



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE Y
PRONÓSTICO REPRODUCTIVO DEL SÍNDROME
ANTIFOSFOLÍPIDOS”
UNA ENCUESTA DESCRIPTIVA**

TESIS DE POSTGRADO

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

**P R E S E N T A
DRA. MARGARITA VERA HARO**

**ASESOR: Dr. Luis Edmundo Hernández Vivar
JEFE DEL CURSO: Roberto José Risco Cortés**



México D.F.

2006



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por haberme dado la vida y permitirme seguir mis sueños y mis metas por todos sus esfuerzos para que yo cumpla mis anhelos por su incondicional apoyo por su inmenso amor y por estar siempre conmigo y compartirlo Gracias los amo mucho

A Dios por todas las bendiciones que le ha dado a cada uno de mis días por dejar que todos los que amo puedan compartir esto conmigo

A mi hermana Fabiola por ser no solo mi hermana también mi mejor amiga por su eterno apoyo por estar ahí para mí en todo momento A mis hermanos por todo lo que son y representan en mi vida porque espero poder compartir con ellos no solo este proyecto de vida sino todos los que decida emprender

A mi prima Marus y a mi niña Marucita por estar conmigo por cuidar de mí todo este tiempo por su cariño

A Carlos gracias por haber llegado a mi vida por ser mi refugio por tu amor es para ti Se aghapo

ÍNDICE

1. Introducción
2. Planteamiento del problema
3. Marco teórico
4. Objetivos
5. Definición de la población objetivo
6. Diseño estadístico
7. Especificación de variables a estudiar
8. Metodología y captación de la información
9. Recursos humanos y materiales.
10. Resultados, análisis e interpretación de la información
11. Discusión
12. Conclusiones
13. Anexos
 - a. Cuadros y Figuras.
 - b. Hoja de captura de datos
14. Referencias bibliográficas

Palabras clave: pérdida gestacional recurrente, síndrome antifosfolípidos, síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina.

1. INTRODUCCIÓN

Pérdida gestacional recurrente (PGR) se define como la pérdida de dos gestaciones consecutivas o dos no consecutivas. La pérdida gestacional recurrente, es una entidad a la que el médico ginecoobstetra se enfrenta con mucha frecuencia. Desafortunadamente existen pocos consensos al respecto, la mayoría de los estudios se han enfocado a investigar las posibles etiologías y asociaciones implicadas en estos eventos obstétricos, con la finalidad de evaluar el pronóstico y terapéutica más adecuada para cada factor implicado. Algunos los factores implicados son el anatómico, inmunológico, endocrino, genético, hematológico, infeccioso y ambiental. Se trata de una patología multifactorial, en la que el médico debe estar preparado para poder abordarla adecuadamente; para ello es necesario conocer las implicaciones de cada una de las posibles etiologías asociadas. A continuación se realiza una descripción de cada una de ellas, así como la experiencia clínica de la pérdida gestacional recurrente dentro de la División de Ginecología y Obstetricia, del Hospital Juárez de México, D.F.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pérdida gestacional recurrente (PGR) tiene una incidencia en la población general del 2 al 4%, su etiología es multifactorial y su abordaje por factores, guía al médico a realizar un diagnóstico preciso de la enfermedad. En la población estudiada demostramos que la asociación con patologías endocrinas es frecuente, y su tratamiento oportuno asegura un pronóstico reproductivo favorable.

3. MARCO TEÓRICO

PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE Y PRONÓSTICO REPRODUCTIVO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS

Se define como la pérdida de dos gestaciones consecutivas o más de dos no consecutivas. La incidencia es aproximadamente del 2-4%¹. Puede deberse a cualquiera de los siguientes factores¹:

- Factor genético. (30%)
- Factor anatómico. (20%)
- Factor endocrino. (20%)
- Factor infeccioso. (5%)
- Factor inmunológico y/o hematológico (20%)
- Factor ambiental. (5%)

FACTOR GENÉTICO

Hablando de la pérdida gestacional en general (no recurrente). Se encuentran alteraciones cromosómicas en el 50 a 70% de los casos de abortos espontáneos ocurridos durante el primer trimestre; en el 30% cuando ocurren en el segundo trimestre, y en el 5% de los casos si el evento ocurre en el tercer trimestre. De las anomalías cromosómicas más frecuentes, el 94% se deben a aberraciones numéricas (principalmente trisomías 16, 22, 21, 18, 13 en un 75%; monosomías X en un 11.4% (Síndrome de Turner puro o mosaico); triploidías en el 6.3% y el 4% a anomalías de tipo estructural (translocaciones)².

En la PGR en particular, el estudio de la pareja inicia con el cariotipo de los dos miembros, encontrando anomalías cromosómicas en un 3 a 8% de los casos, siendo la más frecuente la translocación equilibrada, mosaicos, inversiones y cromosomas en aro o anillo; sin embargo, lo más frecuente es que el cariotipo sea normal y que el defecto surja de novo durante el proceso de gametogénesis, o bien durante la unión de los gametos². Es más importante realizar cariotipo a todos los productos de las pérdidas (no a la pareja), incluyendo el primero, ya que aproximadamente el primer evento está relacionado con alguna anomalía cromosómica en el 70% de los casos, y la posibilidad de que la segunda pérdida se relacione con alguna alteración genética disminuye al 10%; sin embargo si el primer aborto se trata de un cariotipo euploide, la posibilidad de que en el segundo se presente alguna alteración genética aumenta al 70%^{2,3}. Actualmente las indicaciones para realizar cariotipo a la pareja inicialmente, son mujeres menores de 33 años con historia de 2 pérdidas gestacionales, antecedente personal de 3 ó más pérdidas, e historia familiar de hermanos y/o hermanas de 2 ó más pérdidas recurrentes³.

FACTOR ANATÓMICO

En el 15 a 20% de los casos se logra identificar algún defecto estructural, sobre todo cuando la pérdida ocurre durante el primer y segundo trimestre⁴. Dentro de estas causas encontramos al útero bicorne, didelfo y tabiques (causa más frecuente); lo cual produce alteraciones en la implantación, en la vascularización placentaria, limitación del espacio donde se desarrollará la gestación e incompetencia ístmico cervical. Otras alteraciones adquiridas, son la presencia de miomas, adenomiosis o endometriosis⁴.

El diagnóstico de incompetencia ístmico cervical, se hace mediante⁴:

Prueba de Palmer: cuando se consigue introducir el dilatador Hegar número 8 (8 mm) a la cavidad uterina.

Histerosalpingografía: medición del orificio cervical interno > 6 mm.

Ultrasonido transvaginal: medición del orificio cervical interno > 1.5 cm.

Histeroscopia: Visualización directa del orificio cervical interno.

