

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL SÍNDROME
DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN PACIENTES
CON ABORTO RECURRENTE”**

Estudio analítico transversal realizado en la Clínica de Alto Riesgo
Obstétrico en el Hospital “Dr. Juan José Arévalo Bermejo”
del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS.

julio-agosto 2016

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Triny Elizabeth Alvarado Sarceño

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre de 2016

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

La estudiante:

Triny Elizabeth Alvarado Sarceño 200710198

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN PACIENTES CON ABORTO RECURRENTE”

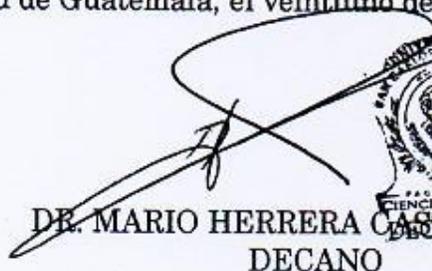
Estudio analítico transversal realizado en la Clínica de Alto Riesgo Obstétrico en el Hospital “Dr. Juan José Arévalo Bermejo” del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS–

julio-agosto 2016

Trabajo asesorado por la Dra. Aletzia Nashildhy Sologaitoa López y revisado por la Dra. Gloria Verónica Ocampo Antillón, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintiuno de septiembre del dos mil dieciséis



DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS
DECANO

El infrascrito Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que la estudiante:

Triny Elizabeth Alvarado Sarceño 200710198

Presentó el trabajo de graduación titulado:

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN PACIENTES CON ABORTO RECURRENTE”

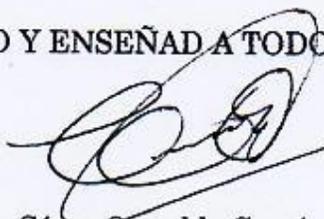
Estudio analítico transversal realizado en la Clínica de Alto Riesgo Obstétrico en el Hospital “Dr. Juan José Arévalo Bermejo” del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

julio-agosto 2016

El cual ha sido revisado por la Dra. Aída Guadalupe Barrera Pérez y, al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Coordinación, se le autoriza continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala el veintiuno de septiembre del dos mil dieciséis.

*César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 1,950*

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala



Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

Guatemala, 23 de septiembre del 2016

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informo que yo:

Triny Elizabeth Alvarado Sarceño



Presenté el trabajo de graduación titulado:

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL SÍNDROME
DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN PACIENTES
CON ABORTO RECURRENTE”**

Estudio analítico transversal realizado en la Clínica de Alto Riesgo
Obstétrico en el Hospital “Dr. Juan José Arévalo Bermejo”
del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

julio-agosto 2016

Del cual la asesora y revisora se responsabilizan de la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de
la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

Firmas y sellos

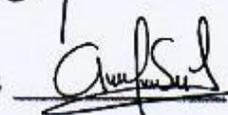
Revisora: Dra. Gloria Verónica Ocampo Antillón

No. de registro de personal 2572208980101

Asesora: Dra. Aletzia Nashildhy Sologaistoa López



Dra. Gloria Ocampo
Ginecología y Obstetra
Col. No. 10,436



Dra. Aletzia Sologaistoa
Msc. Ginecología y Obstetricia
Col. 14,461

DEDICATORIA

A Dios: Por permitirme estar aquí y regalarme este logro en mi vida. Gracias Dios sin ti guiando mis pasos esto nunca hubiera sido posible.

A mi padres: Julio Cesar Alvarado Arias por su ejemplo de perseverancia y constancia que lo caracterizan, por ser mi ejemplo a seguir, por ser ese super hombre en mi vida. Papa has sido un pilar fundamental en el desarrollo de toda mi carrera universitaria y mi tesis. Papi iniciamos esta carrera juntos y le doy gracias a Dios porque la terminamos juntos. Lo logramos papá, gracias por confiar en mí. Irma Elizabeth Sarceño González que son la sabiduría de Dios me ha enseñado a ser quien soy, gracias por haberme apoyado en todo momento, por tus consejos, tus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por tu amor.

A mis hermanos: Dulce Julieta Alvarado Sarceño y Julio Cesar Alvarado Sarceño por su amor incondicional que con él me han enseñado a salir adelante, gracias por su paciencia y por siempre preocuparse por su hermana mayor, pero sobre todo le doy gracias a Dios por el regalo tan grande que es tenerlos en mi vida, y poder compartir con ustedes este logro tan grande.

A mi futuro esposo: Edgar Lorenzo Escobar Velásquez por su apoyo, ternura y amor incondicional, por siempre motivarme a ser mejor y decirme siempre que lo lograría. Muchas gracias, amor.

A mi familia y amigos: Por estar conmigo en los buenos y malos momentos, por el cuidado y respaldo que siempre me han brindado.

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los factores de riesgo asociados con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) en pacientes con aborto recurrente en la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital General Dr. Juan José Arévalo Bermejo del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- de enero del año 2014 a julio del 2016. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Estudio analítico transversal retrospectivo; se realizó una revisión sistemática de 364 expedientes médicos del 2014 al 2016; se calculó OR para determinar el grado de asociación de las variables. **RESULTADOS:** Se encontró una prevalencia del SAAF definitivo del 9% (IC 95%: 6.42 - 12.35), SAAF probable de 37% (IC 95%: 34.24 - 42.14) y SAAF incierto de 11% (IC 95%:8.79 – 15.44). Las mujeres con SAAF definitivo, probable e incierto fueron menores de 40 años, 91% (191) procedente de la ciudad, 65% (137) estudiantes de nivel medio 80%(169), con un promedio de 2 abortos previos, con antecedente de óbito 32% (67), trombosis venosa 6% (12), patologías asociadas 52% (109) y antecedentes familiares 9% (19). Los factores de riesgo asociados a el SAAF definitivo fueron lugar de procedencia (OR= 0.39; IC 95%= 0.17- 0.90; p= 0.02) y trombosis venosa (OR= 6.65; IC 95%= 1.68-26.31; p= 0.0023); el SAAF probable se asocia con edad menor de 40 años (OR= 2.20; IC 95%= 1.06-4.53; p= 0.03), escolaridad nivel medio (OR= 1.90; IC 95%=1.07-3.37; p= 0.02) y antecedente de óbitos (OR =1.53; IC 95%=1.09-2.59 p =0.01); el SAAF incierto está asociado con edad menor de 40 años (OR= 9; IC 95%= 1.19-68.27; p= 0.01), lugar de procedencia (OR= 0.32; IC 95%= 0.15-0.70; p= 0.003), escolaridad nivel medio (OR= 2.97; IC 95%=1.09-8.05; p= 0.03) y antecedente de óbitos (OR =2.07; IC 95%=1.18-4.28 p =0.05). **CONCLUSIONES:** En pacientes con el SAAF definitivo se asocia la trombosis venosa, en SAAF probable e incierto se asocian edad menor de 40 años, nivel medio de educación y el antecedente de óbitos.

