



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES CON SÍNDROME DE
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS TRATADAS CON ACENOCUMARINA.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DR. ROBERT PELÁEZ LUENGAS

DR. TOMÁS HERRERIAS CANEDO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. SAMUEL VARGAS TRUJILLO

ASESOR CLÍNICO

MÉXICO D.F. 2015





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Resultados Perinatales en Mujeres con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos Tratadas con Acenocumarina.



Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Tomás Herreras Canedo

Profesor Titular del Curso en Especialización en Ginecología y Obstetricia

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Enrique Reyes Muñoz

Director de Tesis

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Samuel Vargas Trujillo

Asesor Clínico

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos, Roberto, Rocío, Abdí y Amairany.; que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

Especial reconocimiento al Dr. Enrique Reyes Muñoz y Dr. Samuel Vargas Trujillo, asesores del presente trabajo, por la orientación, seguimiento y supervisión continua, sin duda estoy en deuda con ustedes.

A mis maestros que en estos cuatro años influyeron en mi formación con sus lecciones y experiencias, a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estas paginas, mención especial para el Dr. Alejandro Rosas Balan, Dr. Jorge Beltrán Montoya, Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez, Dr. Mario Rodríguez Bosch, Dr. Osvaldo Miranda Araujo, Dr. Salvador Espino y Sosa.

A mi compañera de viaje, Itzel Alvarado Maldonado, por tu apoyo incondicional, paciencia y amor.

INDICE

1. RESUMEN.....	2
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
5. RESULTADOS.....	14
6. DISCUSIÓN	18
7. CONCLUSIONES.....	22
8. BIBLIOGRAFÍA.....	23

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) durante el embarazo se asocia con mayor riesgo de preeclampsia, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y trombosis venosa (TV). El tratamiento recomendado en embarazadas consiste en administrar heparina no fraccionada (HNF) y/o heparina de bajo peso molecular (HBPM) más aspirina a dosis bajas. Pocos estudios han evaluado el uso de acenocumarina en embarazadas con SAAF.

Objetivo: Conocer los resultados perinatales en embarazadas con SAAF tratadas con acenocumarina más aspirina.

Material y método: Estudio de cohorte histórica, se incluyeron embarazadas con SAAF con atención prenatal de 2001 a 2014, que recibieron anticoagulación con acenocumarina a partir de las 12 semanas de gestación (SDG). Se analizaron la proporción de recién nacido (RN) vivo y resultados perinatales adversos (RPA).

Resultados: Se incluyeron 48 mujeres, las características al ingreso a control prenatal (expresadas como media y desviación estándar) fueron: Edad 29.54 ± 5.9 años, gestas 3.1 ± 1.3 , índice de masa corporal 27.4 ± 3.8 kg/m², SDG 11.4 ± 3.8 , dosis semanal de acenocumarina 13.8 ± 5.1 mg, I.N.R. 2.4 ± 0.5 . La frecuencia de RPA fue: parto pretérmino 29.1%, preeclampsia 25%, aborto 8.4%, trombocitopenia 8.4%, RCIU 6.9%, TV 2.3%, hipertensión gestacional 2.3%, parto inmaduro 2.3%, óbito 2.3%. La proporción de RN vivo fue 91.7%, SDG a la resolución: 36.2 ± 3 semanas, nacimiento vía cesárea 77.1%, peso de RN fue $2,416 \pm 762$ g.

Conclusiones: El uso de acenocumarina más aspirina a partir de las 12 semanas y hasta la 37 podría ser una alternativa de tratamiento en embarazadas con SAAF, con una proporción de RN vivo y RPA similar al uso de HNF y/o HBPM más aspirina.

Palabras clave: síndrome de anticuerpos antifosfolípido, embarazo, acenocumarina.

ABSTRACT

Background: The antiphospholipid antibody syndrome (APS) during pregnancy is associated with increased risk of preeclampsia, preterm delivery, intrauterine growth restriction (IUGR) and venous thrombosis (VT). The recommended treatment is unfractionated heparin (UFH) and / or low molecular weight heparin (LMWH) plus low-dose aspirin. Few studies have evaluated the use of acenocoumarin in pregnant with APS.

Objective: To determinate the perinatal outcome in pregnant women with APS treated with acenocoumarin plus aspirin.

