

11217



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**INCIDENCIA DE ABORTO
RECURRENTE EN LA MATERNIDAD
DEL HOSPITAL ESPAÑOL "ARTURO
MUNDET"**

**DEL 1 DE ENERO DEL 2000 AL 30 DE
SEPTIEMBRE DEL 2004:**

**UNA ENCUESTA DESCRIPTIVA Y
ACTUALIZACIONES SOBRE ABORTO
RECURRENTE Y SU RELACIÓN CON EL
SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS**

SUPERVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

TESIS DE POSGRADO

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

P R E S E N T A

DR. CARLOS GERARDO GALINDO GARCÍA

**ASESOR: DR. FRANCISCO J. BERNÁRDEZ ZAPATA
JEFE DEL CURSO: DR. MANUEL ÁLVAREZ NAVARRO**



México D.F.

2005

m341775



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

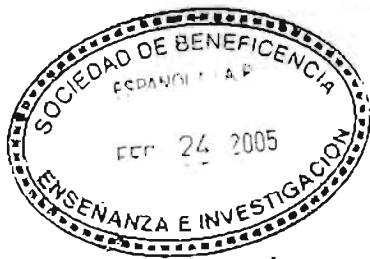


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Sofía por su amor y apoyo incondicional, una mujer insustituible. Gracias por llegar a mi vida.

*A mi madre por darme la vida e inculcarme la disciplina del estudio.
A mi padre por ser el mejor padre del mundo, por ser un ejemplo de responsabilidad,
tenacidad y lucha.*

A ambos... gracias por apoyar mis objetivos siempre.

A mi hermana por venir a hacerme compañía y por todos aquellos momentos juntos.

A mis suegros... gracias por abrirme su corazón y nunca dejarnos solos.

A todos mis maestros, en especial al Dr. Ricardo Quiroz Vázquez y al Dr. Francisco J. Bernárdez Zapata.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Carlos Gerardo Galindo García

FECHA: 8/12/2015

FIRMA: 

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	3
TABLAS Y FIGURAS	14
OBJETIVOS	20
DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO	20
DISEÑO ESTADÍSTICO	20
ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES A ESTUDIAR	20
METODOLOGÍA Y CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN	21
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	21
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN	22
CONCLUSIÓN	29
DISCUSIÓN	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípidos, previamente denominado por Hughes et. al. como síndrome anticardiolipina¹, constituye una condición autoinmunitaria caracterizada por trombosis vascular, trombocitopenia, reacción serológica falsa positiva para sífilis (VDRL) y pérdidas fetales recurrentes, que ocurren en pacientes con evidencia corroborada por laboratorio de títulos moderados o altos de anticuerpos Antifosfolípidos. Aproximadamente el 15% de las mujeres con pérdida fetal recurrente, son portadoras del Síndrome Antifosfolípidos.²

Se considera el embarazo como un estado de hipercoagulabilidad, y las mujeres portadoras del Síndrome Antifosfolípidos tienen un riesgo incrementado de trombosis, a menos que sean anticoaguladas o reciban una terapia trombótica profiláctica adecuada. También se puede exacerbar una trombocitopenia preexistente, lo cual puede ser favorecido por el síndrome o por la medicación, ya que el ácido acetil salicílico o la heparina usadas durante el embarazo pueden ocasionar trombocitopenia.³

En 1948, Conley y Hartman describieron el anticoagulante lúpico, al encontrar en una serie de pacientes con lupus eritematoso sistémico, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado, que no corregía con la adición de plasma normal. Posteriormente, este agente se encontró asociado con otras enfermedades autoinmunes, trastornos mieloproliferativos, neoplasias, reacciones a drogas e inclusive en ausencia de enfermedad.⁴

Tiempo después en 1950, se describieron otros anticuerpos relacionados con este síndrome a los que se les denominó “anticardiolipinas”, ya que producían prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de los fosfolípidos⁵, y fue cuando se pensó por primera vez en su asociación con aborto recurrente, pero aún sin comprobarlo.⁶

Al inicio se planteó que se trataba de un sólo anticuerpo que se detectaba de tres formas diferentes, pero más tarde se encontraron pacientes con niveles moderados de anticuerpos anticardiolipina sin evidencia de anticoagulante lúpico y viceversa, por lo que actualmente se considera que hay más de un anticuerpo antifosfolípidos.^{7,8} En el 60% de las pacientes ambos son encontrados.

A principios de la década de los 80's (Harris y cols.) comenzó a reconocerse que este grupo de pacientes tenían una mayor predisposición a las trombosis tanto arteriales como venosas, así como pérdidas fetales recurrentes, ya sea en forma de abortos o como muertes fetales en el segundo o tercer trimestre. Se les reconoció como portadoras del Síndrome Antifosfolípidos,⁹ al cual se le llamó secundario si se presentaba en pacientes con lupus eritematoso sistémico y primario si la paciente no evidenciaba ninguna enfermedad asociada.

A pesar de la evidencia científica acerca de las repercusiones de este síndrome sobre el embarazo, no se logra reconocer en la mayoría de los casos, tal vez porque las consecuencias de este padecimiento sólo se aprecian durante la gestación. El presente estudio representa una actualización y propone un consenso para su diagnóstico y tratamiento, pero también pondrá de manifiesto el pobre seguimiento clínico que se hace al enfrentarnos a eventos tales, como el aborto recurrente.

2. MARCO TEÓRICO

ABORTO RECURRENTE Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS

El aborto recurrente se define como la pérdida de tres gestaciones consecutivas o más de tres no consecutivas; este concepto ha sido utilizado por numerosos autores y se presenta en el 2 a 4% de la población general; sin embargo, en la actualidad se tiende a utilizar un concepto menos restrictivo, siendo suficiente la producción de dos o más abortos consecutivos, o más de dos no consecutivos para considerar el probable diagnóstico y el estudio de la pareja que los presenta.¹⁰

Entre mujeres jóvenes de la población general, los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran con una frecuencia del 1 al 5% para anticuerpos anticardiolipina, y en el 0.2% para anticoagulante lúpico. El riesgo de este grupo de personas para desarrollar la enfermedad es hasta ahora desconocido. Su incidencia máxima, dentro de la población general, oscila entre los 20 y 40 años de edad, es decir, afecta predominantemente a las mujeres en edad reproductiva; pero también se ve incrementada su frecuencia en pacientes ancianos portadores de enfermedades crónicas.³

Es mayor la incidencia de estos anticuerpos en pacientes con lupus eritematoso sistémico, entre el 12 al 30% para anticardiolipina y del 15 al 34% para anticoagulante lúpico. El Síndrome Antifosfolípidos, se desarrolla en el 50-70% de las pacientes con lupus eritematoso sistémico.¹¹

Los estudios demuestran asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y el primer episodio de trombosis venosa, el primer infarto al miocardio y evento vascular cerebral recurrente. Los factores de riesgo importantes son: historia de trombosis, presencia de anticoagulante lúpico y un nivel elevado de anticuerpos (IgG) anticardiolipina. Cada uno de los anteriores aumenta el riesgo de trombosis cinco veces o más.

El Síndrome Antifosfolípidos se divide en dos categorías:

- Síndrome Primario, en pacientes sin evidencia clínica de alguna enfermedad autoinmune.
- Síndrome Secundario, cuando ocurre en asociación con una enfermedad autoinmune, principalmente el lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades de origen reumatológico o autoinmune; en el 33% de las pacientes con lupus se pueden detectar anticuerpos antifosfolípidos.¹²

Se ha descrito el Síndrome de Sneddon, que consiste en la triada clínica de enfermedad vascular cerebral, livedo reticularis e hipertensión arterial, y también puede asociarse al Síndrome Antifosfolípidos no diagnosticado.

Los anticuerpos antifosfolípidos tipo IgM se pueden asociar a otras condiciones como infecciones, cáncer, fármacos, hemodiálisis y usualmente no están relacionados a eventos trombóticos.

Indicaciones para estudio de Síndrome Antifosfolípidos.

Descritos en el 8º Simposio Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos (Sapporo, Japón, 1998):

- Uno o más episodios de trombosis vascular arterial o venosa, de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano.
- Complicaciones del embarazo: una ó más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal, durante o después de la semana 10 de gestación.
- Uno o más nacimientos prematuros de morfología normal en la semana 34 de gestación o antes.
- Tres o más pérdidas espontáneas inexplicables y consecutivas antes de la semana 10 de gestación.
- Portadora de lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad del tejido conectivo.
- Paciente con producto con retraso en el crecimiento intrauterino severo.
- VDRL falso positivo.
- Paciente con tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado.
- Paciente con trombocitopenia autoinmune.
- Paciente con preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación.

Para identificar a una portadora del Síndrome Antifosfolípidos, es necesario que sea positiva para anticoagulante lúpico o anticardiopina, y que tenga presente un criterio clínico mayor, o bien, dos criterios clínicos menores.^{5,13}

Criterios clínicos mayores:

- Aborto recurrente.
- Muerte fetal en el 2º-3º trimestre.
- Trombosis venosa.
- Trombosis arterial.
- Trombocitopenia.

Criterios clínicos menores:

- VDRL falso positivo.
- Prueba de Coombs positivo.
- Anormalidades valvulares cardíacas.
- Lívedo reticularis.
- Migraña.
- Úlceras en piernas.
- Mielopatía.
- Corea.
- Hipertensión pulmonar.
- Necrosis avascular.

Criterios de laboratorio.

Estos exámenes incluyen una serie de análisis clínicos para los tipos IgG, IgM e IgA dirigidos contra algunos antifosfolípidos, los más estudiados: el anticoagulante lúpico y el anticardiopina. Con excepción de la prueba de ELISA, las demás aún no han sido estandarizadas lo suficiente, como para establecer un límite entre los niveles normales y anormales.¹⁴

El estudio inmunológico, de acuerdo a los lineamientos de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, debe ser positivo al menos, en dos ocasiones para cualquiera de los dos anticuerpos, con un intervalo de seis a ocho semanas de diferencia entre cada una de las determinaciones.^{2,15,16}

Los **Anticuerpos Anticardiolipina** tipo IgG o IgM, deben estar presentes en niveles moderados o altos en sangre: IgG > 20 Unidades GPL y/o IgM > 20 Unidades MPL (estos niveles se miden en unidades GPL o MPL, donde G y M representan el tipo de inmunoglobulina, y PL el termino fosfolípido en Inglés).¹³ Estos se miden cuantitativamente por Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA). Aquellos relacionados directamente con pérdidas fetales recurrentes, son los isotipo IgG en títulos moderados o altos, ya que poseen la capacidad de ser transportados por la placenta.¹⁷ Se trata de una prueba muy sensible pero poco específica, pues otras enfermedades autoinmunes, infecciosas (sífilis, hepatitis C, VIH, tuberculosis, parvovirus y citomegalovirus) o estados inflamatorios también la alteran. Actualmente se cuenta con un análisis más específico denominado APhL ELISA Kit.¹⁸

Los anticuerpos contra **Anticoagulante Lúpico** positivo, son inmunoglobulinas que reaccionan con los fosfolípidos de carga negativa de la membrana celular. El método más utilizado para su detección es el tiempo de veneno de víbora de Russell, el cual en presencia del anticuerpo se inhibe la coagulación. No se cuenta con ningún análisis para medirlo directamente (son pruebas cualitativas).¹⁹ Otras pruebas de coagulación usadas para su detección, incluyen el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA), el tiempo de coagulación de Kaolin y la prueba de inhibición con tromboplastina tisular. Dichos análisis tienen en común que son fosfolípido dependientes, por lo que deben ser sensibles a la inhibición que hacen los anticuerpos, del mecanismo de la coagulación donde participen los fosfolípidos; pero todavía no existe un consenso sobre cual de todas las pruebas es la mejor, simplemente se recomienda realizar dos análisis diferentes para asegurar la presencia del anticuerpo.²⁰

El anticoagulante lúpico, paradójicamente a lo que produce in vitro, in vivo ocasiona una predisposición a los fenómenos trombóticos. En situaciones normales, en la vía común de la cascada de la coagulación, a partir del factor Xa, Va y del cofactor calcio, se forma el complejo activador de trombina, cuya función es activar al fibrinógeno liberando monómeros de fibrina (Figura D); pero en aquellas situaciones en que se encuentra presente el anticoagulante lúpico (IgG o IgM), éste se une a la parte fosfolipídica del complejo activador de la trombina, lo cual se manifiesta de dos maneras:

- 1.- Prolonga el tiempo de protrombina activado.
- 2.- Los complejos "parcialmente" activados de la trombina (unidos al anticuerpo antifosfolípido), se depositan en la microcirculación tanto arterial como venosa, predisponiendo a fenómenos trombóticos.²¹

Esta es la explicación de porque, en este tipo de situaciones, la microvasculatura placentaria desarrolla trombosis, microinfartos y vasculopatía decidual, que resultan en aborto recurrente o restricción del crecimiento fetal severo. La muerte fetal alcanza el 90% en los casos no tratados.