Palabras Clave: Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, factores de riesgo, abortos recurrentes.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
2.1. General	3
2.2. Especifico	3
3. MARCO TEÓRICO	5
3.1 Antecedentes	5
3.2 Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	10
3.3 Complicaciones obstétricas	11
3.4 Clasificación	13
3.5 Fisiopatogenia	14
3.6 Cuadro clínico	17
3.7 Diagnóstico	18
3.8 Tratamiento	21
3.9 Contextualización	25
4. POBLACION Y MÉTODOS	27
4.1 Tipo y diseño de investigación	27
4.2 Unidad de análisis	27
4.3 Población y muestra	27
4.3.1 Universo	27
4.3.2 Población	27
4.3.3 Muestra	28
4.2 Selección de los sujetos a estudio	28
4.4.1 Criterios de inclusión	28
4.4.2 Criterios de exclusión	29
4.5 Medición de variables	29
4.5.1 Macro variables	29
4.6 Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos	33
4.6.1 Técnica de recolección de datos	33
4.6.2 Procesos	33
4.6.3 Instrumento de medición	33
4.7 Procesamiento de datos	34
4.7.5 Análisis de datos	37
4.8 Limites de la investigación	38

4.9 Aspectos éticos de la investigación	39
5. RESULTADOS	41
6. DISCUSIÓN	47
7. CONCLUSIONES	53
8 RECOMENDACIONES	55
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es una enfermedad autoinmune que tiene una etiología multifactorial, estando implicados factores ambientales y genéticos. Este síndrome se relaciona con los abortos recurrentes, muertes fetales, abrupción de placenta, retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y preeclampsia. Se ha descrito que para el diagnóstico del SAAF se requiere tanto de evidencia clínica como de la presencia confirmada de anticuerpos antifosfolípidos en ensayos repetidos.¹

La prevalencia del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) en personas saludables ha sido reportada en un 5% a nivel mundial.² A la vez, existe una relación directa del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con los abortos recurrentes, ya que este causa de un 3 a 15% de los abortos recurrentes³; su incidencia de todas las trombofilias es de un 3,5% a 6%.²

En las más recientes directrices, se les aconsejó a los investigadores clasificar a los pacientes con SAAF en categorías de acuerdo con la positividad de una o más pruebas de anticuerpos antifosfolípidos,⁴ ya que se reconoce que los pacientes con resultados positivos de más de una prueba, y en particular con resultados positivos de todas las pruebas, son aquellos en los que la asociación de eventos clínicos y la recurrencia de acontecimientos adversos es más alta.⁴ Los criterios de clasificación de Sapporo y Sídney consideran titulaciones de anticuerpos moderadas o altas, pero no bajas o bien negativas; sin embargo es importante no subestimar el diagnóstico del SAAF en pacientes con complicaciones obstétricas y titulaciones bajas o negativas, ya que una intervención puede mejorar los resultados perinatales implicados.

Por ello, el abordaje más correcto de la prevención de esta patología requiere una valorización conjunta de los factores de riesgo asociados a la positividad de las pruebas, siendo la triple positividad de las pruebas de anticuerpos antifosfolípidos SAAF definitivo, doble positividad probable y una sola prueba positiva incierto, para lo cual se han clasificado en:

a. Demográficos: Edad, lugar de procedencia, escolaridad.

- b. Clínicos: Abortos, óbitos, trombosis venosa, trombosis arterial, patologías asociadas y antecedentes familiares

En virtud a que el SAAF es un problema que no se identifica tempranamente, ocasiona una gran gama de patologías maternas y fetales, las cuales van desde abortos recurrentes hasta provocar muertes maternas (en razón a los problemas tromboembólicos) pérdidas gestacionales en un 50% de los casos, óbitos fetales hasta en un 80%, cuadros de preeclampsia asociados en un 50%, así como restricción del crecimiento uterino en un 30%.⁵

Mediante este estudio se describen los factores de riesgo asociados con el SAAF en pacientes con aborto recurrente atendidas en la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital General “Dr. Juan José Arévalo Bermejo”, de enero del año 2014 a julio del año 2016. Su diseño fue analítico transversal retrospectivo; se realizó la revisión de 211 expedientes médicos, calculándose OR para determinar el grado de asociación entre las variables, del mismo modo se emplearon como indicadores de precisión el intervalo de confianza y valor p para mostrar la dirección y precisión de los factores de riesgo.

2. OBJETIVOS

2.1. General

Determinar los factores de riesgo asociados con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) en pacientes con aborto recurrente en la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- del mes de enero del año 2014 a julio de 2016.

2.2. Especifico

2.2.1. Identificar los factores de riesgo demográficos en pacientes con diagnóstico de SAAF definitivo, probable e incierto.

2.2.2. Describir los factores de riesgo clínico de las pacientes con el diagnóstico de SAAF definitivo, probable e incierto.

2.2.3. Estimar la prevalencia del SAAF definitivo, probable e incierto, en las pacientes con abortos recurrentes atendidas en la clínica de Alto Riesgo Obstétrico.

2.2.4. Calcular la asociación entre los factores de riesgo clínicos y demográficos de las pacientes con diagnóstico de SAAF definitivo, probable e incierto.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Antecedentes

La asociación entre anticuerpos antifosfolípidos con pérdidas fetales ha sido objeto de estudio desde 1970.² La mayoría de información de las causas de aborto en el segundo y tercer trimestre tienen en común ciertas manifestaciones clínicas, como pérdidas fetales y trombosis venosa o arterial, anemia hemolítica, trombocitopenia y úlceras en las piernas, asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.⁷

Fue Hughes en 1985, quien descubre la asociación de la triada de trombosis, trombocitopenia y pérdidas fetales recurrentes asociado a la presencia de anticuerpos anticardiolipina y a otros fosfolípidos.⁸

- En 1989:

Se realizó un estudio retrospectivo del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con anticuerpos anticardiolipina elevados, realizado en el Departamento de Obstetricia, unidad de reumatología del Hospital Hammersmith; en el estudio participaron 20 pacientes, observándose que 12 pacientes habían presentado con anterioridad las siguientes características clínicas : Trombosis (tanto venosa como arterial), pérdidas fetales , y trombocitopenia siendo la presencia de estas un factor de riesgo predictivo para presentar SAAF.⁹

- En 1992:

Mediante un estudio prospectivo realizado en Utah, de los anticuerpos antifosfolípidos y la pérdida recurrente del embarazo en 79 pacientes, se encontró durante el seguimiento de las participantes la presencia de diabetes gestacional, las hemorragias leves o graves, trombocitopenia (menos de 100000 plaquetas por ml), preeclampsia y retardo en el crecimiento intrauterino; se concluye que hubo una tendencia a un mejor resultado con el tratamiento que incluyó aspirina y heparina.¹⁰

- En 1998:
Un estudio de hipercoaguabilidad y tratamiento realizado en la Universidad Católica de Chile, en 500 estudiantes el 50% de las causas de trombofilia pueden ser explicadas por deficiencias y defectos familiares como: Resistencia a la proteína C activada 20-40 %, anormalidades de la fibrinólisis 10-15 %, deficiencia de proteína c 2-5 %, deficiencia de proteína s 2-5 %, deficiencia de antitrombina III 2-4 % y anticuerpos antifosfolípidos 2-3 %, sugiriendo que el riesgo de trombosis en individuos portadores de alguna de las deficiencias anteriores es menor si no tienen historia familiar de trombofilias.¹¹
- En 2002:
Se efectuó una revisión retrospectiva en España, de los pacientes diagnosticados de SAAF primario en un servicio de medicina interna, entre enero de 1996 y diciembre de 2000, a través del cual se identificaron 17 pacientes con SAAF primario. Se estudiaron en el momento del diagnóstico las características epidemiológicas y clínicas encontrándose que las formas de presentación más frecuentes fueron: Trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores en 6 casos (35%) con tromboembolismo pulmonar en uno de ellos, TVP de miembros superiores en 1 caso (6%), abortos de repetición en 2 casos (12%), síndrome de Budd-Chiari en 1 caso (6%); arribando a la conclusión que la anticoagulación oral a largo plazo es un tratamiento eficaz y seguro para prevenir la recurrencia de trombosis en los pacientes con SAAF primario.¹²
- En 2005:
De conformidad con la Guía de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología, en una revisión de estudios de cohorte y casos control para factores de riesgo para preeclampsia, se encontró que en pacientes con SAAF el riesgo relativo (RR) de preeclampsia en portadoras de anticuerpos antifosfolípidos es de 6.12 (I² 81.5%, IC%95 0.35-108.35).¹³
Otros factores de riesgo en la población general a considerar son diabetes preexistente (RR 3,56 IC 95% 2.54-4.99 OR: 5.58), embarazos múltiples (RR

2,93 IC 95% 2.04-4.21 OR: 4.17), nuliparidad (RR 2,91 IC 95% 1.28-6.61 OR: 3.10), presión arterial diastólica elevada (≥ 80 mmHg) al inicio del embarazo (RR 1,38 IC 95%1.01-1.87 OR:0.7), IMC elevado antes del embarazo (RR 2,47 IC 95% 1.33-3.67 OR :1.8) y edad materna ≥ 35 años (RR: 0.64; intervalo de confianza del 95% 0.033 a 13.33 OR: 2.5).¹³

Concluyendo en la misma, que estos factores y la base de pruebas subyacente se pueden utilizar para evaluar el riesgo, así como detectar preeclampsia y el resto del embarazo pueda ser planificado.¹³

- En 2009:

Se practicó un estudio prospectivo en Japón de 1155 pacientes, en el que se buscó predecir el riesgo de anticuerpos antifosfolípidos asociados a resultados adversos en el embarazo, en el cual se encontró que dicho se asocia con el desarrollo de la hipertensión (p 0.035, RR 0.47 IC 95% 0.23-0.99); preeclamsia (p 0.015, RR 4.1, IC 95%1.4-11.7) y parto prematuro(P 0.0008, RR 2.0, IC 95% 1.3-3.1) , bajo peso al nacer (P 0.013, RR 1.7,IC 95%1.1-2.9) , abortos (p 0.019, RR 5.5, IC 95% 1.5-20.7). Concluyendo que las mediciones de anticuerpos antifosfolipidos durante el embarazo temprano pueden ser útiles en la predicción de resultados adversos del embarazo.¹⁴

En este mismo año, se realizó un estudio descriptivo observacional en Guatemala, donde se buscaba describir la evolución materna y neonatal en embarazadas con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), con respecto a los tratamientos recibidos, se revisaron 40 expedientes médicos en la unidad de alto riesgo del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, donde se encontró que el 75% corresponde a mujeres entre 20 a 34 años, casadas (83%), con estudios a nivel de diversificado (58%), trabajadoras (53%), multíparas (90%), con antecedentes como abortos previos (75%), óbitos previos (13%), hipertensión o pre eclampsia (10%) asociándose estas características a la presencia de SAAF.¹⁵

De dicho estudio se concluyó, que el tratamiento utilizado con antiagregantes plaquetarios asociado a heparinas de bajo peso molecular, es un buen método para evitar las complicaciones perinatales en pacientes con el SAAF. También se observó un incremento en la cantidad de pacientes con cuadros de hipertensión, pérdidas recurrentes y problemas tromboembólicos, que al investigarlos se les asoció con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en un 30%.¹⁵

En la mujer con el SAAF la hipertensión (HTA) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) durante el embarazo se relacionan con diversas complicaciones materno-fetales, tales como muerte materna y pérdidas de la gestación, por lo que se sugiere evitar el embarazo en las mujeres con SAAF secundario con historia de trombosis en los últimos 6 meses, HAP, HTA descontrolada, historia de HELLP o preeclampsia grave.¹⁵

- En 2010:

Se realizó en Italia, un estudio de cohorte, con 160 pacientes donde se buscaba describir las características y la evolución clínica de SAAF en pacientes de alto riesgo que son positivas para las tres pruebas recomendadas que detectan la presencia de antifosfolípidos. Se encontró que la edad media de diagnóstico fue de 40 años (con una desviación estándar 13 años), predominó el sexo femenino con una proporción de 1:3,5 con respecto al masculino (en el SAAF primario) y 1:7 para el secundario, asociado a lupus eritematoso sistémico. Las características demográficas y clínicas al momento del diagnóstico fueron edad mayor a 35 años, tromboembolismo venoso (76 casos; 47,5%), tromboembolismo arterial (69 casos; 43,1%) la morbilidad del embarazo (11 casos; 9,7%).¹

- En 2011:

Se llevó a cabo en Canadá, una revisión sistemática de casos y controles publicados de cohortes y estudios transversales de la asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y complicaciones de la placenta se efectuó una revisión de 7 estudios con 1324 participantes encontrándose que la

positividad del anticoagulante lúpico se asocia con preeclampsia (OR 2.34 ; 95 % CI 1,18-4,64) , retraso del crecimiento intrauterino (OR 4.65 IC 95%: 1,29 a 16,71) y la pérdida fetal tardía (OR 4,73 ; IC del 95%: 1,08 a 20,81) concluyendo que los anticuerpos antifosfolípidos parecen estar asociados a pérdidas fetales.¹⁶

En ese mismo año, se practicó en Perú, un estudio descriptivo transversal, el cual fue llevado a cabo en el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) y en el Hospital Nacional Dos de Mayo, durante el período de enero a noviembre de 2010; participaron 100 pacientes con diagnóstico de colagenopatía como el lupus eritematoso y 50 sujetos sanos.¹⁷

En dicho estudio se formalizó el hallazgo de 17% de anticuerpos antifosfolípidos demostrando que estos son frecuentes en estas enfermedades; a medida que la población envejece es más susceptible a presentar enfermedades neoplásicas y autoinmunes, como las conectivopatías. Las conectivopatías presentan diferentes alteraciones hematológicas; una de ellas es la presencia de trombosis, ya sea venosa y/o arterial.¹⁷

- En 2015:

En España, se realizó un estudio observacional, que valoró la seguridad de heparina de bajo peso molecular administrada para la profilaxis o el tratamiento de complicaciones tromboembólicas durante el embarazo, donde se revisaron 127 historias clínicas de pacientes, el 72.5% habían tenido al menos un embarazo previo representando un total de 198 embarazos. De estos únicamente 40,4% nacieron vivos, 40,9% fueron abortos espontáneos y 8,6% fueron óbitos fetales, siendo los 10,1% restantes abortos terapéuticos o embarazos ectópicos.¹⁸

Las características demográficas que presentaron las pacientes antes referidas son: Edad 44 años (6%), fumadora 2%, antecedentes de trombofilias 9%, embarazos previos 5%, multíparas 7%, hipertensión arterial 9%. En el estudio el porcentaje de pacientes con síndrome antifosfolipídico

ascendió al 60,7% de las pacientes, observándose la relación de estas características con la presencia de trombofilias.¹⁸

3.2 Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

El SAAF es una enfermedad del sistema inmune (trombofilia), en la cual existen anticuerpos con aparente especificidad por fosfolípidos con carga eléctrica negativa. Se caracteriza por la asociación de fenómenos trombóticos recurrentes en vasos de cualquier calibre, ya sean arteriales o venosos, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia, con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, inhibidor lúpico y/o anticuerpos anticardiolipinas.¹

Su incidencia de todas las trombofilias es de un 3,5% a 6%¹ Y en un 15% a 20% de todos los casos de trombosis venosa profunda se encuentran presentes los anticuerpos antifosfolípidos.⁷ Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales, siendo en las primeras la trombosis venosa profunda de miembros inferiores la localización más frecuente.⁸

El SAAF ocurre con frecuencia en pacientes con enfermedad autoinmune de base, generalmente lupus eritematoso sistémico⁹; el síndrome sin patología subyacente llamado primario, representa más de la mitad de las pacientes obstétricas con dicho síndrome. Se considera que solamente un 2% de la población obstétrica tiene el SAAF.¹⁰

La mayoría de las mujeres con el SAAF primario no progresan a un lupus eritematoso sistémico y pueden presentar períodos de remisión clínica y en resultados de laboratorio, con escaso riesgo de manifestaciones trombóticas. Sin embargo, el embarazo impone un stress especial siendo difícil que una paciente con el SAAF llegue a término con un parto normal si ésta no es tratada.⁹ Si bien hasta un 40% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico obtiene un resultado positivo en la prueba de autoanticuerpos antifosfolípidos, sólo la mitad desarrolla trombosis o tiene abortos espontáneos.¹⁹

El SAAF afecta cinco veces más a mujeres que a hombres. Se lo suele diagnosticar entre los 30 y 40 años de edad. Este síndrome se asocia

principalmente a mujeres jóvenes de edad fértil, raramente se presenta en niños y solo 12 % de los pacientes superan los 50 años. Con referencia a lo anterior, en un estudio de cohorte, la edad media de diagnóstico fue de 34 años (con una desviación estándar de 13 años), predominó el sexo femenino con una proporción de 1:3,5 con respecto al masculino (en el SAAF primario) y 1:7 para el secundario, asociado a lupus eritematoso sistémico.²

En cuanto a su transmisión genética se considera que un 10% de los casos de SAAF se encuentra asociado a factores hereditarios ya que varios autores apuntan hacia polimorfismos del gen de la beta 2 glicoproteína I o de determinados alelos de antígeno leucocitario humano clase II.²⁰

3.3 Complicaciones obstétricas

Respecto a las manifestaciones obstétricas, se considera que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se encuentra asociado en un 5-20% con las pérdidas gestacionales. Así como la presencia de patologías asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en el embarazo, siendo el primer lugar el lupus eritematoso sistémico con un 40-50% y preeclampsia grave en un 11-17%.²¹

Los anticuerpos antifosfolípidos son anticuerpos dirigidos contra un complejo de fosfolípidos unidos a una proteína plasmática, la beta 2 glicoproteína 1, estos establecen uniones con complejos proteína-fosfolípidos, lo que induce activación celular.²¹ Los anticuerpos antifosfolípidos son detectados en pruebas de detección de anticoagulante tipo lupus o en las pruebas de detección de los anticuerpos anticardiolipina.

Se ha comprobado que en el embarazo existe un estado de hipercoagulabilidad, por lo que se ha incluido en el grupo de las llamadas trombofilias adquiridas. En la tendencia trombótica del embarazo intervienen decisivamente elementos esenciales del mecanismo hemostático, el sistema de la coagulación, las plaquetas y el mecanismo fibrinolítico.

Durante la gestación, se ha observado un aumento progresivo del fibrinógeno y los factores VII, VIII, IX y von Willebrand, complejos solubles de fibrina,

complejos trombina-antitrombina y fragmentos 1 + 2 de la protrombina. También se ha encontrado disminución de la proteína C y de la proteína S, así como un aumento de la agregación plaquetaria, reducción de la capacidad de respuesta a la estimulación por la prostaciclina.²²

Según varios estudios los mecanismos por los cuales estos anticuerpos antifosfolípidos inducen trombosis y pérdidas fetales sucede cuando estos anticuerpos se unen a fosfolípidos del trofoblasto, impidiendo la implantación endometrial y la acción trombogénica de los anticuerpos antifosfolípidos, cuando ya se ha establecido la placenta, la cual es la responsable de la trombosis e infartos placentarios que ocasionan pérdidas fetales.²²

Actualmente se utiliza una clasificación de las pérdidas del embarazo utilizando el periodo de gestación. Si se cuenta desde el primer día del último periodo menstrual, el periodo preembrionario abarca cinco semanas, el embrionario va del inicio de la sexta semana al final de la novena y el fetal del principio de la décima hasta la culminación del embarazo. De acuerdo a esta clasificación la mayor parte de las pérdidas de embarazo ocurren durante los periodos pre o embrionarios, y solamente 1.7% ocurre en el periodo fetal dentro de las 14 a 20 semanas de gestación,²¹ y del 12 a 15% de abortos recurrentes son embrionarios.⁶

Los abortos tempranos (menores de 10 semanas de gestación) recurrente constituye una de las principales manifestaciones asociadas a SAAF.²¹ Se estima que el SAAF puede ser causa en 3 a 15% de abortos recurrentes.⁶ Es interesante aclarar que el SAAF es causa de pérdidas tempranas recurrentes (3 ó más), pero no de pérdidas tempranas esporádicas que ocurren en la población normal, y que normalmente se deben a causas genéticas.⁸

Existen estudios que indican que una mujer con pruebas positivas a anticoagulante lúpico o bien niveles moderadamente elevados de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM (Inmunoglobulina G o Inmunoglobulina M), posee un riesgo de 20% de abortos recurrentes, o bien pérdidas fetales recurrentes; si el isotipo IgG es el que se encuentra elevado la probabilidad de aborto espontáneo en el primer embarazo es de 30%, incrementándose el riesgo hasta 70% si existe antecedente de al menos dos abortos espontáneos.^{20,21}

Pueden ser aceptados como un solo criterio clínico para SAAF cuando una paciente con prueba positiva a anticoagulante lúpico o niveles moderadamente elevados de anticuerpos anticardiolipina ha sufrido: ⁶

- a) Una o más muertes fetales inexplicables de menos de 10 semanas de gestación, con fetos morfológicamente normales, documentado por ultrasonografía o bien exanimación directa del feto.²¹
- b) Pérdida de uno o más neonatos morfológicamente normales debido a complicaciones de prematuridad después de la interrupción del embarazo por preeclampsia severa o evidencia de insuficiencia severa placentaria.²¹
- c) Tres o más pérdidas consecutivas pre-embrionaria o embrionaria con causas anatómicas, genéticas y hormonales que excluyen la pérdida del embarazo.²¹

Realmente, los síntomas que se han descrito asociadas al SAAF pueden afectar a prácticamente todos los órganos y sistemas. Estas manifestaciones que últimamente han suscitado más interés no sólo por la incapacidad que puede llegar a producir, sino también por la potencial mejoría que se puede alcanzar con el tratamiento.

Esto es de gran importancia, pues existe una relación directa de este síndrome con la morbilidad y la mortalidad maternas, con la población joven en general, cuando se presenta, además de poseer gran trascendencia su detección temprana para otras especialidades, como medicina interna, cardiología, reumatología, nefrología.

3.4 Clasificación

4.4.1 Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario (SAAF): El 50% de las pacientes obstétricas. La mayoría no progresaran a un lupus eritematoso sistémico y pueden presentar periodos de remisión y con escaso riesgo de manifestaciones trombóticas éste no se asocia a otro proceso inmune.

4.4.2 Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario a lupus eritematoso sistémico: La relación es tan estrecha que algunos estudios han encontrado que hasta un tercio de los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen SAAF.

4.4.3 Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado a enfermedad semejante a lupus eritematoso sistémico: Abarca aquellos pacientes con cuadro sugerente de lupus eritematoso sistémico, pero que no reúnen cuatro de los criterios del Colegio Americano de Reumatología para ser clasificado como tal.⁶ (Ver tabla 3.1)

3.5 Fisiopatogenia

Los anticuerpos antifosfolípidos afectan la cascada de la coagulación y la inflamación. En un proceso mediado por la beta 2 glicoproteína I, los anticuerpos antifosfolípidos se unen a las plaquetas y a las células endoteliales, las activan e inducen un estado pro coagulante.

La unión de los anticuerpos también estimula el complemento, produce reclutamiento de otras células inflamatorias, activación del factor tisular, daño endotelial y, finalmente, trombosis.

Estas últimas desempeñan un rol importante en la mayoría de las manifestaciones clínicas del SAAF. Al respecto, han sido propuestas múltiples teorías relacionadas con la aparición de este epifenómeno, tales como:

- a) Activación de células endoteliales: anticuerpos antifosfolípidos reconocen, y activan las células endoteliales cultivadas. En las pacientes con SAAF y trombosis arterial hay un aumento en los valores plasmáticos de endotelina 1, que podría desempeñar un papel en la modulación del tono vascular y la oclusión arterial trombótica. Algunos anticuerpos antifosfolípidos que reconocen la anexina V inducen apoptosis en las células endoteliales.²⁰
- b) Daño oxidativo del endotelio vascular: Se ha demostrado que las cardiolipinas oxidadas son epítomos para muchas anticardiolipinas y que

tanto la beta 2 glicoproteína I como las lipoproteína de baja densidad comparten epítomos reconocidos por antifosfolípidos monoclonales. Por otra parte, se ha observado que títulos altos de anticardiolipinas son un factor de riesgo independiente para el engrosamiento de la íntima media.²⁰

- c) Modulación de la coagulación: los anticuerpos antifosfolípidos inhiben reacciones en la cascada de la coagulación catalizadas por fosfolípidos cargados negativamente. Interfieren en la activación del factor X, la conversión de protrombina en trombina, la activación de la proteína C y la activación del factor Va, por lo que inducen un estado protrombótico.¹⁷

Muchos pacientes desarrollan un evento trombótico “discreto” en ciertos sitios de su organismo, lo cual sugiere que puede existir un factor desencadenante o de riesgo adicional para el desarrollo de la trombosis. Las infecciones, los daños endoteliales locales y el embarazo son posibles candidatos.²³

En estudios in vitro y animales se ha mostrado que los anticuerpos antifosfolípidos pueden unirse directamente a las células del trofoblasto y causar injuria celular y respuesta inflamatoria local, como resultado de la activación de las vías clásicas y alternativa de la coagulación y la función del complemento, de manera que aporta importantes hipótesis en la fisiopatología de los abortos y/o muertes fetales. Lo que es más, esto mostró que el efecto protector de la heparina resulta de su actividad anticomplemento y no solo de su acción sobre la coagulación.

Tabla 3.1

Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico según el Colegio Americano de Reumatología	
Criterio	Definición
1. Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, respetando los pliegues nasolabiales
2. Rash discoide	Zonas eritematosas elevadas con escamas queratóticas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica
3. Fotosensibilidad	Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar, por historia u observada por el médico
4. Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico
5. Artritis	Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas, con inflamación, derrame sinovial o dolor a la palpación
6. Serositis	Pleuritis: historia clínica convincente, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pleural o Pericarditis: documentada por ECG, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pericárdico
7. Nefropatía	Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o > 3+ si no se ha cuantificado, o Cilindruria: de hematíes o hemoglobina, cilindros granulados, tubulares o mixtos
8. Alteración neurológica	Convulsiones o psicosis, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de fármacos que las puedan producir
9. Alteración hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis o Leucopenia < de 4.000/mm ³ en ³ 2 ocasiones o Linfopenia < de 1.500/mm ³ en ³ 2 ocasiones o Trombocitopenia < de 100.000/mm ³ no secundaria a fármacos.
10. Alteración inmunológica	Anti DNA positivo o Anti Sm positivo o Anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en 1) Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM (+) a títulos medios o altos 2) Anticoagulante lúpico (+) o Serología luética falsamente (+) durante al menos 6 meses
11. Anticuerpos antinucleares positivos	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos
Para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico son necesarios cuatro de estos 11 criterios, no necesariamente simultáneos	

Fuente: Colegio Americano de Reumatología comité ad hoc sobre directrices lupus eritematoso sistémico⁹

Los anticuerpos antifosfolípidos parecen ser la causa directa de la disfunción del trofoblasto, tanto como la activación del complemento en la interfase feto-madre, lo cual resulta en un intercambio ineficiente de componentes de la sangre en este binomio, que puede conducir precozmente al aborto, a la preeclampsia, a la restricción del crecimiento intrauterino e, incluso, a la muerte fetal intraútero.²²

Los mecanismos y la fisiopatología de los síntomas clínicos vinculados con el SAAF son extremadamente heterogéneos. Aunque se ha progresado en cuanto a la comprensión de la patogénesis, aún persisten dificultades al identificar a los pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas.¹⁷ Por lo que estos fenómenos son la base para este estudio.

Independientemente del mecanismo patogénico, otros factores juegan un papel determinante en el desarrollo o no de manifestaciones clínicas, ya que se pueden encontrar títulos bajos de anticuerpos anticardiolipina y beta 2 glicoproteína en personas sanas. Un segundo suceso debe ser necesario para que se desarrolle trombosis. Por ejemplo, varios factores protrombóticos, tales como el tabaco la contracepción, la hipertensión, la obesidad y la aterosclerosis, pueden aumentar el riesgo oclusivo vascular en aquellos pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos.²⁴

3.6 Cuadro clínico

4.6.1 Reproductiva: Aborto espontáneo recurrente, muerte fetal en el segundo o inicios del tercer trimestre, en estas mujeres el riesgo de la pérdida fetal es mayor luego de la 10a semana, a diferencia de las pérdidas en la población general, que ocurren durante las primeras 9 semanas de la gestación, restricción del crecimiento fetal y preeclampsia severa de inicio precoz (antes de las 28 semanas) y elevaciones de la alfa fetoproteína en suero materno sin causa aparente en el trimestre medio.²

4.6.2 Vascular: Uno o más episodios de trombosis arterial y/o venosa en cualquier órgano o tejido, confirmada por estudios de imágenes o histopatológicos (a excepción de trombosis venosa superficial).²

4.6.3 Otras: Trombocitopenia, alteraciones de las válvulas cardíacas, livedoreticularis, migraña, úlceras extremidades inferiores, mielopatía, corea e hipertensión pulmonar.⁸

Rigurosos requisitos diagnósticos son necesarios ya que la prevención de malos resultados maternos y perinatales supone una terapia potencialmente riesgosa⁴

3.7 Diagnóstico

Siendo el SAAF una condición clínica compleja, caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes en pacientes con trombosis o morbilidades durante el embarazo. El diagnóstico es basado en la detección de anticuerpos antifosfolípidos, ya que solamente la presencia de trombosis y pérdidas fetales son condiciones clínicas comunes.

En los pacientes en los que se sospecha tener SAAF con evidencia de manifestaciones clínicas como trombosis arterial o venosa, o pérdidas de embarazo, se les debe solicitar la realización simultánea de anticardiolipina, para los isotipos Inmunoglobulina G (IgG) e Inmunoglobulina M (IgM) , prueba de anticoagulante lúpico y anti Beta 2 glicoproteína I.

El diagnóstico de SAAF requiere tanto de evidencia clínica (eventos clínicos documentados tales como trombosis vascular o problemas obstétricos), como de la presencia confirmada de anticuerpos antifosfolípidos en ensayos repetidos. El criterio de clasificación de Sapporo para el SAAF (1998, publicado en 1999), fue reemplazado luego por el criterio de Sydney en 2006.¹

De acuerdo a los criterios de clasificación previamente referidos, un diagnóstico de SAAF requiere una manifestación clínica y una prueba de laboratorio.²⁰ (Ver cuadro 3.2)

En las más recientes directrices, se les aconsejó a los investigadores clasificar a los pacientes con SAAF en categorías de acuerdo con la positividad de 1 o más pruebas de anticuerpos antifosfolípidos (aPL).

Tabla 3.2
Requisitos diagnósticos para SAAF

<p>Requisitos clínicos mayores (Sapporo)</p> <p>A.1. Trombosis vascular Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano.</p> <p>A.2. Morbilidad gestacional</p> <p>A.2.1. Una o más muertes fetales inexplicadas de fetos morfológicamente normales en la semana 10 o posterior de gestación.</p> <p>A.2.2. Uno o más nacimientos prematuros de neonatos normales en la semana 34 de gestación o anterior debidos a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placental grave.</p> <p>A.2.3. Tres o más abortos consecutivos espontáneos inexplicados antes de la semana 10 de gestación. Se excluyen anomalías anatómicas u hormonales maternas, o bien cromosómicas tanto maternas como paternas.</p> <p>Requisitos clínicos menores (Tours)</p> <p>A.3. Dos pérdidas fetales espontáneas consecutivas antes de la semana gestacional 10. Accidente isquémico transitorio. Trombocitopenia. Anemia hemolítica autoinmune. Corea. Mielopatía transversa. Anomalías valvulares no reumáticas (por engrosamiento o vegetaciones). Livedo. Úlceras en pierna. Hemorragia adrenal bilateral. Historia familiar de LES o SAF.</p>
<p>B. Requisitos analíticos Mayores (Sapporo)</p> <p>B.1. IgG y/o IgM aCL presentes a títulos medios o altos (> 10 GPL/MPL U/ml) en dos o más ocasiones (separadas por lo menos 6 semanas), determinadas por un método ELISA con β2GPI como cofactor.</p> <p>B.2. AL presente por lo menos en dos o más ocasiones (separadas por lo menos 6 semanas) determinado según las normas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis.</p> <p>Requisitos analíticos menores (Tours)</p> <p>B.3. Presencia de aβ2GPI. Presencia de IgA aCL. Anticuerpos antimitocondriales (M5).</p>
<p>SAAF «cierto» (Sapporo): ≥ 1 requisito clínico mayor (A.1 y/o A.2.) + ≥ 1 analítico mayor (B.1 y/o B.2)</p> <p>SAAF «probable» (Tours): ≥ 1 requisito clínico mayor (A.1 y/o A.2) + ≥ 1 requisito analítico menor (B.3) ≥ 2 requisitos clínicos menores (A.3) + ≥ 1 requisito analítico mayor (B.1 y/o B.2.)</p> <p>SAAF «posible» (Tours): ≥ 1 requisito clínico menor (A.3) + ≥ 1 requisito analítico mayor (B.1 y/o B.2.)</p>
<p>SAAF: síndrome antifosfolípido; LES: lupus eritematosos sistémico; ACV: accidente cerebrovascular; aFL: anticuerpos antifosfolípido; aCL: anticuerpos anticardiolipina; β2GPI: β2-glucoproteína I; AL: anticoagulante lúpico; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; TVRD: tiempo de veneno de víbora Russell diluido; TPD: tiempo de protrombina diluido; aPT: anticuerpos antiprotrombina; LDL: lipoproteínas de baja densidad. Sapporo: VIII Simposio Internacional sobre aFL; Tours: IX Simposio Internacional sobre aFL</p>

Fuente: Actualización de síndrome antifosfolípido.²⁰

Esto implica que las 3 pruebas son realizadas y los datos se confirman después de 12 semanas ⁴ (ver cuadro 3.3), ya que con anterioridad una sola prueba positiva confirmada tras su repetición permitía el diagnóstico de SAAF, según estudios recientes la sola positividad de una prueba no está asociada con la presencia de trombosis o manifestaciones clínicas de SAAF.⁴

Ahora se reconoce por muchos grupos que los pacientes con resultados positivos de más de 1 prueba, y en particular aquellos con resultados positivos de todas las pruebas de anticuerpo aPL (denominado triple de positividad), son aquellos en los que la asociación de eventos clínicos (es decir, trombosis vascular y la morbilidad embarazo) y la recurrencia de los acontecimientos es la más alta.⁴

3.8 Tratamiento

Durante el planeamiento del embarazo, se recomienda realizar perfil de antifosfolípidos y consejo preconcepcional sobre los riesgos de complicaciones del embarazo. El ultrasonido doppler a partir del segundo trimestre de la gestación puede ser útil como predictor de preeclampsia e insuficiencia placentaria en pacientes con SAAF primario o secundario a lupus eritematoso sistémico.

En la mujer embarazada con SAAF, es útil realizar ultrasonido doppler de arteria uterina y umbilical a partir del segundo trimestre y mensual como predictor de preeclampsia e insuficiencia placentaria. [GR C] En las mujeres embarazadas con SAAF se sugiere realizar visitas prenatales cada 2 semanas hasta la mitad de la gestación y luego semanalmente para detección temprana de proteinuria, trombocitopenia, control de la presión arterial y ultrasonido obstétrico y flujometría.²⁵

TABLA 3.3 El diagnóstico de síndrome antifosfolípidos

Síndrome antifosfolípidos obstétrico y/o trombótico definido
<p>Pacientes triple-positivos (anticoagulante lúpico [ACL] positivo, inmunoglobulina IgG, o IgM anticuerpos anticardiolipina > 99 percentil , y de IgG o IgM anticuerpos anti-β2-glicoproteína I [anti-β2GPI] > 99 percentil , mismo isotipo) y trombosis venosa / arterial probada y / o pérdida del embarazo (como se define por el Consenso Internacional 2006). <i>Observaciones:</i> Se trata de un grupo de pacientes de alto riesgo con una tasa elevada de recurrencia de trombosis y pérdidas en el embarazo a pesar del tratamiento anticoagulante apropiado. Edad joven (menos de 50 años), tromboembolia venosa no provocada (TEV), morbilidad en el embarazo (incluyendo muerte fetal, eclampsia/ preeclampsia severa o insuficiencia placentaria), isotipo IgG, título elevados de aCL y anti-β2GPI, y una prueba de ACL todo ello refuerza el diagnóstico de APS definida. Pruebas adicionales refuerzan el diagnóstico de APS definido incluyendo anti-anticuerpos de dominio I (detectado mediante un ensayo quimioluminiscente).</p>
Síndrome antifosfolípidos obstétrico y/o trombótico posible/ probable
<p>Estos son por lo general los pacientes de bajo riesgo con doble positividad (en su mayoría ACL negativo pero con aCL IgG o IgM > 99 percentil , anti-β2GPI IgG o IgM > 99 percentil, mismo isotipo) y trombosis venosa / arterial comprobada y / o pérdida del embarazo.</p> <p><i>Observaciones:</i> En este contexto, posiblemente relevante el anti-β2GPI están involucrados en títulos que son suficientes para inducir la actividad de ACL en el plasma. La importancia clínica de menores cantidades de anticuerpos aún no está clara; Sin embargo, esta observación de laboratorio puede ser relevante en la morbilidad en el embarazo, donde se encuentran con frecuencia títulos más bajos de anticuerpos. El tratamiento en estos pacientes deben considerarse sobre todo el cuadro clínico en lugar de la presencia de anticuerpos.</p>
Síndrome antifosfolípidos obstétrico y/o trombótico incierto
<p>Pacientes con un resultado positivo para ACL , aCL, o anti-β 2GPI (clasificación categorías IIa, IIb y IIc) y probada trombosis arterial /venosa y/o perdidas en el embarazo.</p> <p><i>Observaciones:</i> La edad avanzada (> 60 años), ACL débil, títulos bajos de aCL o anti-β2 GPI, Isotipo IgM, así como la presencia de otros factores de riesgo posibles para trombosis venosa / arterial, son todas las observaciones que apoyan la exclusión de este grupo de APS definitivo, e incluso probable. Los autoanticuerpos diferentes de patógenos anti-β2GPI parece ser el principal involucrado en estos pacientes. En un artículo reciente, aCL positivo solo, se encuentra a menudo en la pérdida del embarazo pero no en pacientes con eventos tromboembólicos. La explicación de por qué los títulos bajos de anticuerpos pueden ser clínicamente relevante en pacientes con pérdidas fetales en APS sigue siendo poco clara. Una posible explicación es que el mecanismo patogénico implicado en la lesión placentaria puede ser diferente de la implicada en la trombosis. La pérdida del embarazo y tromboembolismo debe considerarse como entidades separadas en pacientes con APS. Se requiere otros estudios cohortes de estos pacientes con un solo resultado positivo. El tratamiento de estos pacientes debe ser impulsada por eventos clínico en lugar de por la presencia de una sola prueba positiva.</p>

Fuente: Diagnostico y tratamiento del síndrome antifosfolípidos⁴

La primera consideración en los pacientes que presentan anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos y que no han desarrollado trombosis, será evitar o controlar factores de riesgo tromboticos tales como: Tabaquismo, sedentarismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad.

Ante la presencia de anticuerpos anticardiolipina persistentemente positivos, particularmente isotipo IgG en títulos altos, se recomienda modificar factores de riesgo tromboticos e iniciar aspirina. En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos sin trombosis se recomienda administrar aspirina en dosis de 75-150mg/día.

Ante el embarazo (estado de hipercoagulabilidad) y presencia de anticuerpos antifosfolípidos en mujeres asintomáticas, está indicado administrar aspirina en dosis de 75-150mg/día.⁹ No es necesario el uso de anticoagulantes, mientras no exista historia personal previa de tromboembolismo pérdidas fetales. El uso de heparina de bajo peso molecular y dosis bajas de aspirina demostró una proporción de nacidos vivos de 72.5% versus inmunoglobulinas con 39.5% en el tratamiento de aborto recurrente en mujeres con SAAF. Algunos estudios muestran que el uso combinado de heparina y aspirina puede reducir la pérdida de embarazos en un 54%.²⁰

De acuerdo con un meta- análisis, la combinación de heparina y aspirina es superior a la aspirina sola para lograr reducir las pérdidas durante el embarazo. Aunque faltan ensayos clínicos específicos, las mujeres con antecedentes de trombosis vascular solo o asociado con morbilidad en el embarazo generalmente se tratan con dosis de heparina terapéutica generalmente en asociación con aspirina al intentar prevenir la trombosis y morbilidades en el embarazo.⁴

En el 2012, compararon resultados perinatales de pacientes con diagnóstico confirmado de SAAF, por los criterios de Sapporo, y pacientes con antecedentes obstétricos y con titulaciones bajas de anticuerpos antifosfolípidos, encontrando que los resultados perinatales eran similares en ambos grupos, y más relevante aún, identificaron una disminución

significativa de los resultados perinatales adversos en ambos grupos cuando se implementaba un manejo estandarizado de heparina de bajo peso molecular y ácido acetil salicílico.²⁶

El 15% de las pacientes con historia de pérdida gestacional recurrente, embriónicas y preembriónicas, tienen anticuerpos antifosfolípidos positivos persistentes, y de no recibir tratamiento hasta un 90% tendrá nuevamente pérdida del embarazo²⁶

Los protocolos descritos anteriormente fallan en aproximadamente 20 % a 30% de las mujeres embarazadas con SAAF, y tratamientos adicionales, incluyendo inmunoglobulinas intravenosas, dosis bajas de prednisolona o procedimientos de aféresis como intercambio de plasma y la inmunoabsorción has sido descritas.⁴

La primera terapia utilizada fueron los corticoides más aspirina en bajas dosis. En pacientes obstétricas, el uso de aspirina ha resultado beneficioso en la prevención de la preclampsia, el nacimiento pretérmino, el retraso en el crecimiento intrauterino y la muerte perinatal. La heparina es la droga de elección para prevenir las complicaciones tromboembólicas en pacientes con riesgos conocidos (por ejemplo reemplazo valvular cardíaco). Además de inhibir la coagulación, tiene efectos antiinflamatorios como prevenir la adhesión de leucocitos a las células endoteliales e inhibir la cascada del complemento en múltiples sitios.

En el caso de mujeres con trombosis previas es distinto a aquellas con sólo pérdidas fetales. Las primeras normalmente están anticoaguladas en forma oral, y deben suspender esta medicación durante la concepción por las características teratogénicos entre las semanas 6 y 14 de la gestación. Esta debe reanudarse sólo después de completado el período de organogénesis. Las pacientes con anticuerpos antifosfolípidos deben seguir anticoaguladas por lo menos 6 semanas luego del parto, por el riesgo de trombo embolismo.²⁶

En mujeres donde ha fallado la terapéutica con heparina y aspirina, ha tenido algún éxito el uso de inmunoglobulinas endovenosa. Según lo establecido durante la 5ª Conferencia Internacional sobre Hormonas Sexuales, Embarazo y Enfermedades Reumáticas (Florencia, Italia, abril de 2007), la mayoría de los especialistas recomiendan el uso de aspirina en mujeres con antifosfolípidos positivo durante la fertilización in vitro (IVF), mientras que la utilización de heparina se reserva para aquellas con manifestaciones trombóticas previas, sin hallar consenso en cuanto a su uso en forma preconcepcional en aquellas mujeres asintomáticas.²

3.9 Contextualización

HOSPITAL GENERAL DR. JUAN JOSÉ ARÉVALO BERMEJO: Este hospital se encuentra localizado en la entrada nororiental de la Ciudad de Guatemala, por lo tanto, sirve de centro de referencia de otras Unidades Médicas Departamentales del Instituto relacionadas con esa área.

El Hospital cuenta con servicios de Emergencia, tanto para Maternidad como de Enfermedad Común de adultos y niños (medicina y cirugía). También posee servicios de Consulta Externa para diversas especialidades médicas, así como de Medicina Interna, Maternidad, Pediatría y Cirugía; servicios de hospitalización pediátrica y de adultos, divididos según sea el caso. Contando además con servicio médico de Cuidados Intensivos, de adultos, de niños y/o neonatología cuenta con un alto poder de resolución médico quirúrgico.

4. POBLACION Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de investigación

Estudio analítico transversal retrospectivo

4.2 Unidad de análisis

4.2.1 Unidad primaria de muestreo:

Libro de consulta de la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital General Doctor Juan José Arévalo.

4.2.2 Unidad de análisis:

Referencias del instrumento de recolección de datos creado para el efecto.

4.2.3 Unidad de información:

Expedientes clínicos de pacientes embarazadas que asistieron a la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital General Doctor Juan José Arévalo.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Universo

Todas las pacientes embarazadas con diagnóstico de aborto recurrente que asistieron a la Clínica de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital General Doctor Juan José Arévalo Bermejo, desde el año 2014 hasta julio 2016. Se calculó el poder estadístico para determinar la posibilidad de encontrar la asociación entre los factores de riesgo y SAAF.

4.3.2 Población

Se tomaron en consideración todos los expedientes de primeras consultas de las pacientes con diagnóstico de aborto recurrente (2 o más abortos), que asistieron a la clínica de alto riesgo obstétrico del

Hospital General Juan José Arévalo Bermejo desde el año 2014 hasta julio 2016.

Durante el año 2015 se atendieron 1,872 primeras consultas en la clínica de alto riesgo obstétrico, encontrando 207 pacientes con diagnóstico de aborto recurrente, de las cuales 117 presentaban diagnóstico de SAAF.

4.3.3 Muestra

Para el cálculo de la muestra se utilizó el programa de Epidat, con los siguientes datos:

Prevalencia de SAAF en el lugar de estudio: 5.6%

OR de abortos en pacientes con SAAF: 5.5¹⁴

Poder estadístico del 80%

n: 169

Del mismo modo se hizo un ajuste por pérdidas. Por lo tanto, se decidió realizar revisión de expedientes de 2014 a 2016 hasta completar la muestra ajustada por pérdidas (n = 211).

$$n_a = n \times \left(\frac{1}{1-r} \right)$$

r =proporción esperada de pérdidas (0.20)

$$n_a = 169 \times \left(\frac{1}{1-0.20} \right) = 211$$

Además se revisaron 153 expedientes de mujeres con antecedentes de aborto recurrente y sin diagnóstico de SAAF, dando un total de 364 expedientes revisados.

4.2 Selección de los sujetos a estudio

4.4.1 Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes de la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital General Doctor Juan José Arévalo Bermