



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"

**Reserva ovárica en pacientes con
Síndrome antifosfolipídico primario.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA
PRESENTA:

Dra. Vijaya Rivera Terán

Tutor
Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Ciudad de México, julio 2017



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 mi familia por su amor incondicional, nada de esto hubiera sido posible sin ustedes. Son mi soporte y están conmigo en todo momento a pesar de la distancia.

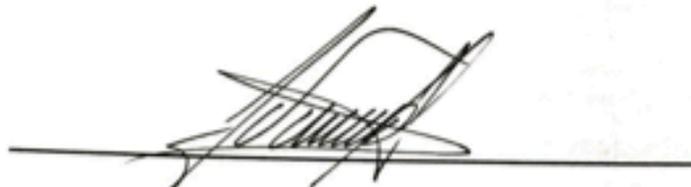
A Damian porque eres mi mundo, mi motor en cada paso, mi alegría y la razón por la cual todo vale la pena.

A José porque eres mi compañero de vida y es un privilegio caminar este camino contigo.

A mis compas que son más que amigos, son mi familia aquí.

A mis maestros por sus enseñanzas.

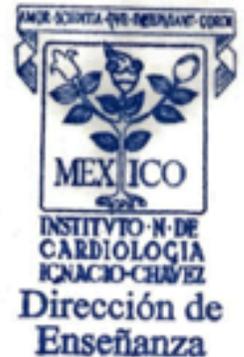
**SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ**



Dr. Juan Verdejo Paris

Director de Enseñanza del

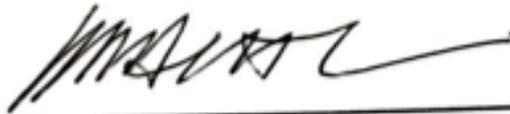
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Tutor de Tesis

**Profesor Académico del curso de especialización
En Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"**



Dr. Manuel Martínez Lavín García Lascuraín
Jefe del departamento de Reumatología
Profesor Académico del curso de especialización
En Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”



Dra. Vijaya Rivera Terán
Tesista

Médico residente en la especialidad de Reumatología del
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Índice:

Resumen	6
Abstract	7
Introducción	8
Planteamiento de problema	18
Justificación	19
Preguntat de Investigación.....	19
Hipótesis	20
Objetivos	21
Metodología	22
Plan de análisis estadístico	26
Resultados	27
Discusión	35
Conclusiones	39
Anexos	40
Fuentes de información	47

Resumen

Reserva ovárica en pacientes con síndrome antifosfolipídico primario

Introducción:

El síndrome antifosfolipídico primario (SAFP) es una de las enfermedades autoinmunes más comunes en las mujeres jóvenes. Existen muchos mecanismos por los cuales la fertilidad en el SAP se encuentra disminuida, sin embargo no se ha podido demostrar si la disminución de la reserva ovárica (RO) se constituye como una causa adicional a esta disminución de fertilidad.

El objetivo de este estudio es evaluar la RO en pacientes con SAFP por medio de medición de hormona antimülleriana (AMH) la cual es la técnica con mayor valor predictivo para calcular RO hasta el momento. Adicionalmente se busca determinar si los niveles de AMH se encuentran asociados con el riesgo de pérdida gestacional y trombosis por medio del GAPSS score, o tienen relación con el daño orgánico crónico (DIAPS score).

Métodos:

Realizamos un estudio transversal, observacional, que incluyó a pacientes femeninos con SAFP que acudieron a la consulta externa de Reumatología en un período de 3 meses. Se excluyeron a pacientes mayores de 50 años, con uso de anticonceptivos hormonales los últimos 3 meses, con antecedente de cirugía ovárica, síndrome de ovario poliquístico o falla ovárica prematura. Se obtuvo la información por medio de cuestionarios autoaplicados y revisión de los expedientes clínicos. Se midieron niveles de AMH por medio de ELISA. El análisis se realizó usando χ^2 o Test de Kruskal-Wallis según correspondiera; las asociaciones se realizaron usando el coeficiente rho de Spearman.

Resultados:

Se incluyeron 10 pacientes con SAFP que cumplieron con nuestros criterios de inclusión. Adicionalmente se incluyeron 13 pacientes con SAF secundario (SAFS) y 16 pacientes sanas como grupo control. Las características clínicas y demográficas fueron similares entre los grupos. No hubo diferencia en la media de AMH entre las pacientes con SAFP (6.6, 1.01-9.45 ng/mL), SAFS (6.06, 0.97-12.54 ng/mL), controles (4.87, 1.33-9.45 ng/mL, $P=0.238$). Adicionalmente los niveles de AMH mostraron una tendencia de correlación inversa con el GAPSS score (Rho -0.41, -0.716 a -0.001; $P=0.57$). No encontramos asociación entre el score de DIAPS (rho -0.001, -0.423 a 0.422; $P=0.996$).

Conclusiones:

Nuestros resultados sugieren que la RO no está reducida en pacientes con SAF, ya sea primario o secundario cuando se lo compara con mujeres sanas de la misma edad. Adicionalmente, se sugiere que los niveles de AMH pueden estar relacionadas con la predicción de complicaciones obstétricas y trombóticas por el score de GAPSS.

Abstract

Ovarian reserve in patients with primary antiphospholipid syndrome

Background:

Antiphospholipid syndrome (APS) is among the most common autoimmune diseases in young women. Several mechanisms to reduce fertility occur in APS, although the additional burden that reduced ovarian reserve (OR) may contribute to such infertility has barely been studied in the primary forms of the syndrome (PAPS).

This study was aimed to evaluate the OR in women with PAPS using the levels of anti-Müllerian hormone (AMH), a technique with the highest predictive value to OR so far. Additionally, to assess whether AMH levels are associated with the risk to pregnancy loss or thrombosis (GAPSS score) or the accrued organ damage (DIAPS score).

Methods:

We performed a cross-sectional and observational study including all female patients with PAPS who attended in our outpatient clinic during a 3-month period. Women >50 years old, current or previous (3 months) use of hormonal contraceptive, previous ovarian surgery, current pregnancy or breastfeeding, polycystic ovarian syndrome, or premature ovarian failure were excluded. Data collection was collected using self-administered questionnaires and by reviewing the medical charts. Serum levels of AMH were measured by ELISA. Analyses were performed using the χ^2 or the Kruskal-Wallis (Dunn's post-test) tests as corresponded; associations were evaluated using the Spearman's rho coefficient.

Results:

Ten patients with PAPS satisfied our criteria and were included. In addition, 13 age-matched female patients with secondary APS (SAPS), and 16 healthy women (controls) were included. Main demographic and clinical characteristics were similar between groups.

Interestingly, no differences in the median levels of AMH were observed between PAPS (6.6, 1.01 to 12.88 ng/ml), SAPS (6.06, 0.97 to 12.54 ng/ml), and controls (4.87, 1.33 to 9.45 ng/ml; $P=0.238$). In addition, levels of AMH in all APS patients were inversely correlated with the GAPSS score (rho -0.421, -0.716 to -0.001; $P=0.57$), although there was no statistic significance. No association with the DIAPS score (rho -0.001, -0.423 to 0.422; $P=0.996$) was observed.

Conclusion:

Our results suggest that OR is not reduced in women with APS, either primary or secondary, when compared with age-matched healthy women. In addition, support that AMH levels may participate in predicting obstetric complications besides the GAPSS score.

Reserva ovárica en pacientes con síndrome antifosfolípido primario

I. INTRODUCCIÓN

Síndrome antifosfolípido:

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad crónica, autoinmune que está caracterizada por la presencia de manifestaciones clínicas como son la trombosis recurrentes, ya sean éstas venosas y/o arteriales, la morbilidad obstétrica, principalmente pérdidas fetales^{1,2} y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos o elevados de manera persistente³.

Se menciona que de 1 a 5% de pacientes sanos pueden tener anticuerpos antifosfolípidos (aFL) positivos (anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticoagulante lúpico (AL))⁴. Se estima que la incidencia de esta enfermedad es de 5 casos nuevos por 100,000 habitantes por año, con una prevalencia de 40 a 50 casos por 100,000 personas al año⁵. Éste síndrome es la principal causa de trombosis y pérdidas fetales en el mundo, con una prevalencia estimada de uno en 2000 pacientes³.

El SAF puede presentarse sin asociación a otro proceso autoinmune denominándose SAF primario (SAFP), o puede estar acompañada de otra enfermedad del tejido conectivo, lo cual se conoce como SAF secundario (SAFS) el cual hasta en un 40 - 50% de los casos se relaciona al lupus⁶. La prevalencia de aCL y AL se incrementan hasta 30% y 34% respectivamente, y de estos pacientes el 50 - 70% progresan a SAF⁵.

El SAF se caracteriza por tener una amplia gama de manifestaciones clínicas con las que puede presentarse el paciente, yendo desde un cuadro asintomático en el cual el

individuo es portador de aFL positivos sin manifestaciones clínicas al patrón clásico en donde se puede presentar trombosis de repetición. Otra manifestación es el SAF obstétrico que se caracteriza por la presencia de morbilidad gestacional únicamente. Estas formas mencionadas previamente son las manifestaciones más convencionales, sin embargo, en estudios recientes, se ha descrito una variedad clínica denominada SAF no criterio en la cual el paciente cuenta con aFL positivos pero con manifestaciones clínicas no convencionales como trombocitopenia, livedo, enfermedad valvular cardíaca, neuropatía³. Existe una forma clínica adicional, la cual es la más grave debido a que pone en peligro la vida y se conoce como SAF catastrófico, la cual se caracteriza por la presencia de falla en 3 o más órganos simultáneos o en un lapso de 7 días secundaria a trombosis de pequeños vasos por histología⁷.

EL SAF obstétrico se caracteriza por complicaciones en el embarazo las cuales afectan tanto a la madre como al producto. La madre se encuentra con un mayor riesgo de trombosis, trombocitopenia y complicaciones como ecamplosia, preeclampsia y síndrome de HELLP (hemólisis con enzimas hepática elevadas y bajo conteo plaquetario). En el feto condiciona riesgo de pérdida fetal como son abortos y óbitos de repetición, restricción de crecimiento intrauterino y prematuridad⁸.

Para la clasificación del SAF, en 1990 se publicaron los primeros criterios dentro de los cuales se incluían criterios clínicos, de trombosis y morbilidad obstétrica, así como, de laboratorio que incluyen la presencia de anticardiolipina y anticoagulante lúpico³. En 2006 se publicaron nuevos criterios de clasificación, llamados criterios de Sídney³ que se caracterizaban por la inclusión de la β 2GPI, dejó de considerar excluyente la presencia de

alguna otra coagulopatía, y agregó se menciona la importancia de algunas características clínicas no criterio.

Si bien los aFL son uno de los pilares en esta enfermedad por su asociación importante con las trombosis y pérdidas fetales, no todos los pacientes con aPL desarrollan trombosis, esto sugiere que existen otras vías patogénicas.

Dentro de su fisiopatología, se considera que es una condición multifactorial en la cual se encuentran involucrados el sistema inmune innato y adaptativo. Se considera que tiene que haber un primer insulto "*first hit*" el cual se refiere a la susceptibilidad genética que conlleva al paciente a un mayor riesgo trombogénico. Sin embargo, ni la susceptibilidad genética ni la presencia de aFL son suficientes para desencadenar la formación de un trombo, por lo cual se postula que es necesaria la presencia de un segundo insulto "*second hit*" el cual es un factor ambiental que desencadene un proceso inflamatorio y potencie la formación del coágulo, sin embargo, no siempre es posible determinar cual es este segundo estímulo⁹.

Por otro lado, cuando los anticuerpos anti Beta 2 Glucoproteína I (aB2GPI) que se encuentra en su forma forma circular inactiva, se encuentra con fosfolípidos aniónicos, se desdobra y se activa, exponiendo sus regiones antigénicas. La unión de los anticuerpos anti Beta 2 Glucoproteína I (aB2GPI) a sus antígenos en las células endoteliales induce la traslocación intracelular del Factor nuclear Kappa Beta (NF-kB) el cual activa a los monocitos circulantes, plaquetas y células endoteliales y desencadena la cascada de complemento¹⁰. La B2GPI junto con los aCL y el AL también interfieren con los anticoagulantes naturales como a proteína C y la anexina V, contribuyendo con la inhibición de la fibrinólisis¹⁰. La anexina 5, un anticoagulante natural, se une la superficie

de la fosfatidilserina, lo cual inhibe la formación de complejos procoagulantes. Los anti- β 2GPI unidos a la β 2GPI inhiben esta función protectora exponiendo la fosfatidilserina, y predisponiendo a la trombosis¹⁰.

Los receptores tipo Toll tipo 4 (TLR-4) están involucrados con la activación celular posterior a la unión de la β 2GPI a las células endoteliales. La activación de los TLR-4 promueve la expresión de VCAM en células endoteliales y liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) por los monocitos¹⁰.

Por su lado el sistema inmune se involucra por una activación masiva del complemento. El C1q se encuentra significativamente elevada y lleva a la amplificación de monocitos y plaquetas¹². Otros posibles mecanismos sugieren el incremento del estrés oxidativo y la deficiencia secundaria de ADAMTS 13¹³.

Adicionalmente se ha encontrado que la β 2GPI interactúa con el factor de von Willebrand, potenciando la activación de plaquetas y la liberación de tromboxano A2, lo que aumenta la adhesión de plaquetas. Además, el factor 4 de plaquetas, facilita la dimerización de β 2GPI, lo que aumenta la formación de complejos inmunes en la superficie de la plaqueta, este es liberado por las plaquetas activadas.

Los aFL regulan la expresión de moléculas procoagulantes y proadhesivas como el factor tisular permitiendo de esta manera la activación del factor IX y X¹⁰.

Para la clasificación del SAF en 1990 se publicaron los primeros criterios dentro de los cuales se incluían criterios clínicos, de trombosis y morbilidad obstétrica, así como, de laboratorio que incluyen la presencia de anticardiolipina y anticoagulante lúpico³. En 2006 se publicaron nuevos criterios de clasificación, llamados criterios de Sidney³ que se caracterizaban por la inclusión de la β 2GPI, dejó de considerar excluyente la presencia de

alguna otra coagulopatía, y agregó se menciona la importancia de algunas características clínicas no criterio.

Para realizar el seguimiento al SAF en 2014 se desarrolló el Puntaje Global de SAF (GAPSS), el cual se caracteriza por la combinación de factores de riesgo independientes para trombosis y pérdida fetal, tomando en cuenta el perfil de aFL (tanto los convencionales como los no convencionales) y factores de riesgo cardiovascular convencionales. El grupo que desarrolló esta herramienta demostró que se puede determinar un perfil de riesgo en SAF por medio del GAPSS el cual representa un marcador cuantitativo para las manifestaciones clínicas del mismo¹⁴.

Para medir el daño crónico del SAF en 2015 se desarrolló una escala de índice de daño en síndrome de anticuerpos antifosfolídeos (DIAPS), la cual se encuentra validada para evaluar el daño acumulado en pacientes con APS trombótico¹⁵. Esta escala evalúa diez categorías distintas: daño en sistema vascular periférico, daño pulmonar, cardiovascular neuropsiquiátrico, oftalmológico, renal, musculoesquelético, piel, gastrointestinal y endocrino. El puntaje es aditivo ya que evalúa ítems con manifestaciones que tengan más de 6 meses de duración o secuelas permanentes.

Reserva ovárica:

La reserva ovárica (RO) es la cantidad de ovocitos contenidos en los ovarios de la mujer, en cada momento de su vida, susceptibles de madurar, ser ovulados y fertilizados, por lo tanto representa su potencial reproductivo¹⁶. Una mujer nace con 2 millones de folículos primordiales, cuando llega a la menarca solamente le quedan 400,000 folículos debido a atresia folicular natural. A los 30 años el número de folículos disminuye a 25,000 lo cual conlleva a disminución de probabilidades para un embarazo exitoso¹⁷.

La RO puede medirse por diferentes métodos. La biopsia ovárica se había constituido como el estándar de oro para el estudio de la fertilidad, sin embargo por la dificultad de su realización así como su carácter invasivo ha perdido popularidad, ya que actualmente se considera que la prueba diagnóstica ideal debe ser accesible, no invasiva, rápidamente interpretable y debe tener mínima variación durante el ciclo menstrual¹⁸.

Entre los métodos de imagen que se utilizan para la medición de la RO se encuentra el conteo antral folicular (CAF). Este se realiza por medio de un ultrasonido ovárico bidimensional y debe ser realizado en la fase folicular temprana, es decir entre los 2-4 días del ciclo menstrual¹⁹. Se caracteriza por ser fácil de realizar, tiene una rápida interpretación y buena correlación entre observadores, sin embargo tiene como limitaciones la disminución de su precisión cuando la paciente tiene sobrepeso o se usan ultrasonógrafos múltiples²⁰.

Entre los métodos de laboratorio se emplearon diferentes métodos como son el test con citrato de clomifeno (CCCT), medición de hormona liberadora de Gonadotropina coriónica (GnRH) y de Inhibina B, los cuales se encuentran en desuso debido a su poco valor predictivo por ser medidores indirectos de la reserva ovárica y su importante

variabilidad durante el ciclo menstrual¹⁶. Actualmente se puede utilizar la medición temprana de hormona folículo estimulante (FSH), la cual se utiliza hace 30 años y constituye una medición indirecta de la RO ya que se halla disminuida por el estradiol y la inhibina B que se secretan durante la ovulación, por lo cual la presencia de títulos altos de la misma refiere falta de producción de hormonas ováricas por disminución de la reserva folicular²¹.

La medición de hormona antimulleriana (AMH) se ha consolidado como la herramienta que se relaciona con mayor fuerza con la reserva folicular así como es altamente predictora de inicio de la menopausia²². La AMH empieza a secretarse en útero a las 36 semanas de gestación y sus niveles se elevan en la adolescencia teniendo un pico a los 25 años presentando una caída progresiva hasta la menopausia debido a su correlación inversa con la edad²³. Se realiza por medio de ELISA y se caracteriza por tener niveles constantes a lo largo del ciclo debido a que es independiente de la gonadotropinas circulantes, además de su gran precisión, rapidez en el resultado y la alta sensibilidad, por lo cual actualmente se toma como el método de elección para la medición de la RO²⁴.

Los valores mínimos de referencia ajustados para la edad son los siguientes: 3.0 ng/mL a los 25 años, 2.5 ng/mL a los 30 años, 1.5 ng/mL a los 35 años, 1 ng/mL a los 40 años y 0.5 ng/mL a los 45 años. Algunos agentes externos que pueden influir en la disminución transitoria de la AMH son el síndrome de ovario poliquístico (SOP), tratamiento anticonceptivo hormonal (las cuales se normalizan a los 3-4 meses de suspenderse el uso de anticonceptivos orales), el tabaquismo, niveles bajos de vitamina D y obesidad¹⁸.

Al ser las enfermedades autoinmunes entidades que afectan en su mayoría a mujeres en edad fértil, se ha visto la repercusión de las mismas sobre la fertilidad de la paciente y sobre su paridad²⁵. Diferentes estudios han demostrado que las pacientes con enfermedades autoinmunes presentan mayor dificultad de poder concebir un embarazo desde que empiezan a buscarlo, se someten a mayor número de tratamientos de fertilidad, tienen menor número de hijos que lo planeado y en algunos casos no llegan a concebir a pesar de todos los esfuerzos²⁶.

Entre las causas por las cuales las pacientes presentan sub fertilidad o infertilidad se tienen en cuenta factores propios de la enfermedad, concomitancia con otras enfermedades o complicaciones como enfermedad renal crónica, fármacos como la ciclofosfamida y el desarrollo de falla ovárica prematura (FOP). Adicionalmente, se tienen agentes externos a la enfermedad per se como el dolor y los factores sicosociales²⁶.

La FOP tiene etiología autoinmune entre 10% a 55% de los casos. tienen una causa autoinmune subyacente²⁷. Dentro las diferentes teorías para explicar la disminución de fertilidad en este grupo de pacientes entre ellas las más relevantes son la producción de autoanticuerpos y la ooforitis linfocítica²⁸.

Los anticuerpos que se producen van contra tejido ovárico, como ovocito, zona pelúcida y cuerpo lúteo; contra células productoras de hormonas como las células de Leydig, sincitiotrofoblasto y la teca; contra hormonas como las gonadotropinas; contra enzimas como la P450-17 α -hidroxilasa (17 α -OH), cadena de anclaje P450 y la 21-hidroxilasa; y contra los receptores²⁹. Si bien la presencia de estos anticuerpos explica la fisiopatología de la FOP en enfermedades autoinmunes, su medición no es útil para el diagnóstico.

La ooforitis linfocítica se refiere a la infiltración de los folículos por macrófagos, células *natural killer*, linfocitos T y B. Las células productoras de esteroides son el objetivo de este proceso auto-inflamatorio siendo el resultado final la depleción folicular y fibrosis³⁰.

Existen diferentes estudios que respaldan la asociación entre las enfermedades autoinmunes y la disminución de la fertilidad. Entre ellos se encuentra el estudio realizado por Brouwer J et al en el cual se evaluaron a pacientes con artritis reumatoide (AR) que hubieran buscado embarazarse los últimos 12 meses en busca de factores que condicionaran la dificultad para alcanzar el embarazo. En este grupo se encontró que el 42% de las pacientes presentaban infra-fertilidad. Entre los factores de riesgo asociados se describieron el grado de actividad siendo menor la tasa de fertilidad a mayor grado de actividad de la enfermedad. De igual manera se describió que a mayor positividad de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo la fertilidad se encuentra disminuida. Otros factores de riesgo para presentar mayor dificultad para la concepción relacionados fueron el uso de AINE y/o de prednisona. Como era de esperarse la edad también se constituyó como factor de riesgo³¹.