Cabe destacar que los siguientes anticuerpos antifosfolípidos aún no han sido incluidos dentro de los criterios diagnósticos del síndrome: anticuerpos anticardiolipina de la inmunoglobulina tipo A, anticuerpos anti B₂ Glicoproteína I; así como otros anticuerpos dirigidos contra otros fosfolípidos (fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico, protrombina, anexina V, proteína

C y proteína S).^{9,22,23} Los efectos que poseen los anticuerpos antifosfolípidos sobre la coagulación se presentan en la tabla I.

La primera línea en el algoritmo de diagnóstico cuando se sospecha de Síndrome Antifosfolípidos, son las pruebas estándar como el ELISA, pero existe la alternativa de solicitar otros estudios más específicos, tales como el anti-B₂GPI y el APhI ELISA Kit.¹⁸ Otras pruebas utilizadas en la detección de estos anticuerpos se enlistan en la tabla II.

Varios estudios confirman la asociación entre el Síndrome Antifosfolípidos y trombosis arterial o venosa. Las trombosis venosa suelen ocurrir en piernas, así como en sitios tan inusuales como la vena cava inferior, vena axilar, vena ocular, vena renal o venas hepáticas; en tanto que las trombosis arteriales suelen afectar las siguientes: intracraneal, retinal, coronaria, mesentérica y arterias periféricas. Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales, en una relación de 2:1, y el Síndrome Antifosfolípidos se acompaña de recurrencias, en un 76% para las trombosis venosas y en un 93% para las arteriales.³ Algunos estados de enfermedad y factores de riesgo que predisponen a los pacientes a tromboembolismo, así como las manifestaciones clínicas más frecuentes del Síndrome Antifosfolípidos se presentan en las tablas III y IV, respectivamente.¹⁵

Se ha encontrado el anticoagulante lúpico en 2.7/1000 gestantes, mientras que el anticardiolipina (isotipo IgG) en 22/1000 gestantes^{21,24}, pero sólo los títulos moderados y altos de anticuerpos tuvieron relación con las pérdidas fetales en un 99.8% de los casos.^{25,26}

Silver publicó un estudio de 130 pacientes embarazadas asintomáticas con títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos de las cuales, el 48% tuvo al cabo de 3 años un episodio trombótico mayor (trombosis venosa, infarto cerebral, ataque transitorio de isquemia) o una pérdida fetal. En estas pacientes el 40% de los embarazos se perdieron.²⁷

Aunque la mayoría de las pacientes con Síndrome Antifosfolípidos, tienen pruebas positivas tanto para anticoagulante lúpico como para anticardiolipina, aproximadamente el 10-16% de ellas son positivas para el primero y negativas para el segundo, en tanto que el 25% son positivas para el segundo y negativas para el primero. Las principales manifestaciones obstétricas y fetales en pacientes con Síndrome Antifosfolípidos, en una cohorte de 1,000 pacientes se enlistan en la tabla V.^{28,29,30}

No hay evidencia científica que demuestre que los anticuerpos anticardiolipina isotipo IgM o IgA, al menos los títulos bajos, muestren relación con pérdidas fetales recurrentes del embarazo.^{17,31,32,33}

Las pérdidas fetales recurrentes asociadas al Síndrome Antifosfolípidos, se han atribuido a trombosis de vasos placentarios, puesto que no se han encontrado anomalías fetales, en necropsias practicadas a productos de mujeres portadoras de este síndrome. Estas trombosis pueden ser focales o extensas en todo el lecho placentario.³⁴

Las pérdidas fetales pueden ocurrir en cualquiera de los tres trimestres.³⁵ Estos anticuerpos desaparecen o disminuyen después del parto, para después aparecer con mayor actividad en los embarazos subsecuentes.³⁶

La incidencia de pérdida fetal recurrente en mujeres con Síndrome Antifosfolípidos primario, se estima entre el 50 al 75% y hasta del 90% para el síndrome secundario.³

Las pacientes con Síndrome Antifosfolípidos, tienen una alta proporción de pérdidas fetales de más de 10 semanas de gestación. Además, las pacientes con anticuerpos positivos, presentan partos prematuros asociados a hipertensión arterial e insuficiencia uteroplacentaria,³⁸ restricción del crecimiento intrauterino^{34,37}, bajo peso al nacer³⁸ y preeclampsia de instalación temprana y severa, donde se cree que hasta en el 12 a 17% de los casos podrían estar asociados a esta clase de anticuerpos.^{3,31} Todos estos procesos son

explicables por la insuficiencia placentaria secundaria al síndrome. La lesión básica asociada, es la oclusión trombótica no inflamatoria de pequeños y grandes vasos, mediada por los anticuerpos a través de la inducción en la proliferación de la íntima y media arteriolar.

El Síndrome Antifosfolípidos, sus implicaciones sobre la esterilidad y la reproducción asistida.

El Síndrome Antifosfolípidos se ha descrito como una causa inmunológica de esterilidad que repercute negativamente en los resultados de técnicas de reproducción asistida; la fecundación in vitro y transferencia de embriones.¹⁴ Las publicaciones de algunos estudios informan sobre la incidencia de anticuerpos anticardiolipina hasta en el 24% de estas pacientes. La reacción inmunológica causa cierto grado de afectación en la implantación, desarrollo placentario posterior y/o desarrollo embrionario anormal.³⁹ Algunos autores aún sostienen la teoría, de que la formación de autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos, puede ser inducida por endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, legrado uterino instrumentado y cualquier otro procedimiento quirúrgico o padecimiento, que denude los tejidos y exponga al sistema inmune los llamados autoantígenos.^{14,80}

En realidad no se ha encontrado una significancia estadística positiva, entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos de manera aislada (sin otro criterio clínico mayor o menor presente) y fallo en la transferencia de embriones, ni aún en aquellas que tenían endometriosis sobreagregada; pero dadas las condiciones reproductivas y el alto costo de las técnicas, el consenso es realizar pruebas a las pacientes antes de someterlas a una inseminación in vitro.^{40,41}

El uso de prednisona, heparina, ácido acetil salicílico y/o inmunoglobulinas en estas mujeres, previos a la estimulación ovárica, con el consiguiente tratamiento profiláctico durante el curso del embarazo, no es menos polémico. Sólo existen algunos estudios no randomizados y reportes de casos que lo sustentan.^{15,44}

Fisiopatología.

En el 82% de las pacientes con abortos recurrentes y muertes prematuras fetales, portadoras del Síndrome Antifosfolípidos, se encontró una lesión placentaria extensa, consistente en trombosis, infartos y necrosis⁴⁵ denominada “infarto del piso materno”, con cantidades excesivas de fibrina y grandes cúmulos de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas alrededor de las vellosidades desnudas, a pesar de no existir infección bacteriana o viral.⁵⁶ Predomina la vasculopatía en la capa íntima de los vasos, con aterosclerosis, engrosamiento de la misma y necrosis fibrinoide, inclusive de las arterias espirales. La trombosis placentaria puede ser el resultado de la habilidad de los anticuerpos antifosfolípidos para desencadenar la cascada de la coagulación, después de unirse al endotelio dañado, plaquetas o tejidos placentarios y deciduales.^{6,47,48}

La placenta es uno de los principales órganos blanco de los anticuerpos antifosfolípidos, los hallazgos más comunes en este tejido, son cambios hipóxico-isquémicos causados por la vasculopatía como trombos deciduales, inflamación crónica de las vellosidades, fibrosis, vellosidades hipoplásicas, aterosclerosis aguda, defectos en la unión sincicio vascular, trombos sinciciales y un bajo peso de la placenta. Sin embargo, estos hallazgos histopatológicos son inespecíficos para el síndrome, ya que acompañan a otra clase de vasculopatías, y no siempre correlacionan con el pronóstico fetal. Lo que sí ha logrado diferenciar al Síndrome Antifosfolípidos de otras enfermedades, es la presencia de

depósitos de laminina y colágena, en la íntima de los vasos identificados mediante estudios de inmunocitoquímica.⁶

Para explicar los mecanismos por los cuales estos anticuerpos ejercen esta acción paradójica, anticoagulante *in vitro* y procoagulante *in vivo*, se han propuesto varias hipótesis como la disminución de la síntesis de prostaciclina, por parte del endotelio vascular de acción vasodilatadora y anticoagulante, con el consiguiente aumento del tromboxano A₂ de acción procoagulante y vasoconstrictora.^{6,34} Otros mecanismos propuestos implicados en la pérdida gestacional y Síndrome Antifosfolípidos se presentan en la tabla VI.⁶

Al principio de la década de los 90's se encontró que tales anticuerpos se unían *in vitro* con los fosfolípidos solamente en presencia de plasma o suero, por lo que se planteó que debía existir un cofactor necesario para su acción,^{49,50} que más tarde se reconoció como Beta 2 Glicoproteína I (B₂GPI), también conocido como apoproteína H, la cual se une a los aniones de algunos fosfolípidos de membrana, jugando un papel importante en los fenómenos de apoptosis celular.⁵¹

Actualmente se considera que la B₂GPI forma complejos con los fosfolípidos de membrana,^{50,52} y numerosas investigaciones han demostrado que gran parte de los anticuerpos antifosfolípidos, actúan mediante reconocimiento de este cofactor, aunque no es requisito indispensable que esté presente para que ejerzan su efecto.^{36,46} Algunos autores creen que la apoproteína H podría algunas veces funcionar como un epítope, transformando en antigénica una proteína que antes no lo era.³⁶

Hay cierto número de situaciones en las cuales la B₂GPI debe ser utilizada para confirmar el diagnóstico del Síndrome Antifosfolípidos, estos incluyen pacientes con trombosis o con pérdidas gestacionales que tienen anticuerpos anticardiolipina IgG bajo, que sólo tienen anticuerpos anticardiolipina IgM o IgA o que tienen rasgos poco claros del síndrome.

