mínimo	Máximo
RPCA(relación)	3.4	.6	3.4	0.5	6.7
Plaquetas( $\times 10^3$ )	254	60.9	247	72	507
TTPa (s)	40	10	37	17	112
ACA (%)	7	12	4	0	98
ACA (GPL)	4	11	0	0	106
ACA (MPL)	3	8	0	0	86
ACA (APL)	.58	4	0	0	57
$\beta_2$ GPI%	0.4	0.7	0.4	0	5.8
AL (s)	39.2	16.2	36.1	0	233.7
PC(UI)	1.1	0.3	1.1	.6	2.1
AT III(%)	105.8	35.8	102.1	41	527.7
FS( $\mu$ g/L)	39.9	44.1	31.7	1	394

De las 228 pacientes incluidas en el estudio 6 casos fueron incluidos en el grupo 1, es decir presentaron resistencia a la proteína C. En este grupo la amplitud de pérdidas gestacionales variaron de uno hasta cuatro pérdidas, mismas que fueron óbitos, abortos o la combinación de ambos. Dichas pérdidas se presentaron desde el primero hasta el último trimestre. Ninguna paciente utilizó métodos hormonales de anticoncepción con lo que se habría podido modificar el perfil trombofílico. Por último solamente una paciente tuvo antecedente personal de trombosis la cual fue de tipo arterial que se manifestó durante el puerperio y otra de ellas refirió antecedente de trombosis familiar (cuadro 8).

Cuadro 8  
Características clínicas de las 6 pacientes con RPCA.

Edad	No Gestas	No pérdidas	Tipo de pérdida	Semanas	MPF	AT	AFT
29	1	1	Óbito	24	Barrera	No	No
36	3	2	Óbitos	20 y 36	Ritmo	No	No
23	2	2	Aborto-Óbito	10 y 20	Barrera	Sí	No
30	4	4	Abortos	5,5,5,10	Barrera	No	Sí
26	2	2	Abortos	10,8	Barrera	No	No
36	3	2	Abortos	9,11	Ritmo	No	No

MPF= Método de planificación familiar, AT= antecedente de trombosis;  
AFT= antecedente familiar de trombosis



El estudio trombofílico de las 6 pacientes con resistencia a la proteína C se muestra en la siguiente Cuadro

Cuadro 9.

Descripción de las variables de laboratorio en pacientes con RPCA.

Paciente	1	2	3	4	5	6
Plaquetas	142	272	239	178	238	264
TTPa	30	49	33	112	78	36
ACA %	8	1	18	98	57	14
ACA(GPL)	0	0	16	88	53	8
ACA(MPL)	0	0	1	32	4	7
ACA(APL)	0	0	1	1	11	0
ANA	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
	(ssDNA 238 UT)			(ssDNA251 UT)		
$\beta_2$ GPI%	0.6	0.0	0.6	5.2	2.7	0.0
AL (razón)	<1.3	<1.3	<1.3	2.8	2.0	<1.3
RPCA (razón)	0.5	1.2	1.4	1.4	1.9	1.9
AT III (%)	91.3	91.5	78.3	121.0	83.6	106.2
FS (ug/L)	6.0	2.8	32.1	95.8	4.7	90.5

Como se podrá observar en tres pacientes claramente se encuentra asociado con autoinmunidad, se trata de pacientes que reúnen los criterios de laboratorio para integrar el diagnóstico de síndrome de antifosfólipo, mientras que en los tres casos restantes no se pudo identificar alguna causa relacionada.

Los dos casos pacientes con anticuerpos antinucleares positivos, no son concluyentes de la existencia de lupus eritematoso sistémico, debido a que los títulos de ssDNA con menores a 300 UT, en donde según nuestra experiencia sirven como valores de corte para identificar los casos de LES. Por otro lado, no mostraron reactividad para el resto de antígenos antinucleares probados dsDNA,

Sm, RnP, SSA, SSB, histona y Scl70. El anti-ssDNA, es un anticuerpo que fácilmente se observa reactivo en un proceso inflamatorios inespecífico.

Como un dato adicional y no relacionado con el estado trombofílico en tres pacientes se documentó deficiencia severa de hierro.

Los resultados se analizan con dos tipos de pruebas; la primera parte con una prueba no paramétrica recomendada para grupos menores de 30 valores numéricos, como es la U de Mann Whitney, que es una prueba de comparación de medianas y utiliza los mínimos y máximos como referencias; El segundo tipo de comparación se realizó con una prueba de Chi cuadrada para evaluar la frecuencia esperada con la observada y conocer diferencias clínicas entre los grupos

Para los 2 tipos de análisis se comparan ambos grupos, uno de 6 pacientes con resistencia a la proteína C (RPCA) y otro de 222 sin RPCA, que son pacientes con variables dependientes similares tanto para edad y número de gestaciones, número de pérdidas gestaciones, de abortos, muertes fetales y neonatales. Las variables independientes a analizar son plaquetas, tiempo parcial de tromboplastina, anticuerpos anticardiolipina rastreo e isotipos, anticuerpos antinucleares,  $\beta_2$  glicoproteína I 1, anticoagulante lúpico, proteína C, antitrombina III y ferritina sérica. Lo que se pretende demostrar en este análisis es saber si estos dos grupos tienen diferencias en el tipo de pérdida gestacional y en el perfil trombofílico

Observamos que en ambos grupos la edad no varió de forma importante. En el grupo 1 tuvimos una media de 30 años con amplitud de 23 a 36. En el grupo 2, encontramos una media de 29.5 años con amplitud de 18 a 39 años. Tampoco se encontró diferencia significativa en lo referente al número de gestas, número de pérdidas gestacionales, número de abortos, muertes fetales y neonatales.

Se compararon los resultados de los estudios de laboratorio entre ambos grupos (cuadro 10). Con respecto a la determinación de plaquetas encontramos para el grupo 1 un promedio de  $222 \times 10^3$  en comparación con  $255 \times 10^3$  para el grupo 2, sin diferencia significativa. Tampoco se encontró diferencia significativa entre los grupos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), con una media de 56 segundos para el Grupo 1 y amplitud de 29 a 112 en comparación con 39 segundos para el grupo 2, con amplitud de 17 a 103 segundos.

Dentro de la determinación de rastreo de anticuerpos anticardiolipina hallamos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, ya que la media del grupo 1 fue de 37.2% en comparación con 64.5% para el grupo 2. Estudiando la diferencia en los isotipos de anticuerpos anticardiolipina se obtuvo diferencia significativa en los anticuerpos IgG e IgM. Con respecto a los IgA en el grupo 1 la media fue de 2.1 APL y en el grupo 2 de 0.58 APL sin diferencia significativa.

En la determinación del rastreo de  $\beta_2$  glicoproteína I la media fue de 1.5% para el grupo uno y de 0.39% para el grupo dos sin diferencia significativa. El anticoagulante lúpico mostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, ya que la media del grupo 1 fue de 52.3 segundos en comparación con el grupo 2 que fue de 38.8 segundos. Encontrando resultados positivos para anticoagulante lúpico en 2/6 del grupo 1 y 11/222 del grupo 2, con una proporción de 0.33 y 0.05, respectivamente. En la determinación de proteína C, antitrombina III y ferritina sérica la prueba de Mann Whitney no mostró diferencia entre los grupos.

Cuadro 10

Comparación de variables independientes por grupo de estudio

Variable	Grupo 1 (n=6)	Grupo 2 (n=222)
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> )	222 (142-272)	255 (72-507)
TTPa (s)	56 (29-112)	39 (17-103)
ACA rastreo (%) *	37.2 (1.1 -98.2)	6.45 (0-83.9)
ACA (GPL)*	27.3 (0-88)	2.95 (0-106)
ACA (MPL)	7.3 (0-32)	2.56 (0-86)
ACA (APL)	2.1 (0-10.8)	0.58 (0-57)
$\beta_2$ GPI (%)	1.5 (0-5.16)	0.39 (0-5.85)
Anticoagulante lúpico (s) *	52.3 (27 7-107)	38.8 (0-233.7)
Proteína C (UI)	1.07 (.85-1.34)	1.14 (0.6-2.15)
Antitrombina III (%)	95.3 (78.3-121)	105.8 (41-527.7)
Ferritina sérica ( $\mu$ g/L)	38.6 (2.8-95.8)	39.9 (1-394)

U Mann-Whitney (mediana y amplitud).

\* p < 0.01

Cuando se comparan los grupos con respecto al antecedente de trombosis personal por medio de la prueba U de Mann Whitney encontramos que en el grupo 1 se presentó un caso con antecedente personal de trombosis comparado con el grupo 2 con cuatro casos hallando una diferencia estadísticamente significativa de 0.01. De igual manera al comparar el antecedente de trombosis familiar se presentó un caso para el grupo 1 y tres para el grupo 2 con una diferencia significativa de p.005 entre ambos grupos.