FACTOR ENDOCRINO

Un mal control de Diabetes Mellitus tipo 1 al momento de la concepción, se ha relacionado con un aumento de pérdidas gestacionales. La resistencia a la insulina, reduce la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y bloquea la acción de los factores de crecimiento insulínico (IGF) I y II, ocasionando competencia por los receptores a nivel ovárico, ocasionando hipertrofia de la teca y sobre producción androgénica. Se ha reportado que al lograr niveles normales de insulina con algún insulino sensibilizante, las pacientes llegan a presentar ciclos ovulatorios normales hasta en el 91% de los casos y, más aún, el continuar la terapia con este fármaco durante el embarazo temprano protege del aborto a mujeres embarazadas con síndrome de ovario poliquístico (SOP), reduciendo su presentación del 45 al 9% de los casos y sin mostrar efectos teratogénicos⁵.

Se ha encontrado que una función tiroidea alterada, sobre todo el hipotiroidismo junto con la presencia de anticuerpos antimicrosomales, se ha relacionado con esta patología, pero sin ser significativo; los anticuerpos antitiroglobulina no se han asociado a esta patología. El hipotiroidismo subclínico al parecer no juega ningún papel contribuyente⁶.

La hiperprolactinemia puede afectar el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, alterando la pulsatilidad de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo que puede resultar en una maduración folicular deficiente que puede interferir en el futuro reproductivo. Otra alteración que va de la mano con lo anteriormente descrito, son los defectos en la fase lútea, considerándose como la inadecuada secreción y/o defecto de la progesterona por parte del cuerpo lúteo en el embarazo temprano. Estudios recientes sugieren que este mecanismo está implicado en el 20% de los casos. Para hacer el diagnóstico de fase lútea deficiente, se requiere de biopsia de endometrio en la fase secretora tardía con una especificidad y sensibilidad del 25-30%, curva de temperatura basal menor de 10 días, determinación de progesterona del día 21 del ciclo y, seriada a partir de la documentación de la ovulación⁷. La fase lútea deficiente se puede encontrar hasta en el 35% de los casos, principalmente asociada con otros factores predisponentes. Además de la hiperprolactinemia, el estrés, el ejercicio, el bajo peso y la perimenopausia pueden condicionar una producción deficiente de progesterona⁷.

En cuanto a la presencia del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), hay estudios que describen una asociación entre aborto recurrente y pacientes que presentan poliquistosis por ultrasonido e hipersecreción de hormona luteinizante (LH), que puede provocar una alteración en la esteroidogénesis folicular, una maduración prematura del ovocito, alteración del desarrollo endometrial preimplantación y aumento en la producción de andrógenos, los cuales antagonizan con los estrógenos e impiden la transformación de pregnenolona en progesterona, ocasionando alteración de la fase lútea^{5,7}.

También se ha sugerido que la incidencia de anomalías genéticas en abortos espontáneos son más frecuentes en mujeres con reserva ovárica disminuida, lo que hace

pensar que aun en jóvenes, la reserva ovárica disminuida puede tener mayor número de productos aneuploides, incrementando el número de abortos³.

FACTORES INMUNOLÓGICOS Y/O HEMATOLÓGICOS

La función humoral está mediada por inmunoglobulinas y la celular es llevada a cabo por las células B y las células T (responsables de la citotoxicidad y regulación de funciones de las células B y T). Las células T, se dividen de acuerdo al antígeno de superficie, en CD4 (ayuda) y CD8 (citotóxicas y supresoras). Las células CD4 se dividen a su vez en dos grupos, TH1 y TH2. Las CD4 TH1 producen IL-1, INF Gama y FNT, lo cuales son perjudiciales para el mantenimiento del embarazo y tienen la capacidad de inhibir o destruir el desarrollo de la unidad fetoplacentaria. Las CD4 TH2 producen IL-2, IL-5 e IL-10, que regulan o suprimen las citocinas perjudiciales TH1 y brindan protección al embarazo. La unidad fetoplacentaria debe inducir un cambio en la inmunidad materna, alejándola de la inmunidad celular TH1 y favoreciendo la TH2 para poder continuar el embarazo. Existe evidencia reciente de que en el aborto recurrente, la respuesta TH1 se encuentra incrementada⁸.

Existen tres mecanismos o respuestas inmunitarias asociados al aborto recurrente.

- 1.- Isoinmunización: Formación de anticuerpos contra tejidos fetales. (Grupo ABO o Rh).
- 2.- Autoinmunidad: Formación de autoanticuerpos.
- 3.- Haloinmunidad: Formación de anticuerpos contra antígenos paternos. Donde la inmunoterapia aún no ha demostrado un éxito mayor que el placebo, en los estudios comparativos que se han realizado.

Con toda la evidencia científica existente, las células asesinas por naturaleza (NK) han sido objeto de estudios que fundamentan el esclarecimiento de la pérdida gestacional recurrente “idiopática”. En gran parte consecuencia de una sobre expresión de las células TH1, las cuales ejercen sus efectos citotóxicos a través de la activación de las células NK uterinas, que responden atacando a las células del cigoto o blastocisto. Algunos autores han relacionado niveles séricos elevados de células NK preconceptionales (> 10%), como predictor del aborto espontáneo, sin embargo, sabemos que la población de células NK cambia al momento de la gestación y los mayores efectos son ejercidos por aquellas que predominan a nivel decidual. Incluso estudios recientes no encontraron diferencias en la concentración de células NK séricas con respecto a las uterinas, tanto en mujeres con PGR y aquellas sin abortos; se cree que la diferencia radica a nivel molecular, según la población de células NK predominantes al momento de la gestación⁹.

Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos

En mujeres jóvenes, los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran con una frecuencia del 1 al 5% para anticuerpos anticardiolipina y 0.2% para anticoagulante lúpico. El riesgo 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, afectando predominantemente a las mujeres en edad reproductiva, y también se ve incrementada su frecuencia en pacientes ancianos portadores de enfermedades crónicas.¹⁰ Es común detectar estos anticuerpos en pacientes con lupus eritematoso sistémico, registrándose 12 a 30% para anticardiolipina y 15 a 34% para anticoagulante lúpico. El síndrome clínico de anticuerpos antifosfolípidos, se llega a desarrollar en 50 a 70% de pacientes con lupus.

Diversos 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 más importantes son: historia de trombosis, presencia de anticoagulante lúpico y un nivel elevado de anticuerpos (IgG) anticardiolipina. Cada uno de ellos aumenta el riesgo de trombosis cinco veces o más.¹¹

El síndrome antifosfolípidos se divide en dos categorías: a. Síndrome primario, en pacientes sin evidencia clínica de alguna enfermedad autoinmune y b. Síndrome secundario, cuando ocurre en asociación con una enfermedad autoinmune, principalmente el lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades de origen reumático.¹²

Se ha descrito también el síndrome de Sneddons, que consiste en la triada clínica de enfermedad vascular cerebral, lívedo reticularis e hipertensión arterial, y que puede asociarse al síndrome antifosfolípidos no diagnosticado. Los anticuerpos antifosfolípidos tipo IgM pueden detectarse en otras condiciones como infecciones, cáncer, fármacos, hemodiálisis y usualmente no se ven relacionados con eventos trombóticos.¹¹

Indicaciones para estudio de síndrome antifosfolípidos

En el 8º Simposio Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos (Sapporo, Japón, 1998) se describieron las indicaciones siguientes¹²: 1. Uno o más episodios de trombosis vascular arterial o venosa, de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano; 2. Complicaciones del embarazo: una ó más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal, durante o después de la semana 10 de gestación; 3. Uno o más nacimientos prematuros de morfología normal en la semana 34 de gestación o antes; 4. Tres o más pérdidas espontáneas inexplicables y consecutivas antes de la semana 10 de gestación; 5. Presencia de lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad del tejido conectivo; 6. Paciente con producto con retraso en el crecimiento intrauterino severo; 7.- VDRL falso positivo; 8. Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado; 9. Trombocitopenia autoinmune; 10. Preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación.

Para identificar a una portadora del síndrome antifosfolípidos, es necesario que sea positivo el anticoagulante lúpico o anticardiolopina, y que tenga presente un criterio clínico mayor, o bien, dos criterios clínicos menores, enlistados a continuación: *Criterios clínicos mayores*: aborto recurrente; muerte fetal en el 2º-3º trimestre; trombosis venosa; trombosis arterial o trombocitopenia. *Criterios clínicos menores*: VDRL falso positivo; prueba de Coombs positivo; anomalías valvulares cardíacas; lívido reticularis; migraña; úlceras en piernas; mielopatía; corea; hipertensión pulmonar o necrosis avascular.

Análisis clínicos diagnósticos

Este incluye medición de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) dirigidos contra algunos fosfolípidos, los más estudiados son: el anticoagulante lúpico y anticardiolopina. 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.¹² Los anticuerpos para **cardiolipina** tipo IgG o IgM, deben estar presentes en niveles alterados en sangre: IgG > 20 Unidades GPL y/o IgM > 20 Unidades MPL (estos se miden en unidades GPL o MPL, donde G y M representan el tipo de inmunoglobulina, y PL el término fosfolípido en Inglés). Se miden cuantitativamente por Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA). Aquellos relacionados directamente con pérdidas fetales recurrentes, son los isotipos IgG, ya que poseen la capacidad de ser transportados por la placenta. 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. Las pruebas utilizadas en la detección de estos anticuerpos se enlistan en el cuadro 1.¹³ Los anticuerpos contra **coagulante lúpico**, 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, que inhibe la coagulación. No se cuenta con ningún análisis para medirlo directamente (son pruebas cualitativas). 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.¹³ Otros anticuerpos antifosfolípidos que aún no han sido incluidos dentro de los criterios diagnósticos del síndrome son: anticuerpos anticardiopina de la inmunoglobulina tipo A, anticuerpos anti B₂ Glicoproteína I (B₂GPI); así como otros dirigidos contra otros fosfolípidos (fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico, protrombina, anexina V, proteína C y proteína S).¹¹

Fisiopatología

El anticoagulante lúpico, paradójicamente a lo que produce in vitro, in vivo ocasiona una predisposición a 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 1); pero en aquellas situaciones en que se encuentra presente el anticoagulante lúpico, éste se une a la parte fosfolipídica del complejo activador de la trombina, lo cual se manifiesta de dos maneras: prolonga el tiempo de protrombina activado y los complejos “parcialmente” activados de la trombina (unidos al anticuerpo antifosfolípido), se depositan en la circulación arterial y venosa, predisponiendo a fenómenos trombóticos. 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. Una es 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. Otros mecanismos propuestos implicados en la pérdida gestacional y síndrome antifosfolípidos se presentan en el cuadro 2.^{14,15}

Al principio de la década de los noventa, se encontró que los anticuerpos se unían (in vitro) con los fosfolípidos, sólo en presencia de plasma o suero y se planteó que debía existir un cofactor necesario para su acción, que se denominó Beta 2 Glicoproteína I (B₂GPI) también denominada apoproteína H, que se une a los aniones de fosfolípidos de membrana, y que juega un papel importante en los fenómenos de apoptosis celular. Actualmente se considera que la B₂GPI forma complejos con los fosfolípidos de membrana, y se ha demostrado que gran parte de los anticuerpos antifosfolípidos, actúan mediante reconocimiento de este cofactor, aunque no es un requisito que esté presente para que ejerzan su efecto. Algunos autores creen que la apoproteína H podría algunas veces funcionar como un epítipo, transformando en antigénica una proteína que antes no lo era. 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.¹⁵

El 82% de las pacientes con abortos recurrentes, muertes prematuras fetales y restricción severa del crecimiento fetal portadoras del síndrome antifosfolípidos, presentaron un bajo peso de la placenta y lesión extensa de la misma, consistente en cambios hipóxico-isquémicos, inflamación crónica de las vellosidades, fibrosis, trombos deciduales y sinciciales, vellosidades hipoplásicas, aterosclerosis aguda, defectos en la unión sincicio vascular, 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; hallazgos que son inespecíficos para el síndrome, ya que acompañan a otra clase de vasculopatías. 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.^(14,16,17)

El pronóstico desfavorable del embarazo, resulta de la pobre perfusión placentaria debida a la trombosis y quizás también, a la participación de la anexina V trofoblástica. 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.¹⁸ Varios estudios confirman la asociación entre el síndrome antifosfolípidos y trombosis arterial o venosa. Las trombosis venosas suelen ocurrir en piernas, así como en sitios tan inusuales como la vena cava inferior, vena axilar, vena ocular, vena renal o venas hepáticas; 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.¹⁰ 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, así como niveles bajos de Interleucina 3 y

de iso ferritina placentaria, por lo que se ha planteado que su cuantificación pudiera predecir un pronóstico desfavorable para la gestación.¹³

El síndrome antifosfolípidos, sus implicaciones sobre la infertilidad y reproducción asistida

El anticoagulante lúpico se ha detectado en 2.7/1000 gestantes, mientras que el anticardiolipina (isotipo IgG) en 22/1000 gestantes, pero sólo los títulos moderados y altos de anticuerpos tuvieron relación con las pérdidas fetales en un 99.8% de los casos. Silver publicó un estudio de 130 pacientes embarazadas asintomáticas con títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos, donde el 48% tuvo al cabo de 3 años un episodio trombótico mayor (trombosis venosa, infarto cerebral, ataque transitorio de isquemia) o una pérdida fetal. Las pérdidas fetales pueden ocurrir en cualquiera de los tres trimestres y los anticuerpos desaparecen o disminuyen después del parto, para después aparecer con mayor actividad en los embarazos subsecuentes. 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. Las principales manifestaciones obstétricas y fetales en pacientes con síndrome antifosfolípidos, en una cohorte de 1,000 pacientes se enlistan en el cuadro 3.^{14,15}

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. El síndrome antifosfolípidos se ha descrito como una causa inmunológica de infertilidad que repercute negativamente en los resultados de técnicas de reproducción asistida; la fecundación in vitro y transferencia de embriones. 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. 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.^{13,15} 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 pacientes con endometriosis agregada; pero dadas las condiciones reproductivas y el alto costo de las técnicas, el realizar pruebas a las pacientes antes de someterlas a algún procedimiento de reproducción asistida, podría estar justificado. El uso de prednisona, heparina, ácido acetilsalicílico 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 aleatorios y reportes de casos que lo sustentan.^{12,16}

Tratamiento

Para la prevención, inicialmente el tratamiento se basaba en glucocorticoides. La combinación de 40 a 60 mg de prednisona con 80 a 100 mg de ácido acetilsalicílico diarios, fue el esquema de tratamiento para el síndrome antifosfolípidos más utilizado, con el cual se logró un margen de 60 a 75% de efectividad. Sin embargo, los efectos secundarios sobre la madre eran frecuentes. A pesar de ello, es un tratamiento que actualmente se utiliza, sobre todo en mujeres con trombocitopenia concomitante o con lupus eritematoso sistémico activo; aunque cuando algunos autores redujeron la dosis de prednisona a 20 mg, no obtuvieron diferencias significativas cuando compararon los resultados utilizando dosis

mayores.¹⁰ El motivo de la administración de ácido acetilsalicílico, es su efecto inhibitor de la enzima ciclooxigenasa, necesaria para la formación de tromboxano A₂ de efecto procoagulante y vasoconstrictor. En forma aislada, su administración no ha tenido buenos resultados.

La heparina se ha utilizado en lugar de prednisona y se ha reportado igual de efectiva y con menos efectos colaterales. El primer reporte exitoso data de 1984 y sus resultados publicados hasta el año de 1992. A partir de entonces se han obtenido tasas de nacidos vivos del 70%, utilizando dosis profilácticas de heparina sódica no fraccionada, con mejores resultados cuando se utilizaron conjuntamente dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Sus efectos colaterales principales son hemorragias y trombocitopenia; la osteoporosis (1 a 2%) y la alopecia no son frecuentes. Actualmente la administración de heparina sola o junto con ácido acetilsalicílico, 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 infartos placentarios, pero aumenta las probabilidades de un parto pretérmino, así como el índice de cesáreas. Se utiliza hasta el inicio del parto, ó bien, 24 a 48 horas antes de la cesárea. La dosis recomendada para pacientes sin historia de trombosis es de 5,000 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. El tratamiento óptimo para mujeres con pérdidas fetales y con antecedentes de tromboembolismo es controversial, se recomiendan 7,500 a 15,000 unidades de heparina diarias. 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.¹¹

Los expertos coinciden que la heparina de bajo peso molecular, puede sustituir a la heparina estándar, ya que no atraviesa la barrera placentaria y está exenta de efectos teratogénicos en el feto. 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 de estos compuestos una o dos veces al día en una dosis ajustada al peso corporal, sin necesidad de control de laboratorio. Las dosis recomendadas son de enoxeparina 40 mg una vez al día ó 30 mg cada 12 horas, deltaeparina 5000 U una vez al día ó 5000 U cada 12 hrs; o bien, enoxeparina 1 mg/kg cada 12 hrs o deltaeparina 200 U/kg de peso cada 12 hrs.¹¹ La trombocitopenia inducida por la heparina y los anticuerpos IgG dependientes de esta, son más comunes en pacientes tratadas con heparina no fraccionada que en aquellas tratadas 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 ambos tipos de heparinas, no hubo casos de trombocitopenia significativa (menos de 100,000/mm³), y pocas pacientes presentaron trombocitopenia moderada (100,000 a 150,000/mm³) en el grupo tratado con heparina de bajo peso molecular. 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, y no es necesario solicitar pruebas de coagulación de manera repetida. 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. 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.¹⁷⁻¹⁹ El uso de warfarina (anticoagulante cumarínico, actúa inhibiendo la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K, que incluyen los factores II, VII, IX y X y las proteínas anticoagulantes C y S) 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, ya que a diferencia de la heparina, la warfarina si cruza la barrera placentaria; por lo que respecta a su uso durante el segundo y tercer trimestre no es menos complicado, puede afectar el sistema nervioso central causando microhemorragias, agenesia del cuerpo calloso, atrofia del nervio óptico, retraso mental o microcefalia. De ser utilizada, debe recibir un monitoreo estricto del estado anticoagulante de la madre; los mayores efectos adversos de la warfarina son directamente proporcionales con la dosis administrada y no guarda relación con el INR (International Normal Ratio), lo que significa que dosis mayores de 5 mg han sido asociadas a un mayor número de malformaciones fetales que las dosis menores. 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 se puede revertir su efecto con vitamina K.^{10,20}

Existen 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. Sin embargo, un estudio piloto, prospectivo, aleatorio en mujeres con síndrome antifosfolípidos, no reveló significancia estadística entre las

pacientes que fueron sometidas a regimenes con heparina y dosis baja de ácido acetilsalicílico, con aquellas que recibieron inmunoglobulina como tratamiento único durante el embarazo. 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. 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.²¹

Las pacientes con diagnóstico preconcepcional y portadoras de este síndrome, deben ser informadas acerca de los riesgos obstétricos, incluyendo pérdidas fetales, trombosis, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino e inmadurez fetal. Si el diagnóstico es incierto, lo esencial es confirmar la presencia de anticoagulante lúpico o anticardiolipina. 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.¹⁰ Algunos estudios recomiendan en este grupo de mujeres, la administración de ácido acetilsalicílico de manera preconcepcional, aunque no existe suficiente evidencia que sustente esta terapéutica. 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, se requerirá de cuidados más especializados durante el curso del embarazo.¹⁷ 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. 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. Si se dispone de estudios de flujometría Doppler, pueden ser de vital importancia en el análisis del flujo sanguíneo de la arteria uterina, vasos umbilicales y arteria cerebral media fetal.²²

La interrupción oportuna del embarazo por deterioro de la condición fetal, así como la administración de maduradores pulmonares, pueden favorecer el pronóstico perinatal. Las tasas de éxito de las pacientes embarazadas portadoras de este síndrome, que reciben terapia profiláctica antitrombótica oscilan del 75 al 80%. La vía de parto rige según los criterios obstétricos habituales. 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.²²

Trombofilias

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). El tratamiento es similar al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.²³

FACTOR AMBIENTAL

Se ha implicado en el 5% de los casos, algunas de las sustancias asociadas son las siguientes¹:

Tabaco: El tabaquismo ha sido vinculado con un riesgo aumentado de aborto euploide (más de 20 cigarros al día).

Alcohol: El aborto espontáneo aumenta aún cuando se consume con moderación. La tasa de abortos se duplicaba en mujeres que lo ingieren 2 veces por semana y se triplica en mujeres que lo hacen diariamente (50 grs/día), en comparación con las no bebedoras.

Cafeína: El consumo de café a razón de más de 4 tazas (300 mg/día) por día parece elevar ligeramente el riesgo de aborto.

Radiación: Se sabe que una dosis suficiente de radiación produce aborto (> 10 rads).

Anticonceptivos: Los dispositivos intrauterinos (DIU) se asocian con un aumento de la incidencia de abortos sépticos cuando fracasan como anticonceptivos.

Toxinas Ambientales: Hay evidencias de que el arsénico, el plomo, el formaldehído, el benceno y el óxido de etileno pueden causar aborto, así como el halotano, euforano y tetracloroetileno.

FACTOR INFECCIOSO

Involucrado en el 5% de los casos. Se sabe que la presencia de una infección activa puede desencadenar una producción de citocinas inflamatorias, radicales libres de oxígeno y producción de prostaglandinas, que pueden llegar a producir efectos tóxicos tanto al útero como al feto y la placenta, y desencadenar ruptura de membranas, corioamnionitis, parto pretérmino y muerte fetal. También conviene mencionar el efecto teratogénico y embriotóxico que la fiebre mayor de 39°C puede llegar a ejercer. Aún así, con todo lo

anterior se sabe que la infección más bien puede ser una causa esporádica de aborto y menos común si se trata de un aborto recurrente. Para que un microorganismo pueda considerarse causa de abortos de repetición, deberá cumplirse con las siguientes premisas: ser un patógeno conocido del tracto reproductivo, ser reconocido como causa de aborto esporádico en la especie humana, haber demostrado que puede infectar la placenta, y ser capaz de producir una infección genital crónica y asintomática. Sólo el *Treponema pallidum* cumple los criterios.

Se han estudiado microorganismos como *Chlamydia trachomatis*, no encontrando evidencia significativa al comparar portadoras con aborto y portadoras con gestaciones normales (18 Vs 16% respectivamente). Asimismo, no se ha demostrado en forma definitiva que los *Mycoplasma* y *Ureaplasma* sean causa de aborto recurrente. *Listeria* ha tenido relevancia a nivel de la infección perinatal, pero no sobre el aborto recurrente. La toxoplasmosis puede invadir placenta y feto, ha tenido impacto en la presentación de malformaciones del producto pero no en el aborto. En el caso de las infecciones virales como el herpes y citomegalovirus, tampoco se han demostrado ser una causa constante y significativa de aborto recurrente. A pesar de no mostrar una asociación importante entre el factor infeccioso y la pérdida gestacional recurrente, detectar una infección durante el embarazo siempre deberá tratarse ésta¹.

4. OBJETIVOS

- Hacer una revisión acerca de la etiología y fisiopatología de pérdida gestacional recurrente, en pacientes del Hospital Juárez de México.
- Establecer si el Síndrome Antifosfolípidos es una causa importante de pérdidas gestacionales recurrentes, en pacientes del Hospital Juárez de México.
- Investigar las etiología más frecuente de aborto recurrente, así como su asociación con otras patologías en una población del Hospital Juárez de México.

5. 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 dos o más pérdidas fetales gestacionales espontáneas consecutivas o no consecutivas, incluyendo embarazo ectópico.

4.1.2 Criterios de Exclusión:

Antecedente de abortos inducidos o provocados previos a su ingreso a este Hospital.

4.2 Ubicación en Espacio y Tiempo.

Casos de pérdida gestacional recurrente en el Hospital Juárez de México, censados en la División de Ginecología y Obstetricia de Enero del 2004 a Mayo del 2006.

6. DISEÑO ESTADÍSTICO

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

7. ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES A ESTUDIAR

- Continuas: Edad de la paciente.

Edad gestacional en que ocurrió la pérdida.

Análisis clínicos y de gabinete utilizados en el estudio de los factores asociados a pérdida gestacional recurrente.

- Discretas: Resolución de la gestación, control del embarazo.

8. METODOLOGÍA Y CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se procedió a realizar una revisión del censo de ingresos de la consulta externa del Servicio de Obstetricia del Hospital Juárez de México, incluyendo a todas las pérdidas gestacionales recurrentes, comprendidas entre el 1 de enero del 2004 y el 31 de mayo del 2006. Se recabó 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 dos o más pérdidas fetales consecutivas (aborto o embarazo ectópico).

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. Así mismo, se revisaron los análisis de laboratorio y los criterios clínicos usados en el diagnóstico del Síndrome Antifosfolípidos, así como el manejo clínico y resolución de aquellas pacientes que lograron el embarazo.

9. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

- Censo clínico de la consulta externa del Hospital Juárez de México.
- Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.
- Computadora.

10. RESULTADOS, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN

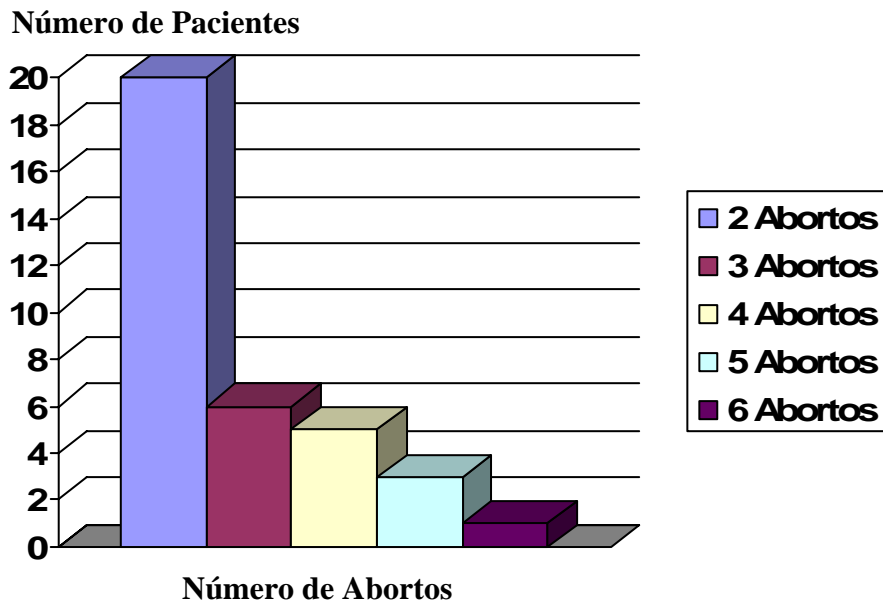
Se diagnosticaron un total de 35 casos de pérdida gestacional recurrente. En la Tabla y Figura 1, se ilustra el número de pérdidas que presentó cada paciente incluida en el estudio.

Tabla 1. Relación entre pacientes y número de pérdidas que tuvieron.

Número de pérdidas	Número de pacientes	Porcentaje
2	20	57.14%
3	6	17.14%
4	5	14.28%
5	3	8.57%
6	1	2.85%
TOTAL	35	100%

FUENTE: Archivo clínico, División Ginecología y Obstetricia. Hospital Juárez de México, DF, SS.

Figura 1. Relación entre pacientes y número de pérdidas que tuvieron.



FUENTE: Archivo clínico, División Ginecología y Obstetricia. Hospital Juárez de México, DF, SS.

Dentro de las 35 pacientes diagnosticadas como pérdida gestacional recurrente, ocurrieron un total de 99 pérdidas.

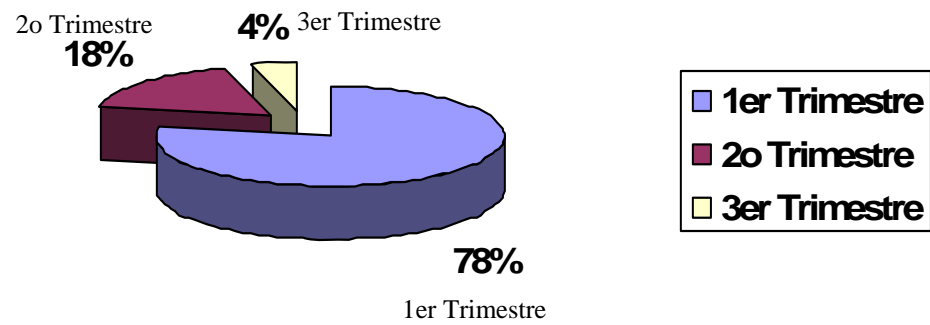
En la Tabla y Figura 2 se ilustra, en que parte de la evolución de la gestación ocurrió la pérdida:

Tabla 2.

Semanas de Gestación	Número	Porcentaje
Primer Trimestre	77	77.74%
Segundo Trimestre	18	18.18%
Tercer Trimestre	4	4.08%
TOTAL	99	100%

FUENTE: Archivo clínico, División Ginecología y Obstetricia. Hospital Juárez de México, DF, SS.

Figura 2. Trimestre en que ocurrió la pérdida en porcentaje.



FUENTE: Archivo clínico, División Ginecología y Obstetricia. Hospital Juárez de México, DF, SS.

En la Tabla y Figura 3. Se muestra la distribución por grupos de edad de las pacientes que sufrieron pérdida gestacional recurrente:

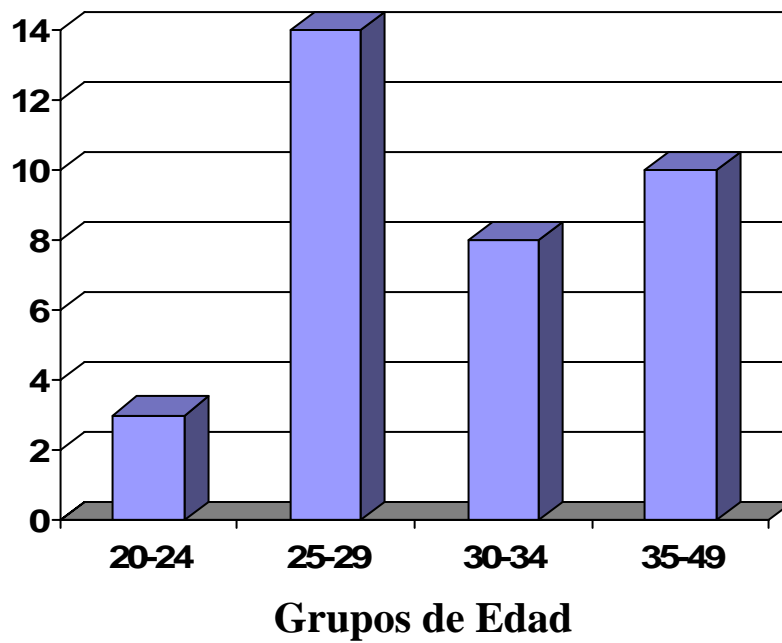
Tabla 3.

Grupo de Edad	Número	Porcentaje
20-24 años	3	8.57%
25-29 años	14	40%
30-34 años	8	22.85%
35-39 años	10	28.57%
TOTAL	35	100%

FUENTE: Archivo clínico, División Ginecología y Obstetricia. Hospital Juárez de México, DF, SS.

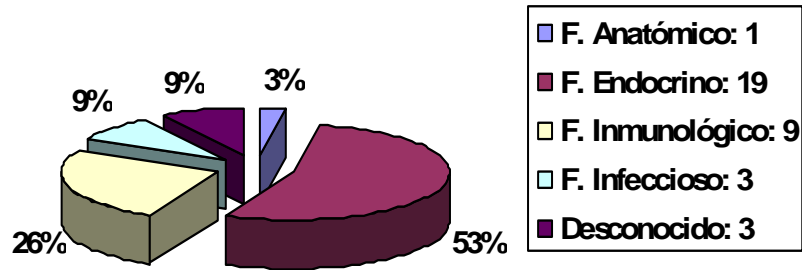
Figura 3. La figura nos muestra por grupo de edad el más afectado

Número de Pacientes



FUENTE: Archivo clínico, División Ginecología y Obstetricia. Hospital Juárez de México, DF, SS.

En la Figura 4. Se ilustra por factor alterado, la causa asociada a la pérdida gestacional recurrente.



FUENTE: Archivo clínico, División Ginecología y Obstetricia. Hospital Juárez de México, DF, SS.

En la Tabla 4, se muestran las patologías asociadas diagnosticadas en las pacientes con pérdida gestacional recurrente:

Tabla 4.

Diagnóstico	Número de Pacientes
Resistencia a la insulina	4
Hiperandrogenismo de origen ovárico	4
TORCH positivo	2
Fase lútea deficiente ¹	3
Anticuerpos antimicrosomales	3
Anticuerpos antiperoxidasa	1
Anticuerpos antitiroglobulina	3
DM-2	3
Anticuerpos antinucleares	2
Síndrome de ovario poliquístico	3
Hepatitis C	1
Enfermedad vascular cerebral	1
Útero didelfo unicolis	1
Hipotiroidismo subclínico	2
Pico prematuro de LH ²	1
Síndrome de Asherman	1
Cariotipo normal ³	30
Preeclampsia	2
Diabetes mellitus gestacional	1

¹ Mediante determinación de progesterona seriada.

² Mediante determinación de LH seriada en fase proliferativa del ciclo menstrual.

³ Sólo 30 pacientes tuvieron criterios para realización de cariotipo.

FUENTE: Archivo clínico, División Ginecología y Obstetricia. Hospital Juárez de México, DF, SS.

Dentro de las 4 pacientes portadoras de síndrome antifosfolípidos, 2 de ellas presentaron síndrome de ovario poliquístico, 1 de estas además con fase lútea deficiente. 1 sola paciente presentó un evento cerebral vascular durante la evolución de uno de sus abortos.

De las 4 pacientes diagnosticadas, 3 de ellas lograron obtener una nueva gestación, quienes recibieron Heparina subcutánea profiláctica a dosis de 5,000 a 10,000 UI por día a partir de la 6 Semana de gestación (corroborando vitalidad fetal por ultrasonido transvaginal) hasta el término del embarazo, así como 81 mg de ácido acetil salicílico diariamente. 2 de ellas cursaron con embarazos normales hasta su interrupción del embarazo por vía abdominal por el antecedente de cesáreas previas (iterativa) sin complicaciones, recibiendo heparina profiláctica sólo durante el puerperio mediato. 1 paciente actualmente cursa con 16 SDG sin complicaciones aparentes al momento del estudio. Prednisona solo se administró en una paciente durante la evolución de todo el embarazo a dosis de 2.5 mg diarios, sin complicaciones prenatales ni perinatales. El control prenatal de las pacientes se llevó a cabo mensualmente hasta las 28 semanas de gestación, posteriormente se citaron cada 2 semanas hasta la resolución del embarazo. Los estudios de cardiotocografía sin estrés se iniciaron semanalmente a partir de la semana 28, sin encontrar alteración en el registro de ninguno de los estudios realizados.

11. DISCUSIÓN

En el protocolo realizado en el cual se incluyeron 35 pacientes , el grupo de edad con mayor afectación fue el de 25 a 29 años, en la literatura el rango reportado oscila de los 25 a 35 años. La tendencia actual es considerar como pérdida gestacional recurrente, a toda aquella paciente que haya cursado con 2 ó más pérdidas consecutivas o no consecutivas, en nuestra muestra el 57.14% cursaron con este antecedente. Nosotros encontramos que el mayor número de perdidas, se presento en el primer trimestre del embarazo, cuando hablamos del síndrome antifosfolípidos en particular este se asocia, en un 36% con pérdida gestacional temprana, un 17% con pérdida gestacional tardía, 12% recordando que un 34% de las pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos son asintomáticas.

De las 4 pacientes que cursaron con síndrome antifosfolípidos, con el esquema de tratamiento propuesto (heparina y ácido acetil salicílico), 2 lograron un embarazo normal sin complicaciones prenatales ni neonatales. Las tasas de éxito en la literatura con dicho esquema terapéutico oscilan entre el 60 y 70%. La vía de resolución del embarazo en la pérdida gestacional recurrente se debe individualizar, la operación cesárea no debe estar indicada en todos los casos. En las 2 pacientes descritas se obtuvo un producto a término, a las 39 semanas de gestación, sin complicaciones posnatales.

El abordaje integral de la paciente con pérdida gestacional recurrente es muy importante para lograr un diagnóstico preciso, y establecer el o los factores que están implicados, lo cual repercute en el pronóstico reproductivo futuro; recordemos que la mayoría de estas pacientes no tienen ningún problema para lograr la fertilidad, sin embargo, no consiguen llevar el embarazo a una resolución satisfactoria. Cuando el médico se

enfrente ante un caso de estos debe individualizar el estudio, recordando que la etiología es multifactorial y muchas veces esta se acompaña de otras patologías asociadas que es preciso diagnosticar y tratar, pues algunas de ellas tienen implicaciones importantes en la evolución del embarazo. Además, el control prenatal de la pérdida gestacional recurrente merece una atención especializada.

El diseño estadístico del presente trabajo no permitió demostrar lo ya descrito en la literatura sobre la asociación, del síndrome antifosfolípidos con el Síndrome de Ovario Poliquístico y la resistencia a la insulina; pese a que aún no se han dilucidado las implicaciones moleculares que pudieran explicar los fenómenos relacionados en la coexistencia de ambas patologías. Aún no se sabe si la resistencia a la insulina puede tener implicaciones en la génesis del síndrome antifosfolípidos, aunque si predispone a fase lútea deficiente como causa de PGR.

La frecuencia del síndrome antifosfolípidos en nuestro Hospital fue más baja que la reportada en la literatura, sin embargo es importante hacer varias consideraciones al respecto. Recordemos que el 40% de las pacientes solo presentan anticuerpos positivos durante la gestación, y permanecen activos hasta los 40 días posteriores a la finalización del evento obstétrico; la mayoría de las pacientes acuden a consultarnos cuando ya transcurrió más del tiempo descrito, por lo que es probable que no se logre el diagnóstico en este momento. Siempre recomendamos que en las pacientes con anticuerpos negativos e historia de Pérdida Gestacional Recurrente se realice una nueva búsqueda intencionada al momento de diagnosticar el embarazo para descartar que sea portadora de la enfermedad. Debemos descartar la presencia de trombofilias, así, como niveles séricos preconcepcionales de células NK elevados y otro tipo de anticuerpos antifosfolípidos tales como la B₂GPI, pueden estar implicados también en la PGR.

12. CONCLUSIONES

La pérdida gestacional recurrente es una entidad compleja cuyo estudio debe ser multifactorial, e individualizarse con el propósito de mejorar el pronóstico reproductivo

1. De la población estudiada el 57.14% de los casos, al momento de la evaluación, presentaban dos pérdidas gestacionales.
2. Del total de las pérdidas el 77.7% se presentaron en el primer trimestre de la gestación.
3. Se encontró como el grupo de edad más afectado entre 25 y 29 años que corresponde al 40% de los casos, seguido por el grupo de 35 a 39 años con un 28.57%.
4. Se observó que uno de los factores más implicados como causa de pérdida gestacional recurrente es el endocrino en 19 pacientes (53%), el inmunológico en 9 (26%), el infeccioso en 3 (9%) y el anatómico en 1 (3%). La etiología fue desconocida en 3 casos (9%).
5. Dentro del factor inmunológico, el síndrome antifosfolípidos se pudo identificar en 4 pacientes (11.42%). Las pacientes portadoras oscilaban entre los 27 y 36 años de edad.
6. Se observó que de patologías más asociadas con la pérdida gestacional recurrente fue el androgenismo de origen ovárico y la resistencia a la insulina.
7. La patología más asociada al síndrome antifosfolípidos más frecuente fue el síndrome de ovario poliquístico.
8. Se demostró la efectividad del uso de aspirina y/o heparina profilácticas durante el embarazo que cursa con síndrome antifosfolípidos, mejora el pronóstico materno

fetal disminuye las complicaciones adyacentes, consiguiendo una buena evolución y resolución de los embarazos obtenidos

13. ANEXOS

A. CUADROS Y FIGURAS

Cuadro 1. Pruebas antifosfolípidos existentes, sensibilidad y especificidad.¹¹

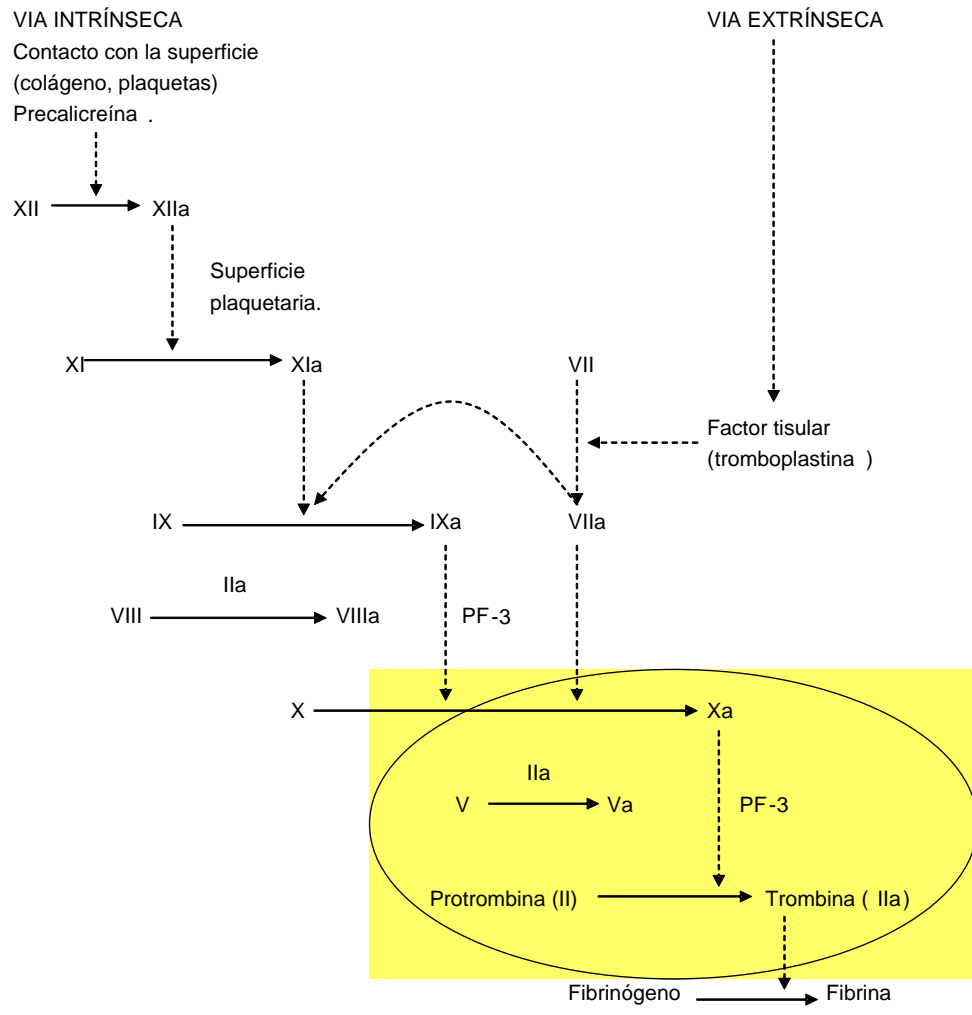
Análisis.	Sensibilidad.	Especificidad.
ELISA estándar.	100%	55%
APhL Elisa Kit	100%	100%
Quanta Lite B ₂ GPI	90%	90%
Quanta Lite ACA IgG	100%	37%
EL-ACA	100%	55%
aCL/aPS FACS Kit	90%	82%

Cuadro 2. Mecanismos propuestos implicados en la pérdida gestacional y síndrome antifosfolípidos.¹⁴

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.

Cuadro 3. Principales manifestaciones obstétricas y fetales en pacientes con síndrome antifosfolípidos, en una cohorte de 1,000 pacientes.²⁰

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%



Leyenda de Figura 1. El anticoagulante lúpico (IgG o IgM), se une a la parte fosfolipídica del complejo activador de la trombina, prolongando el tiempo de protrombina activado. Warfarina actúa inhibiendo la síntesis de factores de la coagulación dependientes de vitamina K, tales como el II, VII, IX y X, así como las proteínas anticoagulantes C y S. Heparina, en combinación con antitrombina III, inhibe la trombosis mediante la inactivación del factor X, suprimiendo la conversión de protrombina a trombina. (Modificada de Cotran R S, Kumar S, Robbins S L. Patología Estructural y Funcional, 4ª. Ed. Madrid, España. McGraw Hill-Interamericana; 1990. p 99).

B. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Expediente	Edad	No. de Abortos, SDG	ACL	ACLPL	VDRL	Esteroides	Heparina	AAS	Ac. Fólico	Resolución	Enfermedades Asociadas

SDG: Semanas de gestación.
 ACL: Anticuerpo anticardiolipina.
 ACLPL. Anticoagulante lúpico.
 AAS: Ácido acetil salicílico.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Christiansen O, Nielsen H, Kolte A, Pedersen A. Research Methodology and Epidemiology of Relevance in Recurrent Pregnancy Loss. *Reprod Med*. 2006; 24:1. 5-16.
2. Jauniuax E, Burton G. Pathophysiology of Histological Changes in Early Pregnancy Loss. *Placenta* 2005; 25. 114-123.
3. Hansson K, Hochstenbach R, Mada K, Van der Bossuyt F, Knecht A, Gerssen-Shoon K, Wouters C, Franssen M, Korevaar J, Leschot N, Patrick M. Two or more miscarriages: case-control study. *Brit Med J* 2005; 331. 137-141.
4. Devi Wold A, Pham N, Arici A. Anatomic Factors in Recurrent Pregnancy Loss. *Reprod Med* 2006; 24:1. 25-32.
5. Glueck E, Metformin Throughout Pregnancy in Women With Polycystic Ovary Syndrome Reduces First Trimester Miscarriage from 45 to 9%. *J Invest Med* 2000; 48. 511-519.
6. Rushworth F, Backos M, Rai R, Chilcott I, Baxter N, Regan I. Prospective Pregnancy Outcome in Untreated Recurrent Miscarriers with Thyroid Autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15:7. 1637-1639.
7. Arredondo F, Noble L. Endocrinology of Recurrent Pregnancy Loss. *Reprod Med* 2006; 24:1. 33-39.
8. Salmon J. A noninflammatory Pathway for Pregnancy Loss: Innate Immune Activation? *J of Clin Invest* 2004; 114:1. 15-17
9. Dosiou C, Giudice L. Natural Killer Cells in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Loss. *Endocr Rev* 2005; 26:1. 44-62

10. Shehata H, Nelson-Piercy C, Khamashta M. Management of Pregnancy in Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin NA* 2003; 203-217.
11. Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid Syndrome: Obstetric Diagnosis, Management, and Controversies. *ACOG Bull* 2003; 101:6. 1333-1342.
12. Levine, Branch, Rauch. Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:10. 988-993.
13. Merkel P, Chang Y, Pierangeli S. Comparison Between the Standard Anticardiolipin Antibody Test and a New Phospholipid Test in Patients with Connective Tissue. *J Dis Rheumatol* 1999; 26: 591-596.
14. Gharavi A, Pierangeli S, Levy R, Harris E. Mechanisms of Pregnancy Loss in Antiphospholipid Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44:1. 11-19.
15. Luzzana C, Gerosa M, Riboldi P, Meroni P. Up Date on The Antiphospholipid Syndrome. *J Nephrol* 2002; 15. 342-348.
16. Lockshin, Erkan. Treatment of the Antiphospholipid Syndrome. *N Eng J Med* 2003; 349:12. 1177-1179.
17. Sean M. Management of Antiphospholipid Syndrome During Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44:1. 20-28.
18. Guerin, Sheng, Reddel, Iverson. Heparin inhibits The Bindig 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; 227. 2644-2649.
19. Pattison N, Chamley L, Birdsall M. Does Aspirin Have a Role in Improving Pregnancy Outcome for Women with The Antiphospholipid Syndrome? A Randomized Controlled Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183. 1008-1012.

20. Branch D, Peaceman A, Druzin A. 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; 182: 122-127.
21. Crowther, Ginsberg, Julian, Math. A Comparison of Two Intensities of Warfarin for The Prevention of Recurrent Thrombosis in Patients with The Antiphospholipid Syndrome. N Eng J Med 2003; 349:12. 1133-1138.
22. Quilligan E, Zuspan F. Current Therapy in Obstetrics and Gynecology. 5a. edición. United States. W.B. Saunders Company; 2000. p 8-12.
23. Kutteh W, Triplett D. Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss. Reprod Med 2006; 24:1. 54-65.