El pronóstico desfavorable para las embarazadas con este síndrome, resulta de la pobre perfusión placentaria debida a la trombosis localizada, quizás a través de interferencia con la anexina V trofoblástica mediada por los anticuerpos; también alteran la invasión trofoblástica y la síntesis hormonal.^{36,46,53}

En una persona sin anticuerpos antifosfolípidos, la anexina V forma racimos que se unen con una gran afinidad a la superficie de los aniones fosfolipídicos, impidiendo así el contacto de los complejos procoagulantes. Pero cuando los anticuerpos antifosfolípidos se unen a dichos aniones, ya sea en forma directa o interactuando con la B₂GPI, interfieren en la habilidad de la anexina V para agruparse sobre la superficie de los mismos, reduciendo su afinidad de unión y permitiendo así, que más aniones estén disponibles para servir de superficie a los complejos inmunes. Como resultado, se acelera la coagulación y se favorecen los episodios trombóticos.^{36,46}

En algunas pacientes portadoras de este síndrome, se ha reportado concomitantemente un déficit de proteína C activada, sobre todo si ha habido antecedentes de fenómenos tromboembólicos.⁵⁴

En pacientes con Síndrome Antifosfolípidos se han reportado niveles bajos de Interleucina 3 (IL-3)⁵⁵ y de isoferritina placentaria,²⁴ por lo que se ha planteado que su cuantificación pudiera predecir un pronóstico desfavorable para la gestación.

Diagnóstico diferencial:

Los fenómenos trombóticos y la pérdida fetal, también pueden ser causadas por mutaciones que involucran el factor V (factor V Leiden), protrombina o metilentetrahidrofolato reductasa, o bien, por deficiencias de proteína C, proteína S o antitrombina III (trombofilias).

Modalidades y actualidades de tratamiento:

Los objetivos del tratamiento son suprimir al sistema inmunológico (producción de anticuerpos con prednisona o inmunoglobulina intravenosa) o bien, prevenir la trombosis (con anticoagulantes y/o aspirina). Los medicamentos más utilizados se enlistan en la tabla VII.

Las modalidades del tratamiento se pueden clasificar en tres grupos de pacientes.^{47,56,57}

1. Mujeres con Síndrome Antifosfolípidos clásico, bien definido, con anticoagulante lúpico y niveles altos de anticardiolipina IgG y/o IgM positivos, con antecedentes de muerte fetal, pérdida recurrente durante el primer trimestre o muerte neonatal, con preeclampsia sobreagregada y/o pérdida del bienestar fetal.
2. Aquellas pacientes con títulos bajos de anticardiolipina IgG o IgM, asociados con muerte fetal o pérdida gestacional durante el periodo preembriónico o embriónico.
3. Mujeres con anticuerpos antifosfolípidos diferentes a anticardiolipina y coagulante lúpico, asociados con muerte fetal o aborto recurrente.

Para la prevención, inicialmente el tratamiento se basaba en glucocorticoides, luego se descubrió que la heparina era igual de efectiva que la prednisona.⁵⁸ Recientemente dos estudios prospectivos, mostraron que resultaba más benéfico para los neonatos y la prevención de aborto recurrente, la administración de heparina más ácido acetil salicílico.^{15,59}

La combinación de 40-60 mg de prednisona con 80-100 mg de ácido acetil salicílico diarios, fue el esquema de tratamiento para el Síndrome Antifosfolípidos más utilizada, con el cual se logró un margen de 60-75% de efectividad.^{34,60,61} Sin embargo, los efectos secundarios sobre la madre eran frecuentes (síndromes cushingoides, acné, ganancia excesiva de peso, desbalance glicémico y ruptura prematura de membranas).⁶² A pesar de ello, es un tratamiento que actualmente se utiliza, sobre todo en mujeres con trombocitopenia concomitante o con lupus eritematoso sistémico activo;^{3,61,63} aunque cuando algunos autores redujeron la dosis de prednisona a 20 mg, no obtuvieron diferencias significativas, cuando compararon los resultados utilizando dosis mayores.^{64,65}

El reporte más opuesto a la utilización de este esquema lo hicieron Laskin y cols.²⁵ en 1997, cuando estudiaron 100 mujeres a quienes se les dio el mencionado tratamiento y las compararon con otras 100 mujeres a las que se les administró placebo. En el grupo tratado encontraron el 65% de nacidos vivos, comparado con el 56% en el grupo no tratado, diferencia que no tuvo significancia estadística, por lo que concluyeron que este esquema de tratamiento no era efectivo.

El motivo de la administración del ácido acetil salicílico, es su efecto inhibitor de la enzima ciclooxygenasa, necesaria para la formación de tromboxano A₂ de efecto procoagulante y vasoconstrictor.⁵⁴ En forma aislada, su administración no ha tenido buenos resultados.³⁴

Un tercer estudio realizado en mujeres positivas para anticuerpos antifosfolípidos y con pérdidas fetales recurrentes, pero sin historia de trombosis o lupus eritematoso sistémico, demostró tasas similares de nacidos vivos (aproximadamente 80%) con el

empleo de aspirina a dosis bajas comparadas con placebo, lo cual sugirió que el tratamiento era innecesario, en algunas mujeres.⁵⁹

La heparina se ha utilizado en lugar de la prednisona y se ha reportado igual de efectiva y con menos efectos colaterales.^{25,66,67} El primer reporte exitoso data de 1984 e informados sus resultados hasta el año de 1992.²⁷ A partir de entonces, se han publicado varios estudios con tasas de nacidos vivos del 70%, con dosis profilácticas de heparina sódica no fraccionada, en mujeres embarazadas con Síndrome Antifosfolípidos, con mejores resultados cuando se utilizaron dosis bajas de ácido acetil salicílico conjuntamente. Sus efectos colaterales principales son la tendencia aumentada a las hemorragias y trombocitopenia, ya que la osteoporosis (1 a 2%) y la alopecia no son frecuentes en embarazadas, por no utilizarse por largos periodos de tiempo.³⁴ No obstante, se recomienda la administración suplementaria de calcio y vitamina D.

Lo más importante es individualizar cada paciente y reconocer, que el Síndrome Antifosfolípidos, es una causa tratable de pérdidas fetales.

Actualmente la administración de heparina sola o junto con ácido acetil salicílico, a embarazadas portadoras del síndrome, después de la demostración ultrasonográfica de un embrión vivo (6 semanas de gestación promedio), es el tratamiento de elección, aunque las dosis adecuadas aún están en debate.

La heparina reduce el número y extensión de los infartos placentarios, aunque aumenta las probabilidades de un parto pretérmino, así como el índice de cesáreas.⁶⁰ Se le utiliza desde el inicio del embarazo hasta el inicio del parto, ó bien, hasta 24 a 48 horas antes de la cesárea. La dosis recomendada para pacientes sin historia de trombosis es de 7,500 unidades vía subcutánea cada 12 horas en el primer trimestre y de 5,000 a 10,000 unidades cada 12 horas en el resto del embarazo. Otra opción es utilizar heparina de bajo peso molecular: Enoxeparina 40 mg una vez al día o 30 mg cada 12 horas. Deltaeparina 5000 U una vez al día o 5000 U cada 12 hrs.⁹

El tratamiento óptimo para mujeres con pérdidas fetales y con antecedentes de tromboembolismo es controversial. Se recomienda de 7,500 a 15,000 unidades de heparina diarias; o bien, Enoxeparina 1 mg/kg cada 12 hrs o Deltaeparina 200 U/kg de peso cada 12 hrs; no hay consenso para el manejo descrito.^{9,64}

Es importante considerar que la vida media de la heparina está disminuida en las pacientes grávidas y las dosis requeridas suelen aumentar a medida que avanza el embarazo.^{34,66}

Un estudio retrospectivo concluyó que la terapia anticoagulante efectiva, es aquella que logra un Radio Normalizado Internacional (INR) de 3.0.⁹

Recientemente se ha comprobado que la heparina logra sus efectos terapéuticos mediante dos mecanismos. El primero, a través de la inhibición en la unión de la B₂GPI a los aniones de los fosfolípidos, lo cual bloquea la fusión de los anticuerpos en contra de los tejidos; y el segundo mecanismo, mediante la generación de una forma inactiva de B₂GPI.⁵³

Los expertos coinciden en que la heparina de bajo peso molecular, puede sustituir a la heparina estándar en el tratamiento de mujeres embarazadas con Síndrome Antifosfolípidos, ya que no atraviesa la barrera placentaria, con la consiguiente ausencia de efectos teratogénicos o mutagénicos en el feto.⁶⁸ Las heparinas de bajo peso molecular, se fabrican mediante despolimerización enzimática controlada de la heparina no fraccionada. En comparación con la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular tienen una vida media plasmática más larga y una biodisponibilidad casi completa tras la inyección subcutánea. Como consecuencia de estas propiedades, puede conseguirse un

efecto anticoagulante predecible, que permite la administración subcutánea de estos compuestos una o dos veces al día en una dosis ajustada al peso corporal, sin necesidad de control de laboratorio. Actualmente, las heparinas de bajo peso molecular se utilizan ampliamente en lugar de las heparinas no fraccionadas en la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso, situación en la que ya se ha demostrado que son seguras y efectivas. Otras ventajas de las heparinas de bajo peso molecular, es el bajo riesgo de osteoporosis que producen cuando se comparan con las heparinas no fraccionadas. El monitoreo de anti factor Xa activado no siempre es necesario pero algunos autores lo recomiendan¹⁸, y se evidencian menos episodios de sangrado en mujeres que reciben heparina de bajo peso molecular.⁵³

El resultado de dos grandes estudios (realizados en 184 y 644 pacientes embarazadas, respectivamente), demostró que las heparinas de bajo peso molecular fueron efectivas y bien toleradas, la frecuencia de eventos fetales adversos y malformaciones tuvieron una frecuencia similar a aquellas mujeres embarazadas no tratadas.⁵³

Otro estudio retrospectivo, multicéntrico de 201 pacientes evidenció que las heparinas de bajo peso molecular proveen un tratamiento profiláctico trombotico durante el embarazo, simple, seguro y efectivo. Otro trabajo comparativo entre heparinas de bajo peso molecular y heparina estándar en 130 pacientes, concluyó que además de ser efectivo es bien tolerado.

Es bien conocido que la trombocitopenia inducida por la heparina y los anticuerpos IgG dependiente de esta, son más comunes en pacientes tratados con heparina no fraccionada que en aquellos pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular, lo cual se hace evidente después de 3 a 15 días de iniciado el tratamiento y ocurre en menos del 5% de ellas. En dos trabajos publicados que compararon ambas, no hubo casos de trombocitopenia significativa (menos de $100,000/\text{mm}^3$), y pocos pacientes presentaron trombocitopenia moderada en rango de $100,000$ a $150,000/\text{mm}^3$, en el grupo de pacientes tratadas con heparina de bajo peso molecular. En conclusión, la incidencia de trombocitopenia severa es muy baja, por lo que sólo se recomienda hacer conteo de plaquetas durante los primeros 10 días de tratamiento con heparina de bajo peso molecular en el embarazo, después no es necesario hacer cuentas plaquetarias frecuentes, ni solicitar pruebas de coagulación de manera repetida.⁵³ El análisis evidenció que el tratamiento no monitorizado con heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea es, al menos tan efectivo como la heparina no fraccionada intravenosa, a dosis ajustadas en cuanto a reducción de complicaciones tromboembólicas venosas recurrentes ($p=0.05$). Las heparinas de bajo peso molecular también parecen ser más seguras en cuanto a hemorragias mayores ($p=0.02$).⁶⁶ No obstante, se ha observado un riesgo de sangrado incrementado con esta clase de heparinas durante la aplicación de bloqueo regional obstétrico (bloqueo peridural), por lo que se debe suspender su administración 24 hrs antes del parto o cesárea.⁴⁷

Dulitzki y cols. recomiendan que se debe monitorizar estrechamente la actividad del anti factor Xa, sólo en aquellas pacientes en las que se usan altas dosis de heparina de bajo peso molecular, pacientes con exceso o bajo peso corporal, y aquellas con recientes eventos tromboembólicos.⁶⁶

El tratamiento de aquellas mujeres con títulos bajos de anticuerpos antifosfolípidos, o con sólo IgM anticardiolipina presente durante el embarazo, es controversial. Ningún estudio ha arrojado datos estadísticos significativos en las pacientes tratadas con prednisona, heparina o ácido acetil salicílico, ya que el 80% de las pacientes que no recibieron tratamiento no tuvieron ningún efecto adverso durante el embarazo. Sin

embargo, el 20% restante si se benefició con la adición de heparina y aspirina. Lo cual concluye que la mayoría de las pacientes no requieren de profilaxis anticoagulante, pero un pequeño número de ellas si se beneficia, quedando a la consideración de cada médico su administración, basado principalmente en los antecedentes clínicos y obstétricos de cada paciente.^{47,69,70}

Por lo que respecta a las mujeres embarazadas con anticuerpos antifosfolípidos positivos, diferentes al anticardiolípina y anticoagulante lúpico, identificados por análisis de inmunoensayo especiales, no existe información disponible que avale la necesidad de implementar un tratamiento anticoagulante. Por lo tanto, hasta ahora no se recomienda la profilaxis trombótica en este grupo de pacientes.^{22,23,47}

Aunque se han obtenido buenos resultados en cuanto a la mortalidad fetal con el uso de heparina, se continúa teniendo una morbilidad elevada en este tipo de pacientes, dada la agregación de otras enfermedades tales como preeclampsia (66%), retraso en el crecimiento intrauterino (40%) y parto pretérmino antes de las 32 semanas (25%).⁹ Existe en la literatura, reportes anecdóticos acerca del uso de altas dosis de inmunoglobulina intravenosa mensual (2 g/kg, dividida en 2 a 5 días), y una baja tasa de complicaciones obstétricas.^{71,72} Sin embargo, un estudio piloto, prospectivo, randomizado en mujeres con Síndrome Antifosfolípidos clásico, no reveló significancia estadística alguna entre las pacientes que fueron sometidas a regimenes con heparina y dosis baja de ácido acetil salicílico, con aquellas que recibieron inmunoglobulina como tratamiento único durante el embarazo.⁷³ No obstante, podría ser un tratamiento alternativo interesante en aquellas pacientes resistentes al tratamiento con heparina, pero a la fecha no existe un estudio que avale tal hipótesis.

El uso de warfarina en el embarazo se ha asociado a un alto índice de pérdidas fetales y malformaciones congénitas. Al ser un antagonista de la vitamina K, conjuntamente puede afectar la unión del calcio a varias proteínas y ocasionar defectos óseos fetales tales como hipoplasia nasal y de miembros, bajo peso al nacer, sordera y defectos oculares. En la práctica, el uso de warfarina debe ser evitado en el primer trimestre del embarazo, a menos que la mujer desarrolle ataques isquémicos transitorios o tromboembólicos al mismo tiempo (efecto riesgo-beneficio materno), ya que a diferencia de la heparina, la warfarina si cruza la barrera placentaria.^{3,74}

Por lo que respecta al uso de warfarina durante el segundo y tercer trimestre no es menos complicado, pues puede afectar el sistema nervioso central causando microhemorragias, agenesia del cuerpo calloso, atrofia del nervio óptico, retraso mental o microcefalia.³

De ser utilizada, debe recibir un monitoreo estricto del estado anticoagulante de la madre y del bienestar fetal. Los mayores efectos adversos de la warfarina son directamente proporcionales con la dosis administrada y no guarda relación con el INR, lo que significa que dosis mayores de 5 mg han sido asociadas a un mayor número de malformaciones fetales que las dosis menores.³ Debe ser suspendida y cambiar a otro anticoagulante mínimo dos semanas antes del parto, para que pueda ser eliminada por completo de la madre y del producto, de no ser posible esto por la premura de suspender el embarazo, se puede revertir su efecto con vitamina K.

La inmunosupresión con azatioprina, recambio de plasma y terapia con interleucina 3, han sido probados en mujeres embarazadas con Síndrome Antifosfolípidos, los reportes en la literatura demuestran que muy poco se ha trabajado en este aspecto, por lo que no se ha podido dilucidar su efectividad e impacto reproductivo en este tipo de pacientes.^{75,76}

Control del embarazo.

Las pacientes con diagnóstico preconcepcional y portadoras de este Síndrome, deben ser informadas acerca de los riesgos obstétricos, incluyendo pérdidas fetales, trombosis, preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, parto pretérmino e inmadurez fetal. Si el diagnóstico es incierto, lo esencial es confirmar la presencia de anticoagulante lúpico o anticardiolipina. Aunque practicado en algunos centros hospitalarios, no hay evidencia científica que sustente los exámenes seriados y rutinarios, de los niveles de dichos anticuerpos, durante el control prenatal en las pacientes portadoras del síndrome.⁷⁷

Algunos estudios recomiendan en este grupo de mujeres, la administración de ácido acetil salicílico de manera preconcepcional, aunque no existe suficiente evidencia que sustente esta terapéutica.³

Se debe realizar una historia clínica y obstétrica completa, ya que si encontramos enfermedades asociadas tales como lupus eritematoso sistémico, enfermedades renales, hipertensión arterial, trombocitopenia o anemia hemolítica, la paciente requerirá de cuidados más especializados durante el curso del embarazo.⁴⁷

Se recomienda una consulta de control prenatal cada 15 a 21 días desde las 20 semanas, y cada 7 a 15 días a partir de la semana 28. Conviene realizar estudios de ultrasonido de forma seriada cada 4 semanas desde las 18 ó 20 semanas para monitorizar crecimiento fetal; prueba de registro basal semanal desde las 28 semanas, y dos veces por semana a partir de las 32.^{13,78} Cabe destacar que han sido reportadas desaceleraciones espontáneas en pacientes portadoras del Síndrome Antifosfolípidos durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, pero sin repercusiones en el pronóstico fetal.⁷ Si se dispone de estudios de flujometría Doppler, pueden ser de vital importancia en el análisis del flujo útero-placentario y del estado fetal.

La interrupción oportuna del embarazo por deterioro de la condición fetal puede favorecer el pronóstico perinatal, así como la administración de maduradores pulmonares oportunamente.⁷⁸ Las tasas de éxito de las pacientes embarazadas portadoras de este síndrome, que reciben terapia profiláctica trombótica oscilan del 75 al 80%. La vía de parto rige según los criterios obstétricos habituales.¹³

La mayoría de los autores recomiendan que la terapia anticoagulante, debe continuarse hasta 4 a 6 semanas posparto, pues las pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar complicaciones relacionadas con el Síndrome Antifosfolípidos, sobre todo tromboembolismo, por lo que debe continuarse la administración de heparina durante el puerperio, o en su defecto, cambiar a un esquema con warfarina, hasta alcanzar un INR de 2.5-3.0.⁴

TABLAS Y FIGURAS

EFECTO PROCOAGULANTE	EFECTO ANTICOAGULANTE
<ul style="list-style-type: none"> -Inhibición de la vía de proteína C activada. -Activación de factor tisular. -Inhibición de actividad de antitrombina III. -Disrupción de anexina V de la membrana. -Inhibición de la actividad anticoagulante de la B₂GPI. -Inhibición de la fibrinólisis. -Activación de células endoteliales. -Aumento de la expresión de adhesión de moléculas por células endoteliales y adherencia de neutrófilos y leucocitos al endotelio. -Activación y degranulación de neutrófilos. -Potencia la activación plaquetaria. -Mejora la agregación plaquetaria. -Mejora la unión de B₂GPI a membranas. -Mejora la unión de protrombina a membranas. 	<ul style="list-style-type: none"> -Inhiben la activación del factor IX. -Inhiben la activación del factor X. -Inhiben la activación del protrombina a trombina.

Tabla I. Efectos que poseen los anticuerpos antifosfolípidos sobre la coagulación.¹⁵

Análisis.	Sensibilidad.	Especificidad.
ELISA estándar.	100%	55%
APhL Elisa Kit	100%	100%
Quanta Lite B ₂ GPI	90%	90%
Quanta Lite ACA IgG	100%	37%
EL-ACA	100%	55%
aCL/aPS FACS Kit	90%	82%

Tabla II. Pruebas antifosfolípidos existentes, sensibilidad y especificidad.¹⁸

Anormalidad	Territorio Venoso	Vascular Venoso y Arterial	Afectado Arterial
Defectos en factores de coagulación.	-Resistencia a la proteína C activada (factor V de Leiden). -Deficiencia de proteína C. -Deficiencia de proteína S. -Deficiencia de antitrombina III. -Mutación de protrombina.		
Defectos en la lisis del coágulo.	-Deficiencia en plasminógeno. Deficiencia del activador tisular de plasminógeno.	-Disfibrinogenemia. -Deficiencia del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I.	
Defectos metabólicos.		-Homocistinemia.	
Defectos plaquetarios.		-Trombocitopenia inducida por heparina y trombosis. -Desórdenes mieloproliferativos. -Hemoglobinuria paroxística nocturna. -Policitemia vera (con trombocitosis).	
Estasis.	-Inmovilización. -Cirugía. -Insuficiencia cardíaca congestiva.		
Hiperviscosidad.		-Policitemia vera. -Macroglobulinemia de Waldenström. -Anemia de células de Sickle. -Leucemia aguda.	
Defectos en la pared de los vasos.		-Trauma. -Vasculitis.	-Aterosclerosis. -Turbulencia.
Otros.	-Cáncer. -Anticonceptivos orales. -Terapia estrogénica. -Embarazo o puerperio. -Síndrome nefrótico.	-Síndrome Antifosfolípidos. -Aumento de los inhibidores de COX ₂	-Diabetes. -Hipertensión. -Tabaquismo. -Fibrilación auricular. -Hiperlipidemia. -Inflamación crónica. -LES.

Tabla III. Estados de enfermedad y factores de riesgo que predisponen a tromboembolismo.¹⁵

Órgano/Sistema	Proceso patogénico primario. Tromboembolismo de grandes vasos.	Microangiopatía trombótica.
Arterial.	Aorta o axilar, con trombosis carotídea, hepática, iliofemoral, mesentérica, pancreática, poplítea, esplénica, subclavia.	
Cardíaco.	Angina, infarto agudo de miocardio, vegetaciones valvulares, malformaciones valvulares, trombos intracardiácos, trombos no bacterianos, endocarditis, embolización periférica o aterosclerosis.	Infarto agudo de miocardio, miocarditis, anomalías valvulares.
Cutáneas.	Tromboflebitis superficial, hemorragias, puntillero, úlceras en piernas, isquemia cutánea distal, infartos en piel, síndrome de pie azul, acrocianosis.	Livedo reticularis, gangrena superficial, púrpura, equimosis, nódulos subcutáneos.
Endócrino/Reproductivo.	Infarto adrenal, falla adrenal, infarto prostático, necrosis o insuficiencia de glándula pituitaria.	
Gastrointestinal.	Budd-Chiari, infarto hepático, intestinal, de bazo, perforación esofágica, colitis isquémica, pancreatitis o ascitis.	Infarto o gangrena intestinal (ramas de la arteria celiaca), hepático, pancreático o esplénico.
Hematológico.	Trombocitopenia, anemia hemolítica, síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombótica trombocitopénica.	Coagulación intravascular diseminada.
Misceláneo.	Perforación de septo nasal, necrosis avascular de hueso.	
Neurológico.	Ataque isquémico transitorio, enfermedad vascular cerebral, corea, convulsiones, demencia, mielitis transversa, encefalopatía, migraña, trombosis venosa cerebral, mononeuritis múltiple o amaurosis fugaz.	Microtrombos o microinfartos.
Obstétricos.	Pérdida fetal, retardo en el crecimiento intrauterino, síndrome de HELLP, oligohidramnios, insuficiencia uteroplacentaria, preeclampsia.	
Oftalmológicos.	Trombosis de arteria retiniana, de vena, amaurosis fugaz.	Retinitis.
Pulmonares.	Émbolos pulmonares, hipertensión pulmonar, trombosis arterial o hemorragia alveolar.	Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, hemorragia alveolar.
Renales.	Trombosis de vena, arteria, infarto renal, hipertensión, insuficiencia renal crónica, proteinuria, hematuria o síndrome nefrótico.	Insuficiencia renal aguda, microangiopatía trombótica o hipertensión.
Venosas.	Insuficiencia venosa profunda, de piernas o trombosis adrenal, hepática, mesentérica, portal o de vena esplénica.	

Tabla IV. Manifestaciones clínicas del Síndrome Antifosfolípidos más frecuentes.

Manifestaciones Obstétricas.	Porcentaje.
Pérdida gestacional temprana (< 10 semanas).	36%
Pérdida gestacional tardía.	17%
Preeclampsia/eclampsia.	12%
Abruptio placentae.	0.6%
Síndrome posparto cardiopulmonar.	0.3%
Sin manifestaciones.	34.1%

Tabla V. Principales manifestaciones obstétricas y fetales en pacientes con Síndrome Antifosfolípidos, en una cohorte de 1,000 pacientes.^{28,29,79}

Teoría	Probable mecanismo
Eicosanoides.	Síntesis endotelial alterada: disminución de prostaciclina y aumento de tromboxano.
Antitrombina III.	Alteración en su actividad.
Proteína C y S.	Inhibición de su activación o déficit en su síntesis.
Células Endoteliales y Plaquetas.	Aumento en la expresión de moléculas inductoras de la coagulación.
Anexina V.	Disminución de su síntesis, o bloqueo de su función por los complejos autoinmunes anticuerpo-antifosfolípido.

Tabla VI. Mecanismos propuestos implicados en la pérdida gestacional y Síndrome Antifosfolípidos.⁶

	Efectos Maternos	Efectos Fetales	Efectos sobre Lactancia
Aspirina.	Trastornos gastrointestinales.	Ninguno.	Ninguno.
Heparina.	Osteoporosis. Trombocitopenia. Hemorragias. Reacciones de hipersensibilidad.	Ninguno.	Ninguno.
Warfarina.	Trastornos gastrointestinales. Hemorragia.	Teratogénico. Aborto. Hemorragias.	Ninguno.
Corticoesteroides.	Infecciones. Diabetes gestacional. Hipertensión arterial. Osteoporosis. Úlcera péptica. Síndrome de Cushing. Depresión. Psicosis.	Ninguno.	Raramente supresión adrenal en el neonato, a dosis diaria mayor de 30 mg.
Heparina de bajo peso molecular.	Trombocitopenia (rara). Hemorragias. Reacciones de hipersensibilidad.	Ninguno.	Ninguno.

Tabla VII. Opciones terapéuticas en embarazos con Síndrome Antifosfolípidos.³

Cascada de la Coagulación

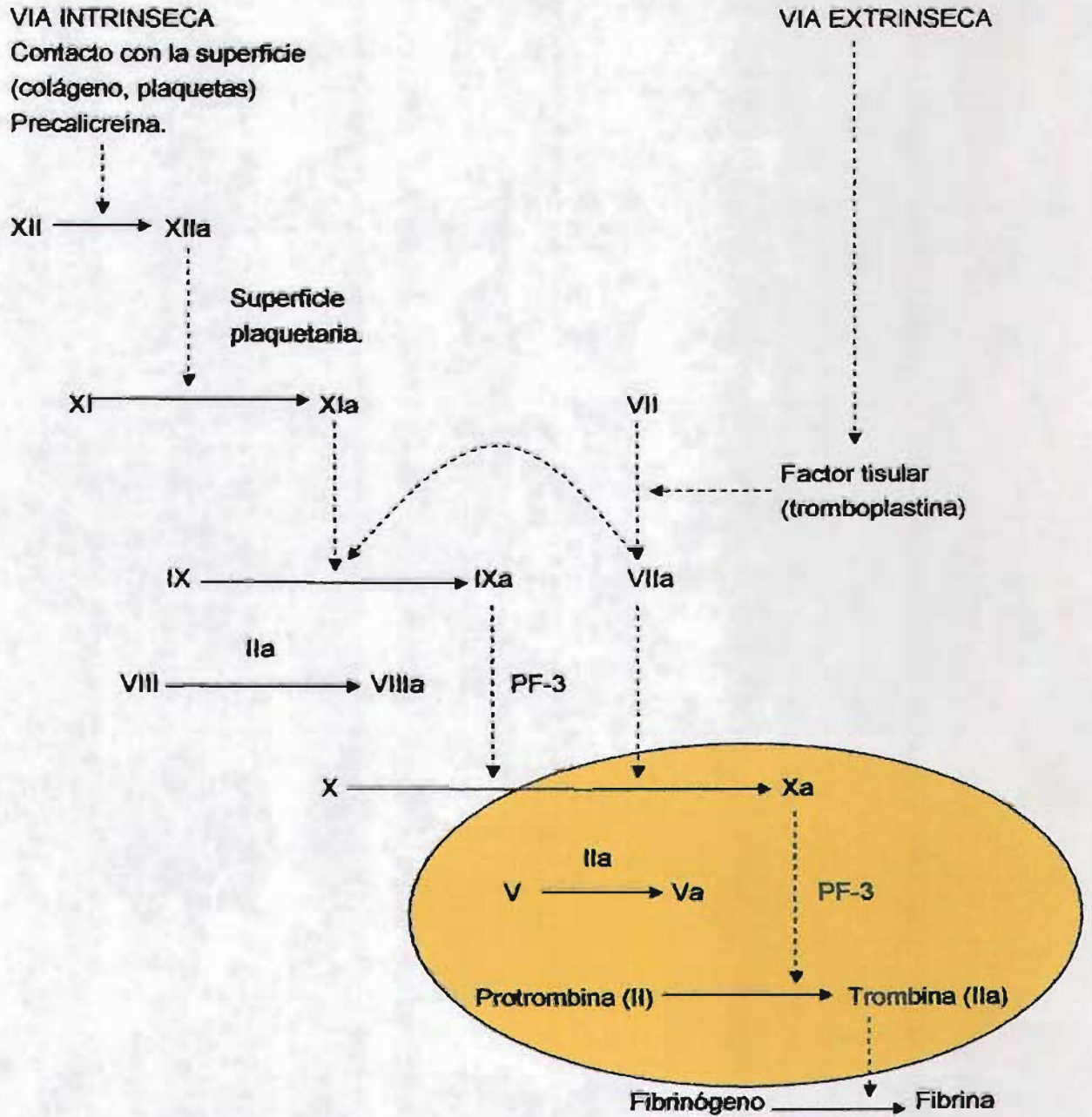


Figura 1.

Cotran, R.S.; Kumar S., y Robbins S.L. Patología Estructural y Funcional, 4ª. Ed. McGraw Hill. 1990.

3. OBJETIVOS

- Hacer una revisión acerca de la etiología, fisiopatología y terapéutica del Síndrome Antifosfolípidos.
- Establecer que el Síndrome Antifosfolípidos es una causa importante de pérdidas gestacionales recurrentes.
- Investigar la incidencia real de aborto recurrente en la Maternidad del Hospital Español “Arturo Mundet”.

4. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO

4.1 Características Generales.

4.1.1 Criterios de Inclusión:

Todas las mujeres que a la fecha de su ingreso, hayan tenido tres o más pérdidas fetales (aborto o embarazo ectópico) dentro de las primeras veinte semanas de gestación.

4.1.2 Criterios de Exclusión:

Antecedente de abortos inducidos o provocados previos a su ingreso a este Hospital, así como los legrados uterinos hemostáticos.

4.2 Ubicación en Espacio y Tiempo.

Casos de aborto recurrente en la Maternidad del Hospital Español “Arturo Mundet”, del 1 de Enero del 2000 al 30 de Septiembre del 2004.

5. DISEÑO ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio Retrospectivo, Transversal, Descriptivo, No aleatorizado; que cuenta con un nivel de Evidencia Estadística II-3 (Encuesta Descriptiva).

6. ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES A ESTUDIAR

- Continuas: Edad de la paciente.
Edad gestacional en que ocurrió la pérdida.
- Discretas: Hallazgos anatomopatológicos de los restos ovuloplacentarios.

7. METODOLOGÍA Y CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se procedió a realizar una revisión del censo de ingresos, para legrado uterino instrumentado de la Maternidad del Hospital Español, comprendidos entre el 1 de enero del 2000 y el 30 de septiembre del 2004. Se recavó por meses y años el número de casos, así como el número de expediente de cada paciente. Posteriormente, se revisó cada uno de ellos en el Archivo Clínico del Hospital. Se incluyó únicamente a aquellas pacientes que tuvieron tres o más pérdidas fetales (aborto o embarazo ectópico) dentro de las primeras veinte semanas de gestación. Se excluyeron a todos aquellos abortos inducidos o provocados (previos a su ingreso), como se explicó en los criterios de inclusión y exclusión.

Las variables a estudiar fueron edad de la paciente y las semanas de gestación en que ocurrieron las pérdidas. Se anotó su distribución por año y se comparó nuestra incidencia contra la de la población general. Así mismo cuando procedió, se revisaron los reportes anatomopatológicos de cada uno de los restos ovuloplacentarios obtenidos, al igual que la muerte fetal inexplicable mayor de veinte semanas de gestación, antecedente de trombosis venosa y/o arterial, trombocitopenia, parto pretérmino, lupus eritematoso sistémico o Síndrome Antifosfolípidos previamente diagnosticado.

8. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

- Censo quirúrgico de la Maternidad “Arturo Mundet” del Hospital Español.
- Sistema Operativo de ingresos de la Maternidad.
- Archivo Clínico del Hospital Español.
- Computadora.

9. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN

De un total de 1132 ingresos por legrado uterino instrumentado, en un periodo de 57 meses (del 1 de Enero del 2000 al 30 de Septiembre del 2004), se excluyeron 251 expedientes: 54 por no cumplir con los criterios de inclusión, y 197 por no coincidir el número de expediente del censo, o bien, por extravío en el Archivo Clínico (Figura 1, Tabla 1.). De los 881 expedientes restantes, se verificó el número de casos de aborto recurrente por año, edad y semanas de gestación, así como el resultado del estudio anatomopatológico (de haber sido solicitado) de los restos ovuloplacentarios obtenidos, y se anotaron los hallazgos secundarios tales como diagnóstico de enfermedad inmunológica previamente conocida, antecedente de parto pretérmino u óbito fetal.

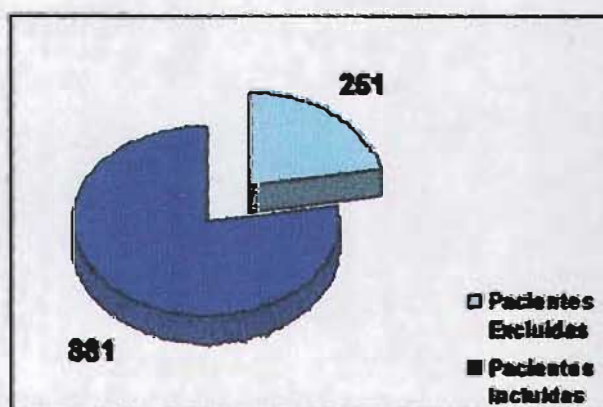


Figura 1.

Criterios de Exclusión.	Pacientes Excluidas.
Por no cumplir con los criterios de inclusión.	54
Otras.	197
Total.	251

Tabla 1.

Al final del estudio se identificaron 29 casos de aborto recurrente (Figura 2).

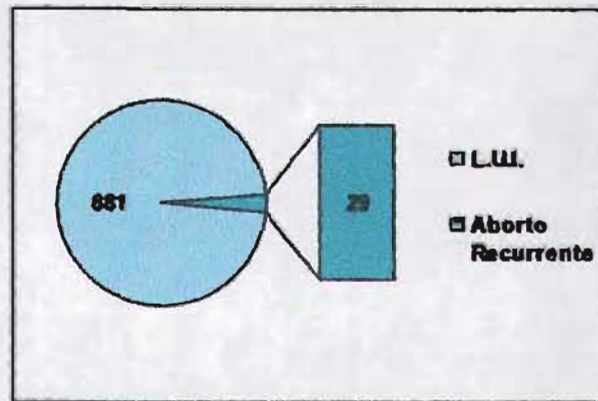


Figura 2.

En la Figura 3 se muestra la distribución por año del número de casos de aborto recurrente.

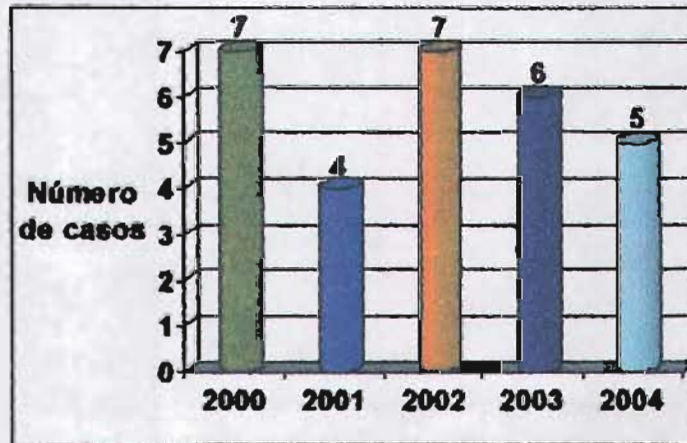


Figura 3.

Se encontró que 22 pacientes presentaron 3 abortos recurrentes, 6 pacientes tuvieron 4 pérdidas y 1 paciente cursó con un número de 5 abortos (Figura 4).

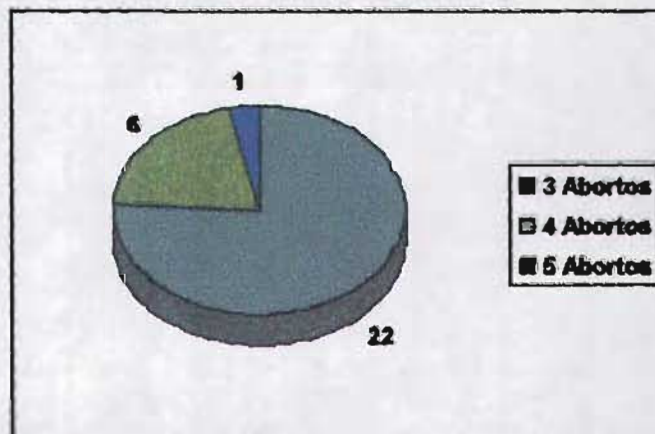


Figura 4.

La edad promedio de las pacientes con aborto recurrente fue de 32.62 años, con un rango de 24-45 años. En la Tabla 2 y Figura 5, se muestra la distribución por grupos de edad del número de casos; destacando que el mayor número de estos se presentó a los 29 años con 4 (13.79%), y 5 a los 30 años de edad (17.24%).

Rango de edad.	Número de pacientes.	Porcentaje.
20-29 años.	9	31.03%
30-39 años	18	62.06%
40-49 años.	2	6.89%
Total.	29	100%

Tabla 2.

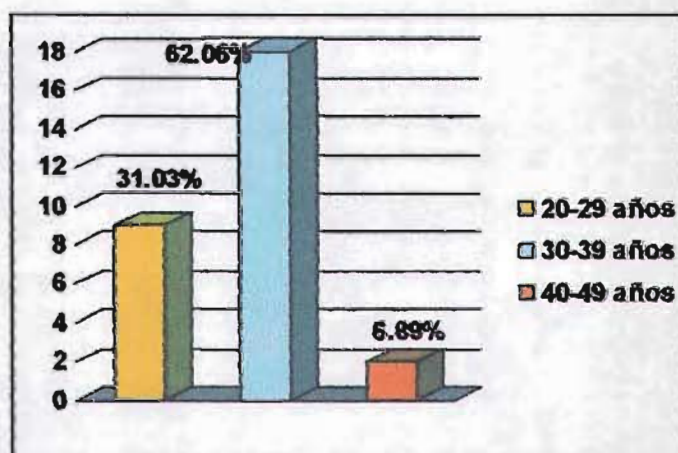


Figura 5.

La incidencia de aborto recurrente anual se presenta en la Figura 6. La incidencia total en 57 meses de estudio, fue del 3.29%.

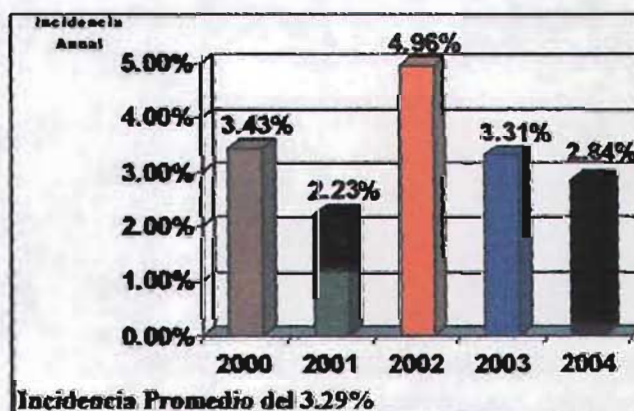


Figura 6.

Los hallazgos encontrados en el estudio se enlistan en la Tabla 3, destacando que ninguna de estas variables se encontró en una misma paciente.

Hallazgos y Antecedentes.	Número de casos.
Parto Pretérmino.	2
Óbito.	2
Síndrome Antifosfolípidos.	1
Embarazo Ectópico.	2
Mola Hidatidiforme Completa.	3

Tabla 3.

Tomando en cuenta que, en conjunto, dentro de estos 29 casos de aborto recurrente, se realizaron 95 legrados uterinos instrumentados, 89 de ellos ocurrieron durante el primer trimestre de la gestación y 6 durante el segundo trimestre (Figura 7); y que sólo en 15 casos los restos ovuloplacentarios obtenidos, se enviaron a estudio histopatológico definitivo, lo que representa sólo un 15.78 % del total. Dentro de esta limitante estadística, podemos destacar que se identificó reacción inflamatoria aguda en el 46.66% de ellos (7 casos).



Figura 7.

Por otra parte, si consideramos al aborto recurrente como la pérdida de dos o más gestaciones consecutivas o más de dos no consecutivas, entonces los resultados serían los siguientes:

De los 881 expedientes incluidos se habrían obtenido 145 casos de aborto recurrente. (Figura 8).

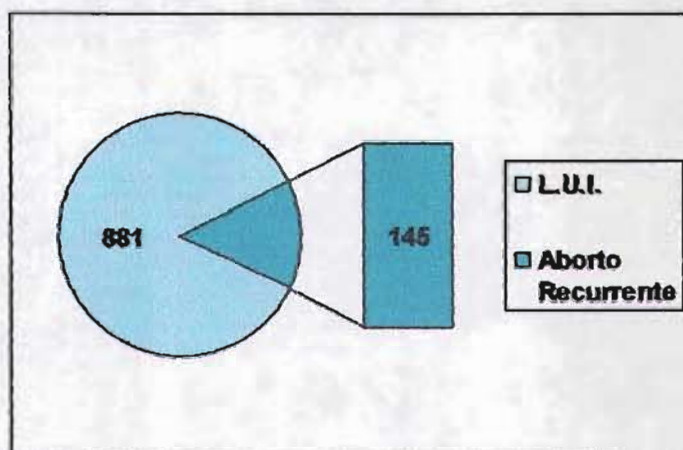


Figura 8.

La distribución por año del número de casos de aborto recurrente sería la siguiente:

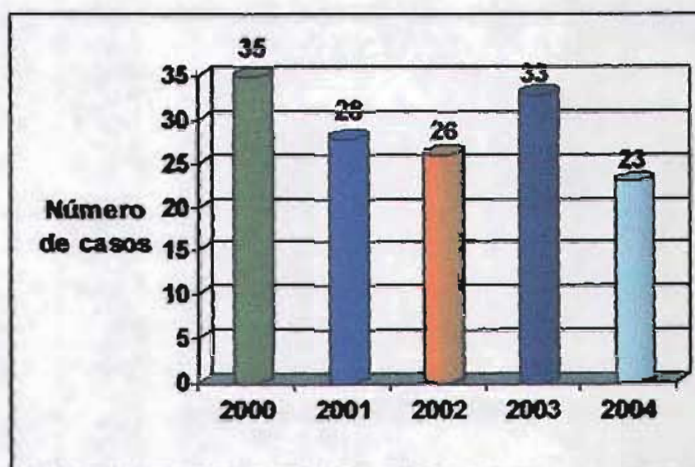


Figura 9.

Se encontró que 116 pacientes presentaron 2 abortos recurrentes, 22 pacientes con 3 abortos repetidos, 6 pacientes tuvieron 4 pérdidas y 1 paciente presentó 5 abortos (Figura 10).

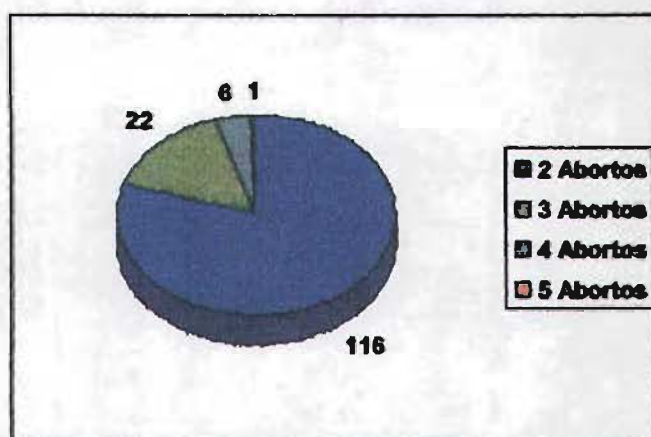


Figura 10.

La edad promedio de las pacientes con aborto recurrente sería de 31.90 años, con un rango de 20-45 años. En la Tabla 4 y Figura 11, se muestra la distribución por grupos de edad del número de casos.

Rango de edad.	Número de pacientes.	Porcentaje.
20-29 años.	34	23.44%
30-39 años	101	69.65%
40-49 años.	10	6.89%
Total.	145	100%

Tabla 4.

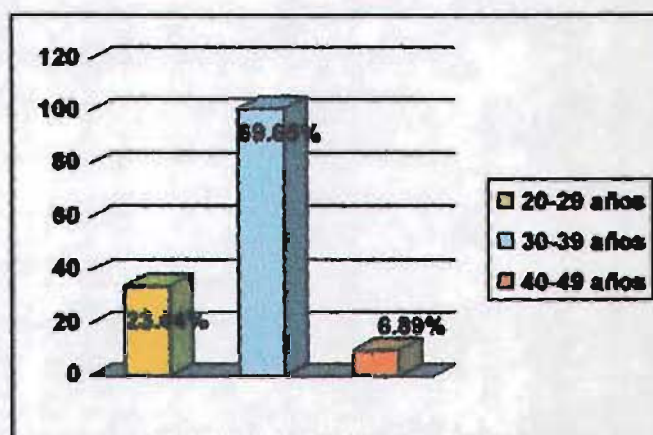


Figura 11.

La Incidencia de aborto recurrente anual se presenta en la Figura 12. La incidencia global en 57 meses de estudio, fue del 16.45%.

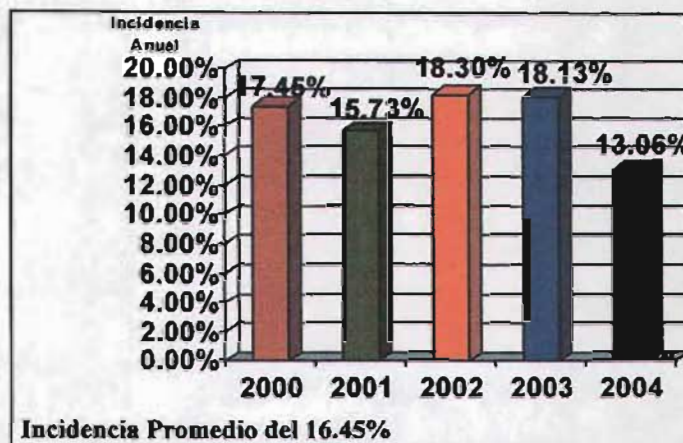


Figura 12.

Tomando en cuenta que, en conjunto, dentro de los 145 casos de abortos recurrentes, se realizaron 327 legrados uterinos instrumentados, 295 de ellos ocurrieron durante el primer trimestre de la gestación y 32 durante el segundo trimestre (Figura 13).

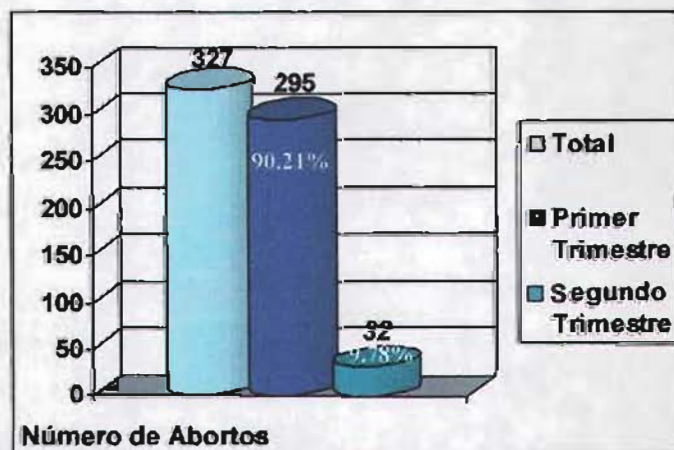


Figura 13.

10. CONCLUSIÓN

La incidencia de aborto recurrente dentro de nuestra Institución fue del 3.29%, siendo muy similar a la estimada para la población general, que oscila entre el 2 y el 4%. Esto si consideramos al aborto recurrente como la pérdida de tres gestaciones consecutivas o no consecutivas; sin embargo, no existen reportes acerca de la incidencia en la población general cuando ocurren dos pérdidas gestacionales consecutivas o no consecutivas, donde nosotros obtuvimos una incidencia del 16.45%

El grupo de edad más propenso a presentar aborto recurrente, oscila entre los 30 y 39 años de edad, fenómeno que hace evidente la tendencia a posponer el embarazo a edades cada vez más tardías.

En el 93.68% de los casos las pérdidas gestacionales ocurrieron durante el primer trimestre.

Queda de manifiesto el subdiagnóstico del Síndrome Antifosfolípidos en nuestra Institución; así como el desconocimiento, por parte de los ginecoobstetras, acerca del diagnóstico, tratamiento y de la repercusión reproductiva de este síndrome.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

11. DISCUSIÓN

Actualmente es aceptado que los anticuerpos antifosfolípidos constituyen un factor de riesgo para pérdidas fetales recurrentes.

Su etiología es multifactorial y aún existen muchas hipótesis por dilucidar, tanto para el síndrome primario como para el secundario.

La decisión de solicitar anticuerpos antifosfolípidos y de establecer un tratamiento oportuno, se debe basar en la identificación de casos en riesgo, no olvidando los criterios clínicos mayores y menores; ni mucho menos pasar por alto aquellos antecedentes que obligan a realizar un diagnóstico preconcepcional. La mayoría de las veces el diagnóstico es complicado, puesto una gran parte de las pacientes con Síndrome Antifosfolípidos primario, sólo presentan elevación de los anticuerpos durante el embarazo, y después en el puerperio se tornan negativos. Esto quiere decir, que las 4 a 6 semanas posteriores al evento obstétrico, son cruciales para el diagnóstico temprano, pues tal vez sea la única oportunidad de fundamentar la presencia de tales anticuerpos.

Una vez que se ha decidido implementar un tratamiento, éste debe iniciarse tan pronto como se diagnostique el embarazo y, la mayoría de los estudios, recomiendan que se continúe durante todo el puerperio, pues el estado de hipercoagulabilidad no disminuye sino hasta después de 4 a 6 semanas.

Tuvimos la oportunidad de extrapolar nuestros resultados definiendo al aborto recurrente desde un punto de vista menos restrictivo, considerándolo como la presentación de 2 o más pérdidas gestacionales consecutivas o no, evidenciando una marcada incidencia del 16.45% dentro de nuestra población, lo cual pudiera ser alarmante, pero recordemos que es una consideración que aún esta sujeta a la discusión y no existe ningún estudio prospectivo, con la suficiente significancia estadística que avale tal definición. Es tan sólo una propuesta que algunas Instituciones de Salud la han tomado en cuenta, como indicativo de iniciar un estudio más a fondo del estado reproductivo de la pareja. Queda a consideración del médico tratante su inclusión, pues aún no hay un consenso internacional en cuanto a este nuevo concepto.

No debemos caer en la supuesta hipótesis de que todo aborto recurrente indica la presencia de un Síndrome Antifosfolípidos, tenemos que tener presente que tan sólo es un factor etiológico, de los muchos propuestos, para explicar esta clase de pérdidas gestacionales. Se estima que aproximadamente el 15% de las pacientes con aborto recurrente son portadoras de un Síndrome Antifosfolípidos; por lo tanto, en nuestra población estimada si consideramos al aborto recurrente como la presencia de tres pérdidas gestacionales, aproximadamente 4.35 pacientes estarían afectadas; en tanto que si hablamos de dos pérdidas gestacionales, nuestra población estimada portadora sería de 17.4 pacientes.

Es importante hacer énfasis en aquellas pacientes que cuenten con algún antecedente, que indique su estudio inmediato. La oportunidad de mejorar el pronóstico materno y fetal en este tipo de pacientes es muy alto, las bases para su diagnóstico y tratamiento son muy evidentes, no olvidemos la existencia del Síndrome Antifosfolípidos. Sospechar y detectar, es la base para la aplicación de los beneficios hasta la fecha publicados.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hughes G., Harris H., Gharavi A. The Anticardiolipin Syndrome. *J. Rheumatol.* 1986. Vol. 13. pp 486-489.
2. Hughes G. The Antiphospholipid Syndrome. *The Lancet.* 1993. Vol. 342. No. 6. pp 341-344.
3. Shehata H., Nelson-Piercy C., Khamashta M. Management of Pregnancy in Antiphospholipid Syndrome. *Rheum. Dis. Clin. Of North Am.* 2003.
4. Khamashta, Cuadrado, Mujic, et. al. The Management of Thrombosis in The Antiphospholipid Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 1995. Vol. 332. No. 15. pp 993-997.
5. Triplett D.A. Clinical Presentation of Antiphospholipid Protein Antibodies. *Throm. Haemost.* 1995. Vol 74. No. 1. pp 329-337.
6. Gharavi A., Pierangeli S., Levy R., Harris E. Mechanisms of Pregnancy Loss in Antiphospholipid Syndrome. *Clin. Obst. And Gynecol.* 2001. Vol. 44. No. 1. pp 11-19.
7. Quilligan E., Zuspan F. *Current Therapy in Obstetrics and Gynecology.* Quinta edición. W.B. Saunder Company. 2000.
8. Rand, Wu, Andree, et. al. Pregnancy Loss in The Antiphospholipid Syndrome, a Possible Thrombogenic Mechanism. *N. Eng. J. Med.* 1997. Vol. 337. No. 3. pp 154-160.
9. Branch W., Khamashta M. Antiphospholipid Syndrome: Obstetric Diagnosis, Management, and Controversies. *The Am Coll of Obstetricians and Gynecologists.* 2003, Vol 101. No. 6. pp. 1333-1342.
10. Management of Recurrent Early Pregnancy Loss. *ACOG Practice Bolletin.* No. 24. Feb. 2001.
11. *Obstetricia;* Williams. Cunningham MacDonald. et. al. Editorial Panamericana. Vigésimo Primera Edición. México. 2002.
12. Viana J., Haga H., Tripathi P., Cervera R., Khamashta M., Hughes G. Reassessing The Status of Antiphospholipid Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 1992. Vol. 52. No. 2. pp 160-165.
13. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá. Der Persheian Susana Dra.* 1999. Vol. 18 No. 1. Pags. 14-19.
14. Porter T. Antiphospholipid Antibodies and Infertility. *Clin. Obstet. and Gynec.* Vol. 44. No. 1. pp 29-35.
15. Levine, Branch, Rauch, et. al. Antiphospholipid Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. No. 10.
16. Chandramouli N., Rodgers G. Management of Thrombosis in Women with Antiphospholipid Syndrome. *Clin. Obstet. and Gynec.* Vol. 44. No.1. pp 36-47.
17. Lynch A., Marlar R., Murphy J., Dávila G., Santos M., Rutledge E. et. al. Antiphospholipid Antibodies in Predicting Adverse Pregnancy Outcome. A Prospective Study. *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 120. pp 470-475.
18. Merkel P., Chang Y., Pierangeli S., et. al. Comparison Between the Standard Anticardiolipin Antibody Test and a New Phospholipid Test in Patients with Connective Tissue Disease. *J. Rheumatol.* 1999. Vol. 26. pp 591-596.

19. Infante-Rivard D., David M., Gauthier R. Lupus Anticoagulants, Anticardiolipin Antibodies and Fetal Loss. A case control Study. *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325. No. 6. pp 300-305.
20. Greaves M. Antiphospholipid Antibodies and Thrombosis. *Lancet.* 1999. Vol. 1999. Vol. 333. pp 1348-1353.
21. Langevitz P., Livneh A., Dulitz M, Prauzner R., Soriano D., Pras M. Outcome of Pregnancy in Three Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome After Stroke. *Semin. Arthritis Reum.* 1998. Vol. 28. No. 1. pp 26-30.
22. Branch D., Silver R., Pierangeli S. et al. Antiphospholipid antibodies other than Lupus Anticoagulant and Anticardiolipin Antibodies in Women with Recurrent Pregnancy Loss, Fertile Controls, and Antiphospholipid Syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 89. pp 549-555.
23. Yetman D., Kutteh W., Antiphospholipid Antibody Panels and Recurrent Pregnancy Loss: Prevalence of Anticardiolipin Antibodies Compared with other Antiphospholipid Antibodies. *Fertil. Steril.* 1996. Vol. 66. pp 540-546.
24. Maymon R., Bar J., Shermann D., Moroz C. Placental Isoferritin Levels in Pregnant Patients with Lupus Erythematosus and/or Antiphospholipid Syndrome. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998. Vol. 40. No. 2. pp 95-101.
25. Laskin C., Bombardier C., Hannah M., Mandel F., Knox R., Farewell V. et al. Prednisone and Aspirin in Women with Autoantibodies and Unexplained Fetal Loss. *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. No. 3. pp 148-153.
26. Lockwood C., Romero R., Feinberg R., Clyne L., Coster B., Hobbins J. The Prevalence and Biological Significance of Lupus Anticoagulant and Anticardiolipin Antibodies in a General Obstetric Population. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. Vol 161. pp 369-373.
27. Silver R., Draper M., Scott J., Lyon J., Reading J., Branch D., Clinical Consequences of Antiphospholipid Antibodies: A Historic Cohort Study. *Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 83. pp 372-377.
28. Alarcón-Segovia D., Pérez Ruiz A., Villa A. Long. Term. Prognosis of Antiphospholipid Syndrome in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Autoimmun.* 2000. Vol. 15. pp 127-132.
29. Luzzana C., Gerosa M., Riboldi P., Meroni P., Up Date on The Antiphospholipid Syndrome. *J. Nephrol.* 2002. Vol. 15. pp 342-348.
30. Festin M., Limson G., Marout T., Autoimmune Causes of Pregnancy Loss. *Kobe J. Med. Sci.* 1997. Vol. 43. No. 5. pp 143-157.
31. Silver R., Porter T., Leeuween I., Jeng G., Scout S., Branch D., Anticardiolipin Antibodies: Clinical Significance of Low Titers. *Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 86. No. 4. pp 494-500.
32. Branch D. Antiphospholipid Antibodies and Reproductive Outcome. The Current State of Affairs. *J. Reprod. Immunol.* 1998. Vol. 38. No. 1. pp 75-87.
33. Chandramouli N., Rodgers G. Management of Thrombosis in Women with Antiphospholipid Syndrome. *Clin. Obstet. and Gynec.* Vol. 44. No.1. pp 36-47.
34. Villeneuve M.G. The Antiphospholipid Syndrome. A review SOGC. 1991. Vol 13. No. 8. pp 11-16.
35. Oshiro B., Silver R., Scott R., Yu H., Branch D. Antiphospholipid antibodies and Fetal Death. *Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 87. No. 4. pp 489-493.

36. Rand J. Antiphospholipid Antibody Syndrome: New Insights on Thrombogenic Mechanism. *Am. J. Med. Sci.* 1998. Vol 316. No. 2. pp 142-151.
37. Hamilton L., Hobel C., Hacker N., Moor J. Intrauterine Growth Retardation, Intrauterine Demise and Postterm Pregnancy. *Essentials of Obstetrics and Gynecology*. 2^a ed. Philadelphia: WB Saunders. 1992. pp 282-285.
38. Out H., Bruinse H., Christiaens G., Vliet M., Groot P., Nieuwenhuis H. A Prospective, Controlled Multicenter Study on The Obstetric Risk of Pregnant Women with Antiphospholipid Antibodies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 167. No. 1. pp 26-32.
39. Gleicher N., El-Roeiy A., Confino E. et. al. Reproductive Failure Because of Autoantibodies: Unexplained Infertility and Pregnancy Wastage. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. Vol. 160. pp 1367-1385.
40. Birdsall M., Lockwood G., Ledger W. et. al. Antiphospholipid Antibodies in Women Having in Vitro Fertilization. *Human. Reprod.* 1996. Vol. 11. pp 1185-1189.
41. Gleicher N., Liu H., Dudkiewicz A., et. al. Autoantibody Profiles and Immunoglobulin Levels as Predictors of in Vitro Fertilization Success. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 170. pp 1145-1149.
42. Hasegawa I., Yamamoto Y., Suzuki M. et. al. Prednisolone Plus Low-Dose Aspirin Improves The Implantation Rate in Women with Autoimmune Conditions Who are Undergoing in Vitro Fertilization. *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 70. pp 1044-1048.
43. Sher G., Matzner W., Feinman M., et. al. The Selective use of Heparin/Aspirin Therapy, Alone or in Combination with Intravenous Immunoglobulin G, in The Management of Antiphospholipid Antibody Positive Women Undergoing In vitro Fertilization. *Am. J. Rprod. Immunol.* 1998. Vol. 40. pp 74-82.
44. Lockshin, Erkan, et. al. Treatment of the Antiphospholipid Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 2003. Vol. 349. No. 12. pp 1177-1179.
45. Ikematsu W., Luan F., La Rosa L., Beltrán B., Nicoletti F., Buyon J., et. al. Human Anticardiolipin Monoclonal Autoantibodies Cause Fetal Loss in BALB/c mice. *Arthritis Rheum.* 1998. Vol. 41. No. 6. pp 1026-1039.
46. Rand J., Wu X., Andree H., Lockwood C., Guller J., et. al. Pregnancy Loss in The Antiphospholipid Antibody Syndrome. A possible Thrombogenic Mechanism. *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol 337. No. 7. pp 154-160.
47. Sean M. Management of Antiphospholipid Syndrome During Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2001. Vol. 44. No. 1. pp 20-28.
48. Buchaca F., Rodríguez V., Síndrome Antifosfolípido: Aspectos Diagnósticos y Terapéuticos. *Rev. Cubana Med.* 1995. Vol. 34. No. 3. pp 187-194.
49. Provost T., Simmons E., Arder M., Antiphospholipid Syndrome. Stein J.H. *Internal Medicine*. 4^a ed. St. Louis. Mosby. 1994.
50. Gali M., Comfurius P., Maassen C., Hemker H., Baets M., Breda-Vriesman P., et al. Anticardiolipin Antibodies Directed no to Cardiolipin but to a Plasma Protein Cofactor. *The Lancet*. 1990. Vol. 335. pp 567-578.
51. Roubey R., Pratt C., Buyon J., Winfield J. Lupus Anticoagulant Activity of Autoimmune Antiphospholipid Antibodies is Dependent upon Beta 2 Glycoprotein I. *J. Clin. Invest.* 1992. Vol. 90. No. 3. pp 371-374.

52. Kandia D., Sali A., Shen Y., Victoria E., Marquis D., Cautt S., et. al. Current Insights into The Antiphospholipid Syndrome: Clinical, Immunological and Molecular aspects. *Adv. Immunol.* 1998. Vo. 70. pp 507.
53. Guerin, Sheng, Reddel, Iverson, et. al. Heparin inhibits The Binding of B₂GPI to Phospholipid and Promotes the Plasmin-Mediated Inactivation of this Blood Protein. Elucidation of the Consequences of the Two Biological Events in Patients with The Antiphospholipid Syndrome. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 227. pp 2644-2649.
54. Bokarewa M., Blomback M., Breme K. Phospholipid Antibodies and Resistance to Activated Protein C in Women with Trombophilia. *Blood. Coagul. Fibrinol.* 1995. Vol. 6. No. 5. pp 417-422.
55. Shoenfeld Y., Shever Y., Fishman P. Interleukin 3 and Pregnancy Loss in Antiphospholipid Syndrome. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1998. Vol. 107. pp 19-22.
56. Asherson R. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. A Review of The Clinical Features, Possible Pathogenesis and Treatment. *Lupus* 1998. 7 Suppl. 2. pp 855-862.
57. Elezovic I., Miljic P., Antunovic P. The Management of Antiphospholipid Syndrome. *Vojnosanit Pregl.* 1998. Vol. 55. No. 2. pp 41-46.
58. Harris E., Pierangeli S. Utilization of Intravenous Immunoglobulin Therapy to Treat Recurrent Pregnancy Loss in the Antiphospholipid Syndrome. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1998. Vol. 107. pp. 97-102.
59. Rai, Cohen, Dave, Regan. Randomized Controlled Trial of Aspirin Plus Heparin in Pregnant Women with Recurrent Miscarriage Associated with Phospholipid Antibodies. *Brit. J. Med.* 1997. Vol. 314.
60. Landy H., Kessler C., Kelly W., Weingold A. Obstetric Performance in Patients with The Lupus Anticoagulant and/or Anticardiolipin Antibodies. *Am. J. Perinatol.* 1992. Vol. 9. No. 3. pp 146-151.
61. Marco P., Lucas J., Alonso A., Pérez J., Fernández P., Victoria C. et al. Anticuerpos Antifosfolípidos en Mujeres con Abortos de Repetición. Valoración del Tratamiento con Prednisona Ácido Acetil Salicílico durante el Embarazo. *Sangre (Barc).* 1995. Vol. 40. No. 5. pp 389-392.
62. Silver R., MacGregor S., Sholl J. et al. Comparative Trial of Prednisone Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in the Treatment of Anticardiolipin Antibody Positive Obstetric Patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 169. pp 1411-1417.
63. Coowchock S. Treatment of Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. *Lupus.* 1998. Vol. 7. Suppl. 2. pp 895-897.
64. Lockshin M., Druzin M., Qamar T. Prednisone does not Prevent Recurrent Fetal Death in Women with Antiphospholipid Antibody. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. Vol. 160. pp 439-443.
65. Silvena L., Hubble C., Jara W., Saway S., Martínez P., Seleznick M., et. al. Prevention of Anticardiolipin Antibody Related Pregnancy Loss with Prednisone and Aspirin. *Am. J. Med.* 1992. Vol. 93 No. 4. pp 128-134.
66. Dulitzki M., Pauzner L., Many A., Schiff E. Low Molecular Weight Heparin During Pregnancy and Delivery Preliminary Experience with 41 Pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1996. Vol. 87. No. 3. pp 383-395.
67. Cowchock F., Reece E., Balaban B. et. al. Repeated Fetal Losses Associated with Antiphospholipid Antibodies: a collaborative randomized trial comparing

- prednisone with low-dose heparin treatment. *Am. J. Med.* 1992. Vol. 93. pp 403-411.
68. Benitez, Baquerizo, et. al. Tratamiento Actualizado con Heparina de Bajo Peso Molecular en Embarazadas con Síndrome Antifosfolípidos. *Revista de Reumatología Ecuatoriana*, 2002.
 69. Pattison N., Chamley L., Birdsall M., et. al. Does Aspirin Have a Role in Improving Pregnancy Outcome for Women with The Antiphospholipid Syndrome? A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 183. pp 1008-1012.
 70. Peaceman A., Rehnberg K. The effect of Aspirin and Indometacin on Prostacyclin and Tromboxane Production by Placental Tissue Incubated with IgG Fractions from Patients with Lupus Anticoagulant. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 173. No. 5. pp. 1391-1396.
 71. Clark A., Branch D., Silver R. et. al. Pregnancy Complicated by the Antiphospholipid Syndrome: Outcomes with Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 93. pp 437-444.
 72. Wapner R., Cowchock F., Shapiro S. Successful Treatment in Two Women with Antiphospholipid Antibodies Refractory Pregnancy Losses with Intravenous Immunoglobulin Infusions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. Vol. 161. pp 1271-1272.
 73. Branch D., Peaceman A., Druzin A., et. al. A Multicenter, Placebo-Controlled Pilot Study of Intravenous Immune Globulin Treatment of Antiphospholipid Syndrome During Pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 182. pp 122-127.
 74. Crowther, Ginsberg, Julian, Math, et. al. A Comparison of Two Intensities of Warfarin for The Prevention of Recurrent Thrombosis in Patients with The Antiphospholipid Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 2003. Vol. 349. No. 12. pp 1133-1138.
 75. Fishman P., Falach V., Zigelman R., et. al. Prevention of Fetal Loss in Experimental Antiphospholipid Syndrome by in Vivo Administration of Recombinant Interleukin 3. *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 21. pp 1834-1837.
 76. Fulcher D., Stewart G., Exner T., et. al. Plasma Exchange and The Anticardiolipin Syndrome in Pregnancy. *Lancet.* 1989. Vol. 2. pp 171.
 77. Corusu R., Roma R., Cocola M., Marcial M. Antiphospholipid Syndrom in Obstetrics. *Minerva Ginecol.* 1998. Vol. 55. No.1. pp 9-13.
 78. Druzin M., Lockshin, Endersheim T., et. al. Second-Trimester Fetal Monitoring and Preterm Delivery in Pregnancies with Systemic Lupus Eritematosus and/or Circulating Anticoagulant. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. Vol. 157. pp 1503-1510.
 79. Festin M., Limson G., Marout T., Autoimmune Causes of Pregnancy Loss. *Kobe J. Med. Sci.* 1997. Vol. 43. No. 5. pp 143-157.
 80. Oshiro B., Silver R., Scott R., Yu H., Branch D. Antiphospholipid antibodies and Fetal Death. *Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 87. No. 4. pp 489-493.