En otro estudio realizado por Henes M et al se hizo la medición de AMH en pacientes femeninas con AR, espondoartritis (SpA) y Enfermedad de Behçet (EB). La media de edad de las pacientes fue de 26 años con una media de 6 años de duración de la enfermedad. En estas pacientes los valores de la medición de AMH fue de 1.8ng/ml en pacientes con AR, 1.5ng/ml en el grupo de SpA y 1.1 ng/ml en el grupo de EB, todas francamente disminuidas para el valor normal ajustado para la edad con lo cual se demostró la disminución en fertilidad y reserva ovárica en las pacientes con

enfermedades autoinmunes. Sin embargo no se tuvo una relación entre la actividad de estas enfermedades con la disminución de la RO³².

Con relación al SAFP, existe solamente un estudio en el que se buscó su relación con la RO, es el estudio del grupo brasileño de Yamakami et al en el cual se midió anticuerpos anti cuerpo lúteo, medición de FSG, hormona luteinizante (LH), estradiol y AMH, así como CAF a pacientes femeninos con SAFP y en mujeres sanas. Se reclutaron 85 pacientes con SAFP, con una edad media de 33 años comparado con 30 años del grupo control. La RO se encontró disminuía por el CAF así como por medición de AMH, aunque esta última sin significancia estadística³³, por lo tanto no se tiene un resultado concluyente sobre la relación entre la RO y el SAFP.

2. Planteamiento del Problema

Existe poca información acerca de la relación de la reserva ovárica con el SAF primario. AL momento sólo se cuenta con un estudio el cual fue realizado por Yamakami et al en el cual se concluyó que la reserva ovárica se encuentra en el SAF primario, sin embargo, esto sin aunque esta última sin significancia estadística³³, por lo tanto no se tiene un resultado concluyente sobre la relación entre la reserva ovárica y el SAF primario.

3. Justificación

Hasta el momento existe un estudio que ha sugerido que la fertilidad y la reserva ovárica se ven disminuidas en pacientes con SAF primario, sin embargo este no es concluyente por la falta de significancia estadística. Tampoco se conoce si existe diferencia en la reserva ovárica de pacientes con SAF primario comparado con SAF secundario.

Por otro lado no existe conocimiento acerca la relación de la RO con el daño acumulado en el SAF medido por la escala de DIAPS , ni con el riesgo trombótico u obstétrico que se calcula por el score GAPPS.

4. Pregunta de Investigación

¿La reserva ovárica se encuentra disminuida en pacientes con SAF primario comparado con pacientes con SAF secundario y controles? ¿Existe relación entre la reserva ovárica y el daño crónico acumulado en SAF? ¿Existe relación entre la reserva ovárica y el score GAPSS?

5. Hipótesis

Hipótesis nula: En pacientes con SAF primario, la reserva ovárica no tiene relación con el tipo de manifestaciones clínicas y el daño crónico acumulado medido por el DIAPS.

Hipótesis alterna: En pacientes con SAF primario la reserva ovárica es menor en presencia de manifestaciones obstétricas y se asocia de manera inversa con el DIAPS

6. Objetivos

Objetivo Primario:

Determinar la reserva ovárica en pacientes en etapa reproductiva con síndrome antifosfolípido primario.

Objetivos Secundarios:

1. Comparar la reserva ovárica entre pacientes con SAF primario contra SAF secundario.
2. Determinar el efecto del daño acumulado en SAF con la reserva ovárica.
3. Determinar la relación entre la reserva ovárica y el riesgo trombotico y obstétrico calculado por el score GAPSS.
4. Determinar la relación entre el tipo de anticuerpos antifosfolípidos y la reserva ovárica.
5. Determinar si existe diferencia en la reserva ovárica en pacientes con manifestaciones predominantemente tromboticas o predominantemente obstétricas,

7. Metodología

Diseño del estudio

Estudio transversal, observacional y analítico.

Descripción de la población de estudio:

Población objetivo: Pacientes mujeres con diagnóstico de SAF primario en edad reproductiva, que acudan a la consulta externa de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología.

Población elegible: Pacientes femeninas con diagnóstico de síndrome antifosfolipídico primario entre 15 y 45 años, que acudan a la consulta externa de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mujeres.
- Pacientes que se encuentren en edad reproductiva.
- Pacientes que cumplan con los criterios de clasificación de síndrome antifosfolipídico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan recibido tratamiento con ciclofosfamida.
- Pacientes con diagnóstico de falla ovárica prematura.
- Pacientes con antecedente de cáncer.
- Pacientes con antecedente de radiación.
- Pacientes con antecedente de ooforectomía.
- Pacientes en tratamiento actual con anticonceptivos hormonales.

Criterios de eliminación: Pacientes que retire su consentimiento de participar en el estudio.

Tamaño Muestral

Se realizará un muestreo por conveniencia de los pacientes con antifosfolípidos primario y secundario en edad reproductiva debido a que es una enfermedad de baja prevalencia.

Especificación de Variables

Variable Independiente

- Títulos séricos de hormona antimulleriana

Variables Dependientes

- Edad
- Años de evolución de la enfermedad
- Anticuerpos anticardiolipina
- Anticuerpos anti Beta 2 glucoproteína 1
- Anticoagulante lúpico
- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial sistémica
- Dislipidemia
- Distiroidismo
- Trombosis arterial
- Trombosis venosa
- Microangiopatía trombótica
- Alteraciones ginecoobstétricas
 - Abortos espontáneos
 - Partos prematuros
 - Óbitos
 - Retardo en el crecimiento intrauterino
 - Preeclampsia
 - Eclampsia
 - Síndrome de HELLP

Técnica de Recolección de Datos

Durante un período de 3 meses se invitó a todas las pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, que acudieron al servicio de consulta externa de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Dr Ignacio Chavez, a participar de este estudio.

Se incluyeron a las pacientes que se encontraran en edad reproductiva que cumplieran con los criterios de Sidney de clasificación.

Se les pidió que contestaran un cuestionario autoaplicado para la recolección de los antecedentes patológicos y ginecoobstétricos. La recolección de datos se complementó con un interrogatorio dirigido por medio de personal médico e información obtenida de los expedientes clínicos.

La información de los anticuerpos antifosfolípido se obtuvo a través de los expediente de las pacientes.

El daño orgánico acumulado se midió a través del DIAPS el cual fue calculado por su médico tratante. El score GAPSS fue calculado por el grupo de investigación basado en los datos recolectados del expediente clínico.

Se tomó una muestra de sangre de 4 mL en tubo con gel activador para determinar la concentración de hormona antimulleriana por medio de inmunoensayo enzimático.

Adicionalmente se obtuvieron las características demográficas, clínicas y de laboratorio para confirmar el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos todos los pacientes involucrados en el estudio.

8. Plan de análisis estadístico

Para la estadística descriptiva se utilizarán proporciones y promedios con desviación estándar según correspondan.

Para la inferencia estadística se utilizará prueba exacta de Fisher o prueba de Mann-Whitney en la exploración de diferencia entre grupos. La asociación entre variables se realizará mediante coeficiente de Spearman con intervalos de confianza al 95%.

Todos los análisis se harán bajo el principio de dos lados y se fijará un valor de significancia de menos de 0.05. Se utilizará el paquete estadístico Graphpad Prism versión 7.0.

Cronograma de Actividades

	Marzo 2017	Abril 2017	Mayo 2017	Junio 2017	Julio 2017	Agosto 2017
OBTENCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA						
ELABORACIÓN Y APROBACIÓN DEL PROTOCOLO						
REGISTRO DE DATOS						
CAPTURA DE DATOS						
ANÁLISIS ESTADÍSTICO						
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS						

9. Resultados

Se reclutaron 10 pacientes femeninos en edad reproductiva con SAFP, 13 pacientes con SAFS y 14 controles. De las pacientes con SAFS 12 tienen asociación con lupus eritematoso sistémico y una asociación con rupus (artritis reumatoide con lupus eritematoso sistémico).

La edad promedio en años fue de 40.1 en SAFP, 36.38 en SAFS y 39 en el grupo control. No hubo diferencia significativa entre las comorbilidades de ambos grupos. La edad promedio de la menarca fue a los 11.7 años en el grupo de SAFP y 12.76 en el grupo de SAFS.

Ambos grupos tuvieron un porcentaje similar de embarazos siendo 50% y 53.8% para el grupo con SAFP y SAFS respectivamente. El promedio de embarazo por mujer fue de 2.4 en SAFP y 2.7 en SAF secundario, teniendo un número de embarazos totales en cada grupo de 12 y 19 respectivamente. De estos embarazos 1 terminó por parto en el grupo de SAFP representando el 8.3% comparado con ningún parto en el grupo de SAFS. El promedio de cesáreas fue similar con 50% de embarazos que interrumpidos por cesárea en el grupo de SAFP y 42.1% en el grupo de SAFS.

Con relación a las complicaciones fetales hubo mayor presencia de los mismos en el grupo de SAFS. El 25% de los embarazos en las pacientes con SAFP se interrumpieron por abortos, comparado contra el 57.89% de abortos presentados en el grupo con SAFS. De igual manera, el número de embarazos que concluyeron con parto pretérmino fue de 8.3% en el grupo con SAFP , comparado con 21.5% en el grupo de SAFS. Con relación a los óbitos, sólo se presentó uno en el grupo con SAFP, mientras que el en grupo de SAFS no se presentó ningún óbito.

Dentro de la morbilidad materna durante el embarazo sólo el grupo con SAFS presentó complicaciones en la gestación desarrollándose preeclampsia en el 42.85% de las pacientes . Ninguno de los grupos presentó complicaciones de mayor gravedad como eclampsia o síndrome de HELLP.

Con relación a las manifestaciones tromboticas de las pacientes, ambos grupos presentaron predominio de trombosis en la red venosa comparada con las trombosis en sistema arterial con un 70% de trombosis venosa en las pacientes con SAFP y 61.5% en las pacientes con SAFS, comparado con 30% de trombosis arterial en los pacientes con SAFP y 30.7% en las pacientes con SAFS. La microangiopatía trombotica se presentó de manera similar en ambos grupos con un promedio de 10% en los pacientes con SAFP y 7.69% en SAFS. La presencia de migraña fue más frecuente el en grupo con SAFS con una presentación en el 46.1% de las pacientes comparado con el 25% de presentación en el grupo de SAFP.

La presencia de valvulopatía fue similar en ambos grupos con 50% de pacientes con lesión valvular en el grupo con SAFP y 53.8% en el grupo con SAFS. Dentro de las válvulas más afectadas encontramos predominio de lesión en válvula mitral en pacientes con SAFP comparada con predominio de lesión en válvula tricúspide en SAFS. La menos afectada en ambos grupos fue la pulmonar. La lesión más frecuente fue la insuficiencia.

Con relación a la Presencia de autoanticuerpos ambos grupos presentaron positividad similar tanto para anticardiolipinas con para anticoagulante lúpico. El grupo de SAFP tuvo positividad de la anti Beta 2 glucoproteína I de 90% comparada con 61.5% de positividad de la misma en el grupo de SAFS. Adicionalmente encontramos que 6 de 7 pacientes del grupo de SAFP presentaron triple positividad lo que corresponde a un 85.7%

de la muestra, mientras que en el grupo de SAFS sólo el 46.1% de los paciente presentaron triple positividad.

Tabla 1: Características demográficas de las pacientes

	SAFP	SAFS	Controles
Nº de participantes	10	13	14
Edad media (años)	40.1	36.38	39
Comorbilidades			
Diabetes	0	0	-
Hipertensión arterial	0	2	-
Distiroidismo	1	1	-
Dislipidemia	1	1	-
Antecedentes ginecoobstétricos			
Menarca	11.7	12.76	-
Nº mujeres embarazada	5/10 (50%)	7/13 (53.8%)	-
Nº de gestas/paciente	2.4	2.7	-
Nº de embarazos en total	12	19	-
Nº de partos	1/12 (8.3%)	0/19	-
Cesárea	6/12 (50%)	8/19 (42.1%)	-
Nº de abortos	3/12 (25%)	11/19 (57.89%)	-
Nº de óbitos	1/12 (8.3%)	0/19	-
Nº de partos prematuros	1/12 (8.3%)	4/19 (21.5%)	-

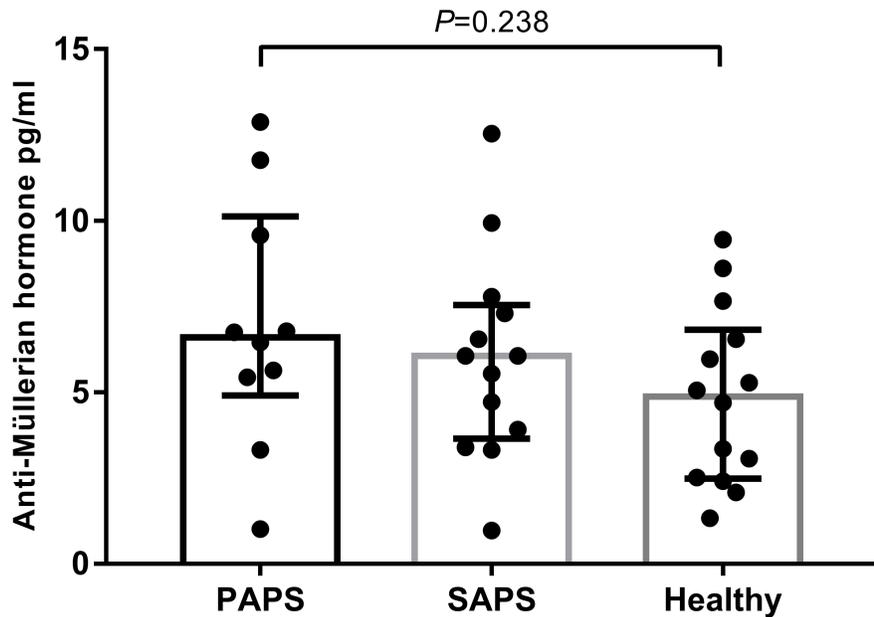
Preeclampsia	0	3/7 (42.85%)	-
Eclampsia	0	0	-
HELLP	0	0	-
Morbilidad vascular			
Trombosis venosa	7/10 (70%)	8/13 (61.5%)	-
Trombosis arterial	3/10 (30%)	4/13 (30.7%)	-
Microangiopatía trombótica	1/10 (10%)	1/13 (7.69%)	-
Migraña	5/10 (25%)	6/13 (46.1%)	-
Valvulopatía	5/10 (50%)	7/13 (53.8%)	-
Anticuerpos			
Anticardiolipina	9/10 (90%)	12/13 (92.3%)	-
Anti Beta 2 glucoproteína I	9/10 (90%)	8/13 (61.5%)	-
Anticoagulante lúpico	7/10 (70%)	8/13 (61.5%)	-
Otros anticuerpos	2/10 (20%)	0	-

Respondiendo a la pregunta de investigación de este estudio, encontramos que el valor de la hormona antimülleriana, no hubo diferencia en la media de ésta entre las pacientes con SAFP (6.6, 1.01-9.45 ng/mL), las pacientes SAFS (6.06, 0.97-12.54 ng/mL) y los controles (4.87, 1.33-9.45 ng/mL, $P=0.238$). (Tabla 2) (Gráfica 1).