Methods: This is a historical cohort study during 2001–2014 period, pregnant women with APS during her prenatal care were included, these patients received acenocoumarin for anticoagulation since 12 to 37 weeks of pregnancy. The proportion of newborn (NB) live and adverse perinatal outcomes (APO) were analyzed.

Results: 48 women were included, characteristics at admission to prenatal care (expressed as mean and standard deviation) were: age 29.54 ± 5.9 years, parity 3.1 ± 1.3 , BMI 27.4 ± 3.8 kg/m², WG 11.4 ± 3.8 , weekly dose of acenocoumarin 13.8 ± 5.1 mg, INR 2.4 ± 0.5 . The frequency of APO was: preterm delivery (29.1%), preeclampsia (25.0%), miscarriage (8.4%), IUGR (6.9%) thrombocytopenia (8.4%), VT (2.3%), gestational hypertension (2.3%), immature birth (2.3%) and stillbirth (2.3%). The rate of NB was 91.7%, mean average at resolution: 36.2 ± 3 weeks, cesarean section 77.1%, NB average weight was $2,416 \pm 762$ g.

Conclusions: The use of acenocoumarin plus aspirin since 12 to 37 weeks of gestation could be an alternative treatment in pregnant women with APS, with similar rate of NB and APO as the use of UFH and / or LMWH plus aspirin.

Keywords: antiphospholipid syndrome, pregnancy, acenocoumarin.

INTRODUCCIÓN

El síndrome anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) se caracteriza por la aparición de trombosis venosa y/o arterial, pérdidas gestacionales recurrentes, en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico o anticuerpos anti- B2 - glicoproteína I). (1)

Inicialmente Petri y colaboradores informaron que los anticuerpos anticoagulante lúpico y anticardiolipina se asociaron con aborto habitual idiopático en la mayoría de las mujeres. (2)

La prevalencia del SAAF en la población general es incierta, sin embargo, se estima que afecta aproximadamente el 0.5% de la población general. Se asocia hasta en el 30% de los casos de lupus eritematoso sistémico (LES). Afecta generalmente al género femenino con una razón hombre : mujer de 1:3.5, la edad media al diagnóstico es de 35 años y raramente se presenta en niños.

El SAAF se clasifica en primario cuando es diagnosticado en pacientes que no tengan evidencia clínica ni de laboratorio de otra condición patológica definible, y secundario cuando esta asociado con otras enfermedades, como LES.

A pesar de que el síndrome fue descrito como un trastorno único, la distinción entre el SAAF obstétrico y SAAF vascular ha sido bien establecida durante los últimos diez años debido a la observación de que las mujeres pueden mostrar trombosis vascular sin complicaciones en el embarazo o, en su defecto, manifestaciones obstétricas sin trombosis vascular; y la coexistencia de la

trombosis y el aborto involuntario sólo afecta a alrededor del 2,5-5% de los casos.(3)

FISIOPATOLOGÍA.

Los mecanismos patogénicos que conducen a las manifestaciones clínicas asociadas con el SAAF, se comprenden parcialmente, debido a que al parecer son el resultado de muchos factores contribuyentes.

Los anticuerpos antifosfolípidos inhiben el sistema fibrinolítico, aumentan la producción de factor tisular, esto último activa la vía extrínseca de la cascada de la coagulación. Así mismo interactúan y bloquean a la anexina A5, una proteína que se encuentra en la superficie de las células endoteliales, que normalmente tiene una potente propiedad anticoagulante, acelerando así las reacciones de la coagulación.(4) , (5)

Las mujeres embarazadas, con SAAF tienen mayor riesgo de aborto espontáneo y eventos tromboembólicos en comparación con mujeres sanas. De hecho, ambas características clínicas están fuertemente ligadas, y los resultados obstétricos adversos pueden preceder a la aparición de complicaciones trombóticas.(6)

La complicación fetal más frecuente en el SAAF es la pérdida gestacional recurrente (antes de la semana 10), estimándose entre el 7-25%. Otras complicaciones fetales incluyen parto pretérmino, Restricción del crecimiento

intrauterino (RCIU), y muerte fetal con 28, 11 y 7% respectivamente según el Euro-Phospholipid Project study.(7)

Las complicaciones maternas más comunes son preeclampsia, eclampsia y abrupcio placentae; do Prado y Cols., en un metaanálisis encontraron la asociación entre anticuerpos anticardiolipina con preeclampsia con OR de 2.86 (1.37-5.98, IC 95%), y de 11.15 (1.37-5.98, IC 95%) con preeclampsia severa. (8)

En relación a eventos tromboembólicos, en un meta-análisis publicado por Jacobsen et al; en 2008, el síndrome de anticuerpos antifosfolípido durante el embarazo se asoció con OR de 15.8 (10.9–22.8, IC de 95%), para presentar trombosis venosa profunda. (9)

En mujeres con SAAF obstétrico, se han propuesto varias estrategias para mejorar los resultados perinatales del embarazo, incluyendo intervenciones con aspirina a dosis bajas, Heparina no fraccionada (HNF), Heparina de bajo peso molecular (HBPM), antagonistas de la vitamina K, corticoides, inmunoglobulina intravenosa e incluso plasmaféresis.

La probabilidad de un buen resultado del embarazo en mujeres con SAAF es de alrededor de 75 a 80% con los esquemas de tratamiento propuestos. Sin embargo hay una proporción significativa de mujeres, alrededor del 22%, que no responden al tratamiento.(10)

En relación al uso de aspirina a dosis bajas, se ha demostrado que reduce el riesgo de trombosis, pérdida del embarazo, preeclampsia, RCIU, así como los resultados fetales adversos relacionados.(11)

El tratamiento con heparina se basa principalmente en la suposición de que los eventos tromboticos juegan el papel más importante. Debido a que la trombosis no puede explicar todas las complicaciones relacionadas con el SAAF, la actividad antiinflamatoria de la heparina se ha propuesto como un mecanismo alternativo. Se ha observado que la HBPM es capaz de prevenir la unión de anticuerpos antifosfolípido a las células del trofoblasto, y restaurar in vitro la invasividad de la placenta y la diferenciación. También se observó que la heparina es capaz de bloquear la inhibición mediada por anticuerpos antifosfolípido en la diferenciación angiogénica. Por lo tanto, los estudios sugieren que la heparina es capaz de prevenir la acción patógena del SAAF no sólo en el feto, en la placenta (células trofoblásticas), sino también en el lado materno (células endoteliales endometriales).(11)

La heparina es el fármaco anticoagulante de elección durante el embarazo, debido a que no hay paso trasplacentario, por lo es considerada como segura para el embrión – feto; por lo tanto, el riesgo de hemorragia fetal o teratogenicidad es nulo, además las heparinas no se excretan en la leche materna por lo que son seguras durante la lactancia. Es clasificada como categoría B de la FDA. De las 2 formas clínicamente disponibles, la HBPM ofrece algunas ventajas sobre la HNF, por ejemplo la HNF posee una farmacocinética compleja, lo que conduce a una

respuesta anticoagulante relativamente impredecible. Además la heparina de bajo peso molecular tiene menor riesgo de causar trombocitopenia inducida por heparina u osteoporosis.(12), (13)

La evidencia actual indica que las mujeres con SAAF que logran embarazo deben recibir tratamiento con aspirina a dosis bajas + anticoagulación como tratamiento de primera línea, un tema discutido es la intensidad de anticoagulación óptima para mejorar los resultados perinatales.

La acenocumarina es un anticoagulante oral; categoría D de acuerdo a la FDA; y su uso está contraindicado durante las primeras 12 semanas de la gestación por el riesgo de síndrome cumarínico fetal, sin embargo posterior a estas semanas y en puerperio los estudios indican que es inocua.(14)

Pocos estudios han evaluado el uso de acenocumarina en mujeres embarazadas con SAAF, como una alternativa al tratamiento con aspirina más heparina, el objetivo del presente estudio es conocer los resultados perinatales de mujeres con SAAF tratadas con aspirina mas acenocumarina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte histórica, se incluyeron embarazadas con diagnóstico de SAAF, control prenatal y resolución de embarazo en el INPer de 2001 a 2014, que recibieron anticoagulación con acenocumarina a partir de las 12 semanas de gestación (SDG).

El diagnóstico de SAAF se realizó de acuerdo a los criterios de Miyakis: (15)

Criterios clínicos

1. Trombosis: Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial y/o venosa, en cualquier tejido u órgano, confirmada por doppler o histopatología.
2. Morbilidad durante el embarazo:
 - a) una o más muertes no explicadas de fetos morfológicamente normales de más de 10 semanas de gestación.
 - b) uno o más nacimientos pretérmino, morfológicamente normales, antes de la semana 34 de gestación debido a preeclampsia severa – eclampsia, o insuficiencia placentaria.
 - c) tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados antes de la semana 10 de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas.

Criterios de laboratorio

1. Anticuerpos anticardiolipina IgG y / o IgM en suero o plasma, positivos en títulos medio o altos (> 40 GPL, o > el percentil 99) medidos mediante un ensayo inmunoenzimático estandarizado repetido con un intervalo de 12 semanas entre la primera y la segunda determinación.

2. Anticoagulante lúpico positivo en plasma.

3. Anticuerpos anti - B2 - glicoproteína I de IgG y / o IgM en suero o plasma (> al percentil 99) medidos mediante un ensayo inmunoenzimático estandarizado, repetido con un intervalo de 12 semanas entre la primera determinación y la segunda.

El diagnóstico se realiza si está presente al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio.

Se excluyeron a mujeres con ingreso después de las 20 SDG, que no recibieron acenocumarina de forma regular, y/o que solo recibieron acenocumarina menos 2 semanas, así como a las mujeres referidas de otra unidad médica con diagnóstico de SAAF en quienes no se pudo corroborar el diagnóstico con los criterios de Miyakis.

En nuestra institución las embarazadas con SAAF se tratan en forma multidisciplinaria por los servicios de obstetricia, medicina materno fetal y hematología, con apego al protocolo de tratamiento descrito a continuación:(16)

1.- Mujeres con SAAF, sin trombosis en el embarazo actual y menor a 12 SDG consiste en administración de ácido acetilsalicílico 100 mg /día vía oral + anticoagulación con heparina de bajo peso molecular a razón de 1 mg/kg cada 12 horas subcutánea o heparina estándar a razón de 5000 unidades cada 12 horas.

2.- Mujeres con SAAF primario con antecedente de trombosis y/o pérdida gestacional recurrente, embarazo actual mayor de 12 semanas y hasta la semana 37 de la gestación, se administra ácido acetilsalicílico 100 mg /día vía oral +

anticoagulación con acenocumarina hasta alcanzar el grupo 1 de anticoagulación (INR 1.5-1.9).

3.- Si la paciente tiene SAAF moderado, secundario, con antecedente de trombosis o pérdida gestacional recurrente se administra ácido acetilsalicílico 100 mg /día vía oral + anticoagulación con acenocumarina hasta alcanzar el grupo 2 de anticoagulación (INR 2.0-2.5).

4.- Si la paciente es portadora de SAAF severo, primario o secundario, embarazada, con dos o más antecedentes de trombosis y/o pérdida gestacional recurrente, el manejo consiste en administrar ácido acetilsalicílico 100 mg /día vía oral + anticoagulación con acenocumarina hasta alcanzar el grupo 3 de anticoagulación (INR 2.5-3.5).

Para el inicio de la anticoagulación con acenocumarina (siempre después de la semana 12 de la gestación) se debe seguir el siguiente protocolo:

1.- Día 0: Determinación del TP basal y administración de dosis inicial de 4 mg de acenocumarina.

2.- Día 1: Se administran 4 mg de acenocumarina y no se modifican las dosis de HBPM o heparina estándar, a menos que haya cambios clínicos.

3.- Día 2: Se administran 2 mg de acenocumarina y no se modifican las dosis de heparina.

4.- Día 3: Se realiza TP de control y se ajusta la dosis de acenocumarina en base al criterio de grupo de anticoagulación deseado, si el INR está dentro de valores deseados se repite la dosis del día previo y se suspende la heparina. Si el TP muestra un INR menor al deseado, se incrementa la dosis del día previo de acenocumarina en 1 mg, y se debe mantener el manejo con heparina. Si el INR

reportado está por arriba del deseado se reduce la dosis de acenocumarina en 1 mg que el día previo.

5.- Día 4: Se administra la misma dosis que el día 3.

6.- Día 5 se efectúa nueva determinación de TP, y se ajusta la dosis de acuerdo al protocolo previamente mencionado.