Cuando se estudia el antecedente de enfermedad hipertensiva aguda del embarazo y antecedente de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera no se encontró diferencia significativa.

Un segundo tipo de análisis realizado fue para establecer diferencia con la variable independiente de anticuerpos antinucleares los cuales se reportaron como positivos o negativos, para establecer esta comparación entre los grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrada en la que el grupo uno presentó 2 casos con anticuerpos antinucleares positivos y en el grupo 2 se presentaron 32 casos de anticuerpos antinucleares positivos, dando un resultado de diferencia no significativa (cuadro 11).

Cuadro 11  
Comparación intergrupala de ANA:

	Negativos (n194)	Positivos (n34)
Grupo 1 (n 6)	4 (66.7)	2 (33.3)
Grupo 2 (n 222)	190 (85.5)	32 (14.4)

X<sup>2</sup>= Diferencia no significativa (porcentaje)

Con la intención de describir la asociación de la RPCA y autoinmunidad, caso concreto la positividad para los anticuerpos anticardiolipina del isotipo IgG, se observó que en el grupo 1 presentó 3 casos positivos en comparación con el grupo 2 con 8 casos y al realizar la prueba de chi cuadrada se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa (cuadro 12).

Cuadro 12  
Comparación intergrupar de ACA (GPL).

	Positivo (n 11)	Negativo (n 217)
Grupo 1 (n 6)	3 (50)	3 (50)
Grupo 2 (n 222)	8 (3.6)	214 (96.3)

$\chi^2 13.4$ ,  $P < 0.01$  con corrección de Yates.  
(porcentaje)

El tercer tipo de análisis que efectuamos fue la descripción de valores anormales por grupos, en porcentajes cada uno. (Cuadro 13)

En esta consideración encontramos que el 16.6% de las pacientes del grupo 1 presentaron trombocitopenia en comparación al 1.8% en el grupo 2. La presencia de anticuerpos antifosfolípido rastreo fue de 66.6% en el grupo 1 a diferencia del 16.2 % en el grupo 2; sin embargo de estas pacientes las que presentaron isotipos IgG mayores de 15 PL fue de 33.3% en el grupo 1 y 4 % en el grupo 2. Asimismo, el 33.3% de las pacientes del grupo 1 presentaron isotipos IgM a diferencia del 11.7% del grupo 2. El porcentaje de paciente con isotipos IgA elevados en el grupo 1 fue de 16.6 % y de 0.9% en el grupo 2.

Por otro lado las pacientes con ANA positivos, es decir, con cualquiera de los anticuerpos anti DNA, Sm, RnP, SSA, SSB y Scl70, en el grupo 1 representan un 33 % y el grupo 2 un 14.4 %. Con relación a la  $\beta_2$  glicoproteína I isotipos IgG encontramos que el grupo1 presento un porcentaje de 16.6 % y 2.7 % en el grupo 2. En cuanto a la presencia de anticoagulante lúpico observamos que el grupo obtuvo una razón de 33.3 y 4.9 para el grupo 2.

No se presentó ninguna paciente con deficiencia de proteína C y solamente 2.2% de las pacientes del grupo 2 presentaron deficiencia de antitrombina III. Por ultimo encontramos una alto porcentaje de deficiencia de ferritina, con un 50% para el grupo 1 y de 36.4% para el grupo 2

Cuadro 13  
Porcentaje de pacientes con valores anormales de acuerdo a grupo de estudio.

Variable	Grupo 1 (n=6)	Grupo 2 (n=222)
Plaquetas (<150 x10 <sup>3</sup> )	16.6	1.8
ACA rastreo (>10%)	66.6	16.2
ACA GPL(>15)	50	4.0
ACA MPL(>5)	33.3	11.7
ACA APL(>6)	16.6	0.9
ANA	33.3	14.4
$\beta_2$ GPI rastreo	33.3	5.8
$\beta_2$ GPI IgG (>20)	16.6	2.7
$\beta_2$ GPI IgM (>10)	0	29.7
Anticoagulante Lúpico (razón > 1.3)	33.3	4.9
PC (< 0.6 UI)	0	0
AT III(<60 %)	0	2.2
Ferritina (<20 ug/L)	50	36.4

Considerando que la frecuencia de RPCA es menor al 3 %, en nuestra muestra de mujeres con pérdida gestacional, mientras que la frecuencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípido es aproximadamente el doble que la RPCA, se decidió evaluar la asociación estadística que ambas pudieran presentar, reportándose los siguientes datos:

Cuadro 14  
Comparación intergrupar de ACA (GPL).

	Positivo (n11)	Negativo (n217)
Grupo 1 (n 6)	3 (50%)	3 (50%)
Grupo 2 (n 222)	8 (3.6%)	214 (96.3%)

En este análisis en una tabla de 2x2 se puede obtener que para los casos de síndrome de anticuerpos antifosfolípido, la asociación con RPCA muestra sensibilidad = 27.3%, Especificidad = 98.6 %, con valor predictivo positivo (VPP)= 50 y valor predictivo negativo (VPN)= 96.4. La razón de verosimilitud (Likelihood ratio), es LR+= 19.7, LR-= 0.73. La reducción de riesgo relativo=13 (4.8-39.6), Reducción de riesgo absoluto=.46 (.063-0.80) y el número de pacientes a alertar (NNH)= 2 (1-16), oportunidad relativa (OR)=26.7 (4.6-153.7)

La probabilidad de que coincidan la RPCA y el síndrome antifosfolípido, es hasta 19 veces mayor (likelihood ratio + 19.7) Por otro lado, estos resultados señalan que hay que estudiar a 50 pacientes con pérdida gestacional para identificar a una de ellas con resistencia a la proteína C activada. Es decir, se tiene que invertir en evaluar a 50 pacientes para identificar una de ellas que resulte beneficiada con el rastreo de la RPCA



## DISCUSION

El embarazo requiere en gran medida de una función placentaria adecuada para obtener un producto vivo y sano. La circulación materno-fetal puede ser afectada por los diversos estados de hipercoagulabilidad tanto primarios como secundarios. Los trabajos de investigación en la pasada década han encontrado una relación entre la trombofilia primaria y la pérdida gestacional.

Dentro de los estados de trombofilia primaria, los mencionados con mayor frecuencia hasta febrero de 1993 fueron las deficiencias de proteína C, S y de antitrombina III. La resistencia a la proteína C ("RPCA") descubierta a partir de 1994 es la trombofilia primaria más común y la que más se ha relacionado con la muerte fetal.

Al realizar la comparación entre los grupos en búsqueda de alguna asociación con las variables independientes encontramos que el 50% de las mujeres con resistencia a la proteína C (grupo 1) tuvieron el anticuerpo anticardiolipina (isotipo IgG) positivo en comparación con el 3.8% del grupo 2. Teniendo presente que la positividad para este anticuerpo es diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos podemos sugerir la RPCA de nuestras pacientes es adquirida y no secundaria a la mutación genética de Leiden.

Además tomando en cuenta al anticoagulante lúpico el cual se encontró en el 33.3% de las pacientes del grupo 1 comparado con el 4.9% del grupo 2 podemos fortalecer más nuestra teoría de que la RPCA de nuestras pacientes es secundaria al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Estos resultados pueden apoyar a los obtenidos en estudios realizados recientemente en nuestro país, que señalan una menor prevalencia de RPCA del tipo congénita en comparación con los países caucásicos. (26)

Con lo señalado anteriormente, podemos quizá considerar al síndrome de anticuerpos antifosfolípido como la condición pretrombótica más común en las pacientes con pérdida gestacional de nuestro estudio, justificando su determinación en estas mujeres.

Aunado a lo anterior y como se había comentado en la interpretación de resultados, la realización de la prueba de resistencia a la proteína C no está justificada para ser realizada de forma habitual en el estudio de la pérdida gestacional ya que solo será beneficiada una de cada 50 pacientes sometidas a esta prueba.

Por otro lado observamos que las pacientes con resistencia a la proteína C presentaron pérdidas gestacionales tanto del primero, como segundo y tercer trimestre, comportándose de forma parecida a las pacientes del grupo 2. Contrario a lo que se había referido en la literatura observamos que la RPCA puede tener repercusión en cualquier etapa del desarrollo del producto. Lo anterior también fue observado por Rai (28) al evaluar a mil mujeres con el antecedente de pérdida gestacional, encontrando la RPCA tanto en las pérdidas tempranas como en las tardías.

También se debe señalar que el tipo de pérdida gestacional más frecuente de nuestro estudio fue el aborto habitual, el cual es un evento que puede tener diversas causas, mientras que la muerte fetal fue uno de los menos frecuente pero que puede tener factores de riesgo más identificables.

Los criterios clínicos son importantes para clasificar, comprender e investigar la pérdida gestacional. Un método tradicional ha sido clasificar las pérdidas que se presentan antes de la vigésima semana de gestación como abortos y las muertes

después de dicha semana como óbitos. Sin embargo dicho método no toma en cuenta las etapas biológicas del desarrollo y confunde las causas y procesos específicos que afectan dichos periodos de desarrollo y la naturaleza de la pérdida gestacional. De ser posible dicha pérdida se debe clasificar como preembrionica, embrionica, fetal y neonatal.

El periodo preembrionico abarca desde la concepción hasta la cuarta semana de gestación determinada por el primer día del último ciclo menstrual. Durante dicho periodo el trofoblasto se diferencia en un tejido diferente al del embrión y la implantación se lleva a cabo en el endometrio. Dicha diferenciación continua conforme el embrión cambia de un disco bilaminar a uno trilaminar. El oxígeno y los nutrientes llegan principalmente por difusión a través de los tejidos maternos. El periodo embrionico va de la quinta a la novena semana de gestación y consiste en la división cilindrica del disco trilaminar seguida de la identificación de la región cefálica y caudal, segmentación, formación cardiaca, establecimiento de la circulación a través del cordón umbilical y la placenta y el desarrollo subsecuente de los demás órganos. El periodo fetal transcurre desde la décima semana de gestación hasta el parto, caracterizado principalmente por el crecimiento del producto. (1)

Dado que los criterios antes mencionados definen con mayor exactitud el tipo de pérdida gestacional, se sugiere cuando sea posible aplicar estos conceptos en futuros estudios para obtener un diagnóstico más preciso en beneficio de las pacientes de la clínica de riesgo pregestacional.

La pérdida gestacional siempre deberá de ser clasificada para un mejor entendimiento de la misma; entendiendo que se trata de una misma entidad. Para su clasificación tendremos que tomar en cuenta dos grandes aspectos. El primero es con respecto al tipo de pérdida de acuerdo a la etapa de desarrollo, quizá la más apropiada será en dividirla en preembrionica, embrionica y fetal.

El segundo aspecto para clasificarla será con relación a la frecuencia de su presentación, teniendo a la perdida gestacional ocasional o esporádica en un lado y a la perdida gestacional recurrente en otro. Teniendo en cuenta que la pérdida esporádica de un producto preembrionico o embrionico no será tan grave como la pérdida esporádica de un producto de tipo fetal. También es importante señalar que las mujeres que han tenido 2 o 3 pérdidas consecutivas del tipo embrionico o preembrionico, el riesgo de sufrir una siguiente es similar en ambas.

(32)

## CONCLUSIONES DE LA TESIS.

- 1 Las pacientes con resistencia a la proteína C pueden sufrir pérdidas gestacionales en cualquier momento de la gestación.
2. La resistencia a la proteína C en las pacientes evaluadas es probablemente de tipo adquirida, secundaria a trastornos inmunológicos como el síndrome de anticuerpos antifosfolípido.
- 3 Basándonos en los resultados obtenidos en esta investigación, no hay justificación para realizar la determinación rutinaria de RPCA en mujeres con pérdida gestacional.
- 4 El síndrome de anticuerpos antifosfolípido fue el estado pretrombótico más frecuente en las 228 pacientes estudiadas, por lo que se puede justificar la práctica rutinaria de dicho estudio en las pacientes con pérdida gestacional.
- 5 Finalmente, tanto la RPCA como el síndrome de anticuerpos antifosfolípido, son trastornos poco comunes en mujeres con pérdida gestacional.
- 6 La pérdida gestacional requiere de términos más claros para su mejor entendimiento. Los más adecuados son aquellos que se basan en las etapas del desarrollo como son preembriónica, embriónica, fetal y neonatal, dichos términos deberán ser aplicados siempre que sea posible. También es importante distinguir si se trata de una pérdida de tipo esporádica o recurrente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Geis W, Branch W. Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: Pregnancy loss and other complications. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 2001; 44: 2-10.
- 2.- Liaca V, Fernández J. *Obstetricia Clínica*. 1 ed. McGraw Hill, México, 2000; pp 101-102.
- 3.- Bowie WEJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, et al. Thrombosis in systemic lupus Erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Clin Invest* 1963; 62:416-30.
- 4.- Nilsson IM, Asted B, Hender U, et al. Intrauterine death and circulating anticoagulant "Antithromboplastin". *Arch Med Scand* 1975; 197: 153-59.
- 5.- Hams EN, Ghavary AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth HF, Young CG, Loizou S Hughes GR. Anticardiolipin antibodies : detection by radioimmune assay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 26: 1211-14.
- 6 - Preston FE Rosendaal FR, et al Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6.
- 7.- Varder Moie EF, Verbruggen B, et al. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy *British Journal Obstet & Gynecol*. 2000; 107(6):785-91.
- 8.- Girling J Inherited thrombophilia and pregnancy. *Current Op Obstet & Gynecol*. 1998; 10: 135-44.
- 9 - Ruiz AG. Resistencia a la proteína C activada como causa de trombofilia. *Rev Invest Clin* 1996; 48:223-9
- 10.- Souto JC, Fontcuberta J. Síndrome de resistencia a la proteína C activada. *Sangre* 1997; 47: 6-10
- 11.- Griffin JH, Evatt B Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82:1989-93.
- 12.- Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-06.
- 13.- Svensson PJ, Dahlback S. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N England J Med* 1994; 330: 517-22.
- 14.- Sun X, Evatt S. Blood coagulation factor Va abnormality associated with resistance to activated protein C in venous Thrombophilia *Blood* 1994; 83: 3120-25.

- 15.- Zoller B, Dahlback S. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994; 343:1536-38.
- 16.- Heilgren M, Svensson PJ. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives *Am J Obst Gynecol* 1995; 173:210-13.
- 17.- Schlit AF, Col-De Beys C, Moriau M. Acquired activated protein C resistance in pregnancy. *Thromb Res* 1996, 84 (3): 203-6
- 18.-Bokarewa MI, Blomback K. Changes in the response to activated protein C during pregnancy. *Thromb Haemost* 1995, 73 : 1377.
- 19.- Shu H, Wramsby M, Bokarewa M, Blomback M, Bremme K. Decrease in protein C inhibitor activity and acquired aPC resistance during normal pregnancy. *J thromb Thrombolysis* 2000; 9. 277-81
- 20 - Rai R, Reagan L. Second trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *Br J Haematol* 1996; 92 489-90
- 21.- Dahlback B, Carlsson M and Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C *Proc Natl Acad. Sci (USA)* 1993; 90:1004-08.
- 22.- Spannagl M, Dick A, Assmann A, Heinmann L, Schramm W. Resistance to activated protein C in women using oral contraceptives. *Semin thromb Haemost* 1998;24:423-30
- 23.-Rai R, Regan L, Chitolie A, Donald JG, Cohen H Placental thrombosis and second trimester miscarriage in association with activated protein C resistance. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:842-4.
- 24 - Oyen N, Skjaerven R, Irgens LM. Population-based recurrence risk of sudden infant dead syndrome compared with other infant and fetal deaths. *Am J Epidemiol* 1996: 144. 300
- 25 - Samueloff A, Xenakis E, Berkus MD, et al. Recurrent stillbirth: Significance and characteristics. *J Reprod Med* 1993; 38: 883-86
- 26.- Ruiz Arguelles G, Garcés J, Reyes V, Ramírez F. Primary Thrombophilia in Mexico. II Factor V G1691A (Leiden), Prothrombin G20210A, and Methylenetetrahydrofolate Reducates C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol* 2001; 66: 28-31

- 27.- Cumming AM, Tait RC, Fildes S, Yoong A, Keeney S. Development of resistance of activated protein C during pregnancy. *Br J Haematol* 1995; 90:725-7
- 28 - Rai R, Shelbak A, Cohen H, Backos M. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16: 961-5
- 29.- De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermeylen J, Van Assche. Decidual vasculopathy and extensive placental infraction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet &Gynecol* 1982; 142: 829-34.
- 30.- Bozzo M, Carpani G, Leo L, Macrozzi S, Sacchi E. HELLP syndrome and factor V Leiden. *Eur J Gynecol Reprod Biol* 2001; 95: 55-8.
- 31 - Alfirevic Z, Mousa HA, Martlew V, Briscoe L. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet & Gynecol* 2001; 97: 753-9.
- 32.- Fitzsimmons J, Jackson D, Wapner R,et al. Subsequent reproductive outcome in couples with repeated pregnancy loss. *Am J Med Genet* 1983; 16: 583-7.