Todos los valores de la hormona antimülleriana de las pacientes se encontraron por encima del valor mínimo para la edad, indicando adecuada reserva ovárica. Sólo una paciente con SAFS sí presentó un valor menor del esperado para la edad de hormona antimülleriana, sin haber estado expuesta a ciclofosfamida que se considera un fármaco gonadotóxico. Dos de las pacientes con SAFS

Tabla 2: Promedio de Hormona antimülleriana

	SAFP	SAFS	Controles
Hormona	6.6 ng/mL	6.06 ng/mL	4.87 ng/mL
antimülleriana	(1.01-9.45 ng/mL)	(0.97-12.54 ng/mL)	(1.33-9.45 ng/mL)



Gráfica 1: Distribución de valores de hormona antimülleriana

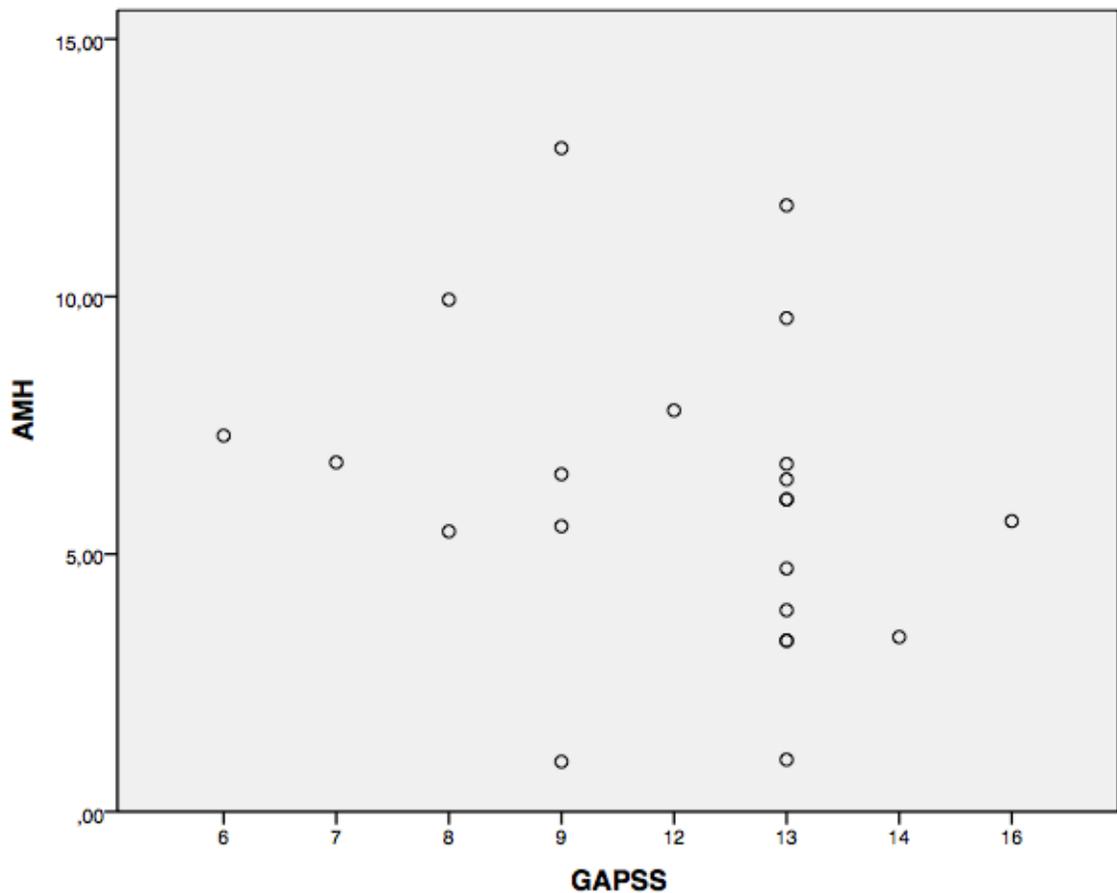
Con relación al daño crónico acumulado medido por el DIAPS, 6 de 10 pacientes con SAFS presentaron un DIAPS de 2 puntos, el resto presentó un DIAPS de 0 que se refiere a que no tiene daño crónico por el SAF. En el grupo de SAFS 3 de 13 pacientes presentaron DIAPS de 1 punto, 4 de 13 presentaron DIAPS de 2 puntos y una paciente presentó DIAPS de 6 puntos, las 5 restantes tuvieron un DIAPS de 0 puntos.

No hubo relación entre el la reserva ovárica medida por hormona antimülleriana y el daño crónico acumulado en la enfermedad el cual fue calculado con Rho de Spearman (rho -0.001, -0.423 a 0.422; $P=0.996$).

Con relación al riesgo trombótico y obstétrico calculado por el score GAPSS, los resultados promedio entre ambos grupos fueron muy similares teniendo un puntaje de 11.8 (con un valor mínimo de 7 puntos a un valor máximo de 16 puntos) en el grupo con

SAFP y de 11 puntos (con un valor mínimo de 6 a un valor máximo de 14 puntos) en el grupo de SAFS.

Haciendo la correlación entre la reserva ovárica medida por hormona antimülleriana y riesgo trombótico y obstétrico calculado por el score GAPSS, el cual fue calculado con Rho de Spearman, se encontró una tendencia de correlación inversa con el GAPSS score (Rho -0.41, -0.716 a -0.001; $P= 0.57$), lo cual sugeriría que a mayor puntaje en el score de GAPSS menor reserva ovárica, sin embargo no contó con significancia estadística.



Gráfica 2: Correlación de hormona antimülleriana con Score GAPSS $P = 0.57$

Dentro de los objetivos, secundarios se investigó si es que existía diferencia en la reserva ovárica en las pacientes con SAF trombótico contra pacientes con SAF onstétrico, sin embargo, solamente se reclutaron 2 pacientes con SAF obstétrico por lo cual no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

Por otro lado se investigó si existencia de relación entre la reserva ovárica y el tipo de anticuerpos positivos en las pacientes. En esta correlación tampoco se obtuvo diferencia significativa.

10. Discusión

EL SAF es una enfermedad autoinmune compleja, la cual se encuentra permanentemente en estudio tanto de su fisiopatología como de las manifestaciones clínicas que presentan, por la gran diversidad de las mismas en los pacientes. Una de sus características es la morbimortalidad obstétrica, condicionando riesgo tanto para la paciente como para el producto de la gestación.

Debido a su efecto directo sobre la vida reproductiva de las pacientes con SAF, nuestro interés fue determinar si es que éste influye sólo en los desenlaces del embarazo, o tiene un rol adicional más temprano como ser la disminución de la fertilidad de la mujer por medio de disminución de la reserva ovárica en estas pacientes, como se demostró en diversos estudios como los publicados por Brouwer J et al y Henes M et al, en los cuales se demostró la disminución de la fertilidad en las pacientes femeninas con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y enfermedad de Behçet.

Hasta el momento no se contaba con información concluyente acerca de la integridad de la reserva ovárica con el SAF ya sea primario o secundario. El único estudio que investigó el tema, realizado por Yamakami L et al, sugirió la disminución de la RO en las pacientes con SAF, sin embargo los resultados no contaron con significancia estadística por lo que no fueron concluyentes.

En base a los antecedentes previamente comentados, al iniciar este estudio esperábamos encontrar que la RO se encontrara disminuida en las pacientes con SAF y SAFS comparado con controles sanos. Sin embargo encontramos que la reserva ovárica en estas pacientes, medida por hormona antimülleriana sérica, no presentaban diferencia.

Este hallazgo sugiere que el mecanismo fisiopatológico del SAF difiere de otras enfermedades autoinmunes como lo son la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y enfermedad de Behçet. Estas últimas enfermedades se caracterizan por ser inflamatorias de naturaleza lo cual podría justificar que exista un mecanismo inflamatorio contra los componentes del estroma ovárico, enzimas, hormonas sexuales y sus receptores, cosa que no ocurriría en el SAF cuya principal causa fisiopatológica es el daño vascular y que como se conoce su actividad no puede relacionarse con reactantes de fase aguda o marcadores inflamatorios como en la artritis reumatoide.

Haciendo un análisis más profundo se buscó determinar si la positividad de los anticuerpos presentes en las pacientes con SAF tenían relación con la RO, sin embargo tampoco se encontró que hubiera relación entre estos. Teníamos la hipótesis que a mayor número de anticuerpos o presencia de un perfil que catalogamos de alto riesgo como es la triple positividad se tendría menos reserva ovárica, sin embargo no encontramos una relación entre ellos. Consideramos que realizar la correlación entre los valores de los títulos de los anticuerpos con los valores de la AMH podrían brindar una mayor correlación y queda como sugerencia para un trabajo posterior, la única dificultad que se tiene con esto es la unificación de los valores y los cortes de positividad de laboratorio por lo que convendría realizarlos todos bajo una misma técnica en un mismo laboratorio.

Por otro lado, fue de interés en este estudio determinar si había alguna relación entre la reserva ovárica y el daño crónico acumulado medido por la escala de DIAPS, bajo la premisa que a mayor daño crónico en las pacientes también se tendría un menor menor

valor de AMH sugiriendo disminución de la reserva ovárica. Sin embargo en este punto no pudimos demostrar una correlación significativa.

Donde encontramos una tendencia interesante fue en la comparación de la reserva ovárica con el score GAPSS que se utiliza para determinar el riesgo de trombosis y pérdidas gestacionales. En este punto obtuvimos una correlación inversa entre los valores de AMH con el puntaje obtenido en el score de GAPSS lo cual se traduce a que a mayor puntuación en el GAPSS, es decir mayor riesgo trombotico y obstétrico, se tiene un menor valor de AMH y por ellos menor reserva ovárica. Sin embargo en este punto no obtuvimos significancia estadística. Consideramos que esta falta de significancia puede atribuirse a que nuestra muestra fue muy pequeña. En base a ello consideramos de gran importancia el incrementar el número de muestra de las pacientes para evaluar si esta tendencia se consolida y se alcanza significancia estadística.

Por otro lado, nos llamó la atención la presencia de mayor número de complicaciones gestacionales en las pacientes con SAFS comparado con las pacientes con SAF, encontrándose mayor número de abortos y partos pretérmino en este último. Esto nos sugiere que el lupus sería la causa de complicaciones fetales en estas pacientes, más que el propio SAF. Esta sugerencia obviamente sin desestimar el efecto que tiene el SAF sobre la morbilidad obstétrica, pero parece que las complicaciones gestacionales se ven magnificadas cuando se asocia con otra enfermedad como lupus eritematoso sistémico. Este hallazgo conviene ser estudiado a mayor profundidad y con una muestra poblacional más amplia para que se pueda tener una mejor significancia estadística. De igual manera abre la puerta a valorar si la asociación de SAF con otras enfermedades

autoinmunes fuera del lupus también ve incrementada la morbilidad gestacional de las pacientes.

Consideramos que la mayor limitación de nuestro estudio fue el tamaño de la muestra, ya que esta fue muy pequeña y condiciona a que no se hayan podido obtener resultados más concluyentes. Sin embargo abre la puerta a nuevas interrogantes como la asociación de la AMH con el score de GAPSS, pudiendo sugerirse como un marcador de mayor riesgo trombótico y obstétrico en las pacientes con SAF. Por otro lado también abre la puerta al estudio del efecto potenciador que pueden tener otras enfermedades autoinmunes sobre la morbilidad obstétrica en el SAF.

11. Conclusiones

En este estudio no se encontró que las pacientes con síndrome antifosfolipídico primario, ni secundario, tuvieran una menor reserva ovárica tomando en cuenta los valores de hormona antimülleriana mínimos para cada edad, ni comparada con controles sanos. Existe una correlación inversa entre los valores de AMH y el puntaje del GAPSS score la cual requiere mayor estudio.

Anexos

I: Cuestionario autoaplicado.

II: Hoja de recolección de datos de expediente clínico y GAPSS score.

III: Formato de evaluación médica: DIAPS

IV: Carta de consentimiento informado

Nombre: _____ Registro: _____

Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____

1. ¿Ha padecido usted alguna de estas enfermedades? Circule su respuesta

- Migraña: Si No

- Cirugía abdominal: Si No

- ¿Qué tipo de cirugía? (ejemplo: apéndice, vesícula) _____

-

- ¿A qué edad? _____

- Otras enfermedades: (favor marcar SI o NO, y tiempo de diagnóstico)

	Si o No	Tiempo de diagnóstico
Diabetes mellitus		
Hipertensión arterial		
Hipotiroidismo		
Hipertiroidismo		
Osteoporosis		
Colesterol alto		
Triglicéridos altos		
Cáncer		
Otra (favor especificar)		

-¿Alguna vez ha recibido radioterapia? Si No

- ¿A qué edad? _____

-

- ¿En qué región? _____

-

- ¿Por qué enfermedad? _____

2. Con relación a su desarrollo sexual:

- ¿A qué edad fue su primera menstruación? _____

- ¿Su período es regular? Si No

- ¿Cada cuanto le viene su menstruación?: _____ días

- ¿Cuántos días dura su menstruación?: _____ días

¿Cual es la fecha de última menstruación? _____

- ¿Ha utilizado anticonceptivos? Si No

- ¿Qué tipo de anticonceptivos utilizó? _____

-

- ¿Por cuánto tiempo los usó? _____

-

- Actualmente ¿utiliza algún anticonceptivo? ¿Cuál? _____

3. Características de embarazos:

- ¿Cuántos embarazos tuvo? _____

Favor apuntar la información que corresponde para el término de cada embarazo:

	P= parto C= cesárea A= aborto	Semanas de gestación a las que fue el parto, cesárea o aborto	En caso de parto antes de las 36 semanas, cesárea o aborto ¿Cuál fue la causa? (ejemplo: sufrimiento fetal, restricción de crecimiento, eclampsia, inducido...)	¿Tuvo preeclampsia, eclampsia o presión alta durante el embarazo? Favor especificar cual	¿Tuvo alguna complicación en el embarazo? Favor especificar cual
Embarazo 1 <i>Fecha:</i>					
Embarazo 2 <i>Fecha:</i>					
Embarazo 3 <i>Fecha:</i>					
Embarazo 4 <i>Fecha:</i>					
Embarazo 5 <i>Fecha:</i>					
Embarazo 6 <i>Fecha:</i>					

LLENADO EXCLUSIVO POR EL MÉDICO:

4. Síndrome antifosfolípidos:

SAF obstétrico:

Alteraciones del embarazo: (ver antecedentes ginecoobstétricos)

SAF vascular:

			Localización	Lesión
Trombosis venosa	Si	No		
Trombosis arterial	Si	No		
Microangiopatía	Si	No	Renal	
	Si	No	Cerebral	
Valvulopatía	Si	No		
Trombocitopenia	Si	No	Valor	

Serología:

	Valor		Valor	
<u>Anticardiolipinas</u>	IgG		IgM	
<u>B2glucoproteína I:</u>	IgG		IgM	
<u>Anticoagulante lúpico:</u>	Positivo	Negativo		
<u>Otros anticuerpos</u>				

4. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS):

<i>Factor</i>	<i>Point value*</i>
Anticardiolipin IgG/IgM	5
Anti-β2-glycoprotein IgG/IgM	4
Lupus anticoagulant	4
Anti-prothrombin/phosphatidylserine complex (aPS/PT) IgG/IgM	3
Hyperlipidaemia	3
Arterial hypertension	1

Total:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE “RESERVA OVÁRICA EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO PRIMARIO”

Investigador responsable: Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra
Departamento responsable: Departamento de Reumatología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Nombre del participante: _____ A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación clínica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme.