Al lograr el INR deseado se ajusta la dosis semanal entre 7-11 mg semanales de acenocumarina.

El monitoreo de la paciente debe realizarse por el servicio de hematología con vigilancia clínica como con determinación de TP, INR y TPT cada 4 semanas.

En la mayoría de las pacientes el cambio de acenocumarina a HBPM se realiza de manera ambulatoria, suspendiendo la acenocumarina al cumplir 37 semanas de gestación y se inicia HBPM a razón de 1 mg/Kg SC cada 12 horas o heparina estándar 5000 unidades cada 8 horas.

En pacientes que requieran alguna intervención quirúrgica antes del cambio de acenocumarina a heparina, se corrige el efecto anticoagulante con la administración de 25-50 mg IV de vitamina K 30 minutos a 4 horas antes del procedimiento, con toma de TP, INR y TPT de control después de su aplicación.

Variables de desenlace:

Proporción de RN vivo: porcentaje de recién nacidos vivos que nacen después de las 28 semanas de gestación.

Aborto: Expulsión del producto de la gestación durante las primeras 20 SDG. El feto pesa 499 gramos o menos y no tiene ninguna denominación después de la expulsión, se le denomina producto de aborto.

Parto inmaduro: Parto que ocurre entre las 21 y 27 SDG, el neonato habitualmente pesa entre 501 y 1000 gramos.

Parto pretérmino: Es el parto que ocurre entre las 21 y 36 semanas de gestación.

Óbito: Es la muerte fetal intrauterina que ocurre posterior a la semana 20 de la gestación.

Preeclampsia: Es el estado que se caracteriza por la presencia de hipertensión (presión arterial \geq 140/90 mmHg) y proteinuria significativa (\geq 300mg/24 hrs y/o urolabix>1+) que ocurre por primera vez posterior a la semana 20 de gestación.

Trombocitopenia: se define como cualquier valor de plaquetas inferior a 150,000 / μ L.

Trombosis venosa profunda: se define como la formación de un coágulo sanguíneo y oclusión de una venaprofunda confirmada mediante ultrasonografía Doppler, pletismografía o venografía.

Análisis estadístico: Se utilizó del programa SPSS, versión 15.0 (SPSS, Chicago, Illinois). Se utilizaron medidas de tendencia central, frecuencias y proporciones para caracterizar a la población de estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron 48 embarazadas con diagnóstico de SAAF y que recibieron anticoagulación con acenocumarina durante el embarazo, las características demográficas al ingreso se incluyen en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características clínicas de mujeres embarazadas con SAAF al ingreso a control prenatal.	
Variables	n=48
Edad (años)	29.5 ± 5.9
Peso (kg)	66.74 ± 9.73
Talla (m)	1.55 ± 0.6
IMC (kg/m ²)	27.4 ± 3.8
Gestas	3.1 ± 1.3
SDG	11.4 ± 3.8

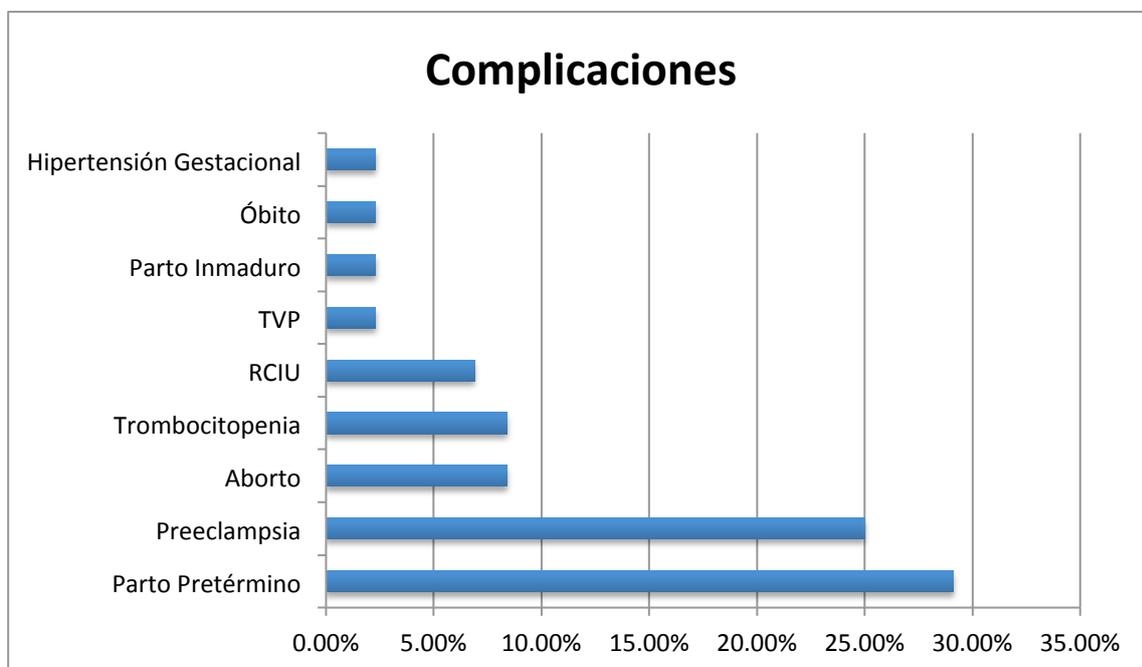
IMC=Índice de masa corporal, SDG=Semanas de gestación

Respecto a los antecedentes más importantes en las 48 mujeres incluidas fueron: Antecedente de pérdida gestacional recurrente (3 o más pérdidas): 13 (27%), antecedente de óbito: 14 (29.2%), antecedente de muerte fetal temprana (< 20 semanas): 9 (18.8%); diagnóstico de SAAF de forma pregestacional: 43 (89.6%), diagnóstico durante el embarazo 5 (10.4%), SAAF primario: 33 (68.7%) y SAAF secundario a LES: 15 (31.3%).

La edad gestacional promedio al ingreso al control prenatal fue de 11.4 ± 3.8 semanas; La determinación de anticuerpos se realizó en todas las pacientes, la frecuencia de anticuerpos positivos fue: anticoagulante lúpico: 83.3% anticuerpos anticardiolipina IgG: 91.7%, anticuerpos anticardiolipina IgM:64.6%.

En todos los casos (100%) se otorgó tratamiento anticoagulante con acenocumarina, con inicio promedio a las 15 ± 3.7 semanas de gestación, recibiendo dosis semanal de acenocumarina de 13.8 ± 5.1 mg, alcanzando I.N.R. promedio de 2.41 ± 0.5 .

Durante el seguimiento prenatal la frecuencia de RPA fue: parto pretérmino 29.1%, preeclampsia 25%, aborto 8.4%, trombocitopenia 8.4%, RCIU 6.9%, trombosis venosa profunda 2.3%, hipertensión gestacional 2.3%, parto inmaduro 2.3%, óbito 2.3%. Gráfico 1



Los resultados perinatales fueron: semanas de gestación a la resolución del embarazo 36.2 ± 3.1 semanas, el peso del RN fue $2,416 \pm 762.5$ g, talla de 45.5 ± 5.7 cm, Capurro de 36 ± 3.1 semanas, en la evaluación del Apgar al minuto se encontraron 40 casos (84%) mayor a 6 puntos y en 4 casos menor de 6 puntos

(8.4%), en la evaluación a los 5 minutos en 42 casos (88.2%) fue mayor a 8 puntos. (Cuadro 2).

Cuadro 2 Resultados perinatales	
VARIABLES	
Término del embarazo (SDG)	36.2 ± 3.1
Peso RN (g)	2.416 ± 762.5
Talla (cm)	45.5 ± 5.7
Capurro (SDG)	36.0 ± 3.1
Apgar 1' < 6 (%)	8.4
Apgar 5' > 8 (%)	88.2
IMC. Índice de masa corporal, SDG. Semanas de gestación	

En cuanto a la tasa de nacidos vivos se registraron 44 casos (91.7%) y 4 casos (8.3%) de pérdida de la gestación. 30 casos (62.5 %) llegaron a término, 13 nacimientos fueron pretérmino (27.0%), (entre 30 y 33 SDG; 7 casos (14.5%) y entre 34 y 36 SDG; 6 casos (12.5%)), RN ≥ 34 SDG; 36 (75%)1 parto inmaduro (2.1%) y 4 abortos (8.3%); en cuanto a la resolución del embarazo, ésta se llevó a cabo por cesárea en 37 casos (77.1%), 7 (14.6%) partos y 4(8.3%) legrados. Del total de RN vivos se registraron 10 casos (22.7%) de RN pequeños para la edad gestacional.

El destino neonatal fue en 8 casos (16.8%) alojamiento conjunto, cunero de transición en 17 casos (35.7%), unidad de cuidados intermedios del recién nacido 17 casos (35.7%), unidad de cuidados intensivos neonatales 2 casos (4.2%), patología 4 casos (8.4%).(Gráfico 2).

No se encontraron casos de embriopatía por cumarínicos en los recién nacidos.



DISCUSIÓN

En el presente trabajo se observó que el tratamiento con acenocumarina más aspirina en el segundo y tercer trimestre de gestación de mujeres con SAAF, se logró un 89.5% de recién nacidos vivos mayores de 29 SDG, tasa similar a la reportada en la literatura que ronda entre 75-80%, con la administración de aspirina más HNF o HBPM según los trabajos publicados. (10).

En Estados Unidos y Europa el anticoagulante más utilizado es la HBPM y la HNF, en relación a anticoagulantes orales la warfarina es la más utilizada; en el Instituto Nacional de Perinatología se utiliza acenocumarina como anticoagulante oral de primera elección, administrando éste entre las 12 y 37 semanas de gestación.(16)

Farquharson y colaboradores, compararon la eficacia de dosis bajas de aspirina versus dosis bajas de aspirina + heparina de bajo peso molecular en las mujeres embarazadas con SAAF, donde obtuvieron para el grupo que recibió aspirina una tasa de nacidos vivos del 72% y 78% para quienes recibieron aspirina a dosis bajas + HBPM (OR 1,39 , IC del 95% 0.55 - 3,47).(18)

Fouda et al; compararon la eficacia y seguridad de dos dosis de HBPM (40 mg de enoxaparina) versus dosis única (20 mg de enoxaparina) en mujeres embarazadas con antecedente de aborto recurrente secundario SAAF, encontrando que la tasa de nacidos vivos fue de 76,6 % en el grupo de enoxaparina 40 mg y el 70 % en el grupo de enoxaparina 20 mg. No hubo diferencias significativas entre ambos

grupos con respecto a los resultados neonatales, obstétricos y las complicaciones maternas durante el embarazo o el puerperio.(19)

De acuerdo al Euro-Phospholipid Project study la complicación fetal más frecuente en el SAAF es la pérdida gestacional (antes de la semana 10), estimándose entre el 7-25%, en nuestro estudio se registró una tasa del 8.3% para ésta complicación, si bien, antes de las 12 semanas de gestación solo recibieron aspirina y HBPM y/o HNF. Otras complicaciones fetales incluyen parto pretérmino, RCIU y muerte fetal con 28, 11 y 7% respectivamente (7); en nuestro estudio se registró una tasa de 29.1% para parto pretérmino, 6.9% RCIU y 2.3% para óbito.

Se ha demostrado que el padecer SAAF es uno de los factores de riesgo importantes para presentar preeclampsia. Se han observado cambios similares en las arterias de la placenta de mujeres con SAAF y en mujeres con preeclampsia. El SAAF se asocia con formas graves de preeclampsia (severa, eclampsia, síndrome de HELLP), sobre todo si la presentación ocurre durante el segundo trimestre. (20) En nuestro estudio 11 de 44 mujeres con resolución después de las 20 SDG (25%) desarrollaron preeclampsia, de las cuales 9 tuvieron criterios de severidad, 1 paciente (2.3%) hipertensión gestacional y no se reportaron casos de síndrome de HELLP. do Prado y colaboradores, en un metaanálisis encontraron la asociación entre anticuerpos anticardiolipina con preeclampsia con OR de 2.86 (1.37-5.98, IC 95%), y de 11.15 (1.37-5.98, IC 95%) con preeclampsia severa.(8)

En relación a eventos tromboembólicos, en un meta-análisis publicado por Jacobsen et al; en 2008, el síndrome de anticuerpos antifosfolípido durante el embarazo se asoció con OR de 15.8 (10.9–22.8, IC de 95%), para presentar

trombosis venosa profunda. En nuestro estudio solo se reportó un caso de trombosis venosa profunda (2.3%).(9)

El peso del recién nacido en nuestro estudio fue de $2,416 \pm 762.5$ gramos; el grupo de Alalaf en su estudio que comparó aspirina a dosis bajas versus bemiparina encontró que para el grupo que recibió aspirina el peso fue $2,323 \pm 150$ g (menor a el obtenido en nuestro estudio) versus $3,129 \pm 126$ g en el grupo que recibió bemiparina. (21)

Los anticoagulantes orales atraviesan la placenta y pueden ocasionar embriopatía, que se distingue por anomalías del sistema nervioso central, hemorragia fetal y síndrome de warfarina, que consiste en hipoplasia nasal, moteado de epífisis o ambas y que sólo se reporta con exposición durante la segunda mitad del primer trimestre (principalmente las semanas 6 a 10).(22)

En un estudio realizado por Reyes y colaboradores en el que se administró acenocumarina a 41 mujeres embarazadas con trombosis venosa profunda, no se reportaron casos de embriopatía asociada a acenocumarina, hallazgos que coinciden con nuestro estudio en donde no se reportó ningún caso de embriopatía por anticoagulantes orales administrados después de las 12 SDG. (23)

La lactancia materna no se contraindica en mujeres que reciben acenocumarina en el puerperio, pues sólo se excreta 5% de la dosis a través de la leche humana según el estudio realizado por Nava y colaboradores. (14)

El tratamiento adecuado y oportuno del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos durante el embarazo disminuye el riesgo de complicaciones tromboembólicas y

pérdidas del embarazo y en general, se asocia con resultados maternos y fetales satisfactorios. A nivel mundial la heparina de bajo peso molecular + aspirina a dosis bajas es el tratamiento de elección, sin embargo en el Instituto Nacional de Perinatología se dificulta su empleo, principalmente por su costo; por lo que la heparina no fraccionada (durante las primeras 12 semanas de la gestación) y posteriormente acenocumarina mas aspirina, son una alternativa de tratamiento para estas mujeres.

CONCLUSIONES

El uso de acenocumarina más aspirina de las 12 a 37 SDG podría ser una alternativa de tratamiento en embarazadas con SAAF, con una proporción de RN vivo y RPA similar al uso de HNF y/o HBPM más aspirina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2014;48-49:20-5.
2. Petri M, Golbus M, Anderson R, Whiting-O'Keefe Q, Corash L, Hellmann D. Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion. A controlled, prospective study of forty-four women. *Arthritis Rheum.* 1987;30:601-6.
3. D'Ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev* 2014. May 10; [Epub ahead of print]doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.004.
4. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *NEngl JMed.* 2013;368:1033-44.
5. Comarmond C, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. *Autoimmun Rev.* 2013;12:752-7.
6. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:287-97, vi.
7. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1428-32.
8. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducci JP, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood.* 2014;123:404-13.
9. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;6:905-12.
10. Lockshin MD. Anticoagulation in management of antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy. *Clin Lab Med.* 2013;33:367-76.
11. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001;322:329-33.
12. Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy--how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:573-7.
13. Hossain N, Schatz F, Paidas MJ. Heparin and maternal fetal interface: why should it work to prevent pregnancy complications? *Thromb Res.* 2009;124:653-5.
14. Nava LE, Gomez AB, Gonzalez VM. [Plasma and milk concentrations of acenocoumarin in breast-feeding women during post partum]. *Ginecol Obstet Mex.* 2004;72:550-60.
15. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.

16. Perinatología INd. Anticoagulantes en el estado grávido puerperal. México, Distrito Federal 2003. 19-29 p.
17. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy--a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res.* 2004;114:419-26.
18. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100:408-13.
19. Fouda UM, Sayed AM, Ramadan DI, Fouda IM. Efficacy and safety of two doses of low molecular weight heparin (enoxaparin) in pregnant women with a history of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Journal of obstetrics and gynaecology:J Obstet Gynaecol.* 2010;30:842-6.
20. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.
21. Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:641-7.
22. James AH, Abel DE, Branchio LR. Anticoagulants in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61:59-69; quiz 70-2.
23. Reyes ME MH, Ibarguengoitia OF; Vargas TS. Experiencia en el tratamiento de pacientes embarazadas con trombosis venosa profunda en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76(5):249-55.