El síndrome antifosfolipídico primario es una enfermedad crónica autoinmune que afecta en su mayoría a mujeres en edad fértil, con afección directa del sistema ginecológico ya que se presentan complicaciones durante el desarrollo del embarazo tanto para la madre como para el producto. Hasta el momento no se conoce con certeza el efecto directo del síndrome antifosfolipídico y la fertilidad de las pacientes. El objetivo de este estudio es determinar la relación entre el síndrome antifosfolipídico y la reserva ovárica por medio de medición de hormona antimulleriana. De igual manera se busca la relación los títulos de anticuerpos antifosfolípidos, las manifestaciones tromboticas u obstétricas, y el daño acumulado del SAF calculado por le DIAPS afecta con la reserva ovárica.

Usted a sido invitada a participar porque es portadora del síndrome antifosfolipídico primario, se encuentra en edad reproductiva y cuenta con mediciones de anticuerpos antifosfolípidos.

Usted no obtendrá ningún beneficio directo por su participación, sin embargo, el conocimiento derivado de este estudio puede beneficiar el futuro de otros pacientes, dando origen a conocimiento que puede ser publicado en varias revistas científicas.

En caso de aceptar se le aplicará un cuestionario para evaluar las características de su enfermedad y se le tomará una muestra de sangre venosa.

No existe maniobra de riesgo en este estudio, pero debido a la recolección de información sensible y personal, se aclara que su información será utilizada con estricta confidencialidad únicamente por los investigadores y personal involucrado en este estudio. Su información será resguardada de acuerdo a la ley de transparencia y manejo de datos personales. Su participación es completamente voluntaria. No recibirá ninguna compensación o pago por participar, y en caso de no aceptar, no habrá ninguna consecuencia desfavorable en su atención médica.

Yo _____ he leído y comprendido la información y mis preguntas fueron respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos del estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Al firmar y fechar esta forma de consentimiento convengo en participar en este estudio de investigación.

Firma: _____

Lugar y Fecha: _____

Testigo 1:

Nombre: _____

Dirección: _____

Relación con la participante: _____

Testigo 2:

Nombre: _____

Dirección: _____

Relación con la participante: _____

Investigador principal o su representante:

Nombre

Firma

Fecha

Fuentes de información:

1. Erkan D, Salmon J, Lockshin M. In: Firestein GS, editor. Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Elsevier; 2017:1389-99.
2. Cervera R, Antiphospholipid syndrome, Thrombosis Research, 2017;152, Supp:s43-7.
3. Sacharidou A, Shaul P, Mineo C, New Insights in the Pathophysiology of Antiphospholipid Syndrome, Semin Thromb Hemost, 2017, Jan 27. doi: 10.1055/s-0036-1597286. Epub ahead of print.
4. Lim W. Antiphospholipid syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:675-80.
5. Durcan L, Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. In: Cervera R, Espinosa, Khamashta MA (eds), Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases, 2nd edition. Elsevier, Amsterdam, 2016; 17–30.
6. Vreede A, Bockenstedt P, Knight S, Antiphospholipid síndrome: an update for clinicians and scientists, Curr Opin Rheumatol 2017;29: doi:10.1097/BOR.0000000000000410
7. Or Carmi, Maya Berla, Yehuda Shoenfeld & Yair Levy. Diagnosis and Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Expert Rev Hematol 2017 Apr;10(4):365-374. doi: 10.1080/17474086.2017.1300522. Epub 2017 Mar 13
8. Papadakis E, Banti A, Kioumi A. Women's Issues in Antiphospholipid Syndrome. Isr Med Assoc J. 2016 Sep;18(9):524-529.

9. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(6):330-9
10. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(11), 1033-1044
11. Meroni PL. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: an additional example of the mosaic of autoimmunity. *J Autoimmun* 2008; 30(1-2), 99-10
12. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2012; 42(10), 1126-35.
13. Ferro D, Iuliano L, Violi F, Valesini G, Conti F. Antioxidant treatment decreases the titer of circulating anticardiolipin antibodies: comment on the article by Sambo et al. *Arthritis Rheum* 2002; 46(11), 3110-12.
14. Sciascia S et Bertolaccini ML. Thrombotic risk assessment in APS: the Global APS Score (GAPSS). *Lupus* 2014;23:1286–1287.
15. Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Espinosa-Cuervo G, Medina G, Barragán-Garfias JA, Vargas A, Jara LJ. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus* 2015 Aug;24(9):927-34.
16. Tal R et Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017.
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e9-17

18. McLaren J. Infertility Evaluation. *Obstet Gynecol Clin N Am* 39 (2012) 453–463.
;2013:818912.
19. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91:705-14.
20. Jayaprakasan J, Campbell B, Hopkisson J, Clewes J, Johnson I, Raine-Fenning N. Establishing the intercycle variability of three-dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008;90:2126-32.
21. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB, Schoemaker J. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2004;19:590-5.
22. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of 988 tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685-718
23. Hadlow N, Brown, SJ, B. Wardrop, R, Melissa Gillett et Conradie J. Quantifying the intraindividual variation of antimüllerian hormone in the ovarian cycle. *Fertil Steril* 2016 Oct;106(5):1230-1237
24. Anderson RA, Nelson SM et Wallace W. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: When and for whom is it indicated? *Maturitas* 2012;71(1):28-33.
25. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II:

- analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology* 2016;55:1698-702
26. Levy R, de Jesús GR, de Jesús NR, Klumb EM. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmunity Reviews* 2016;15:955–963
27. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bene M C. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 163-175
28. Ebrahimi M et Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med* 2015;13:461–72.
29. Pires ES, Meherji PK, Vaidya RR, Parikh FR, Ghosalkar MN, Khole VV. Specific and sensitive immunoassays detect multiple anti-ovarian antibodies in women with infertility. *J Histochem Cytochem* 2007; 55: 1181-1190.
30. Bats AS, Barbarino P, Bene M C, Faure GC, Forges T. Local lymphocytic and epithelial activation in a case of autoimmune oophoritis. *Fertil Steril* 2008; 90: 849.
31. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, et al. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 2014 doi:10.1136/annrheumdis-2014-205383.
32. Henes M, Froeschlin J, Taran F, Brucker S, Rall K, Xenitidis T, Igney-Oertel A, Lawrenz B et Henes B. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Mullerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(9):1709-12.

33. Yamakami L, Serafini P, de Araujo D, Bonfa E, Leon E, Baracat E et Silva C. Ovarian reserve in women with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014;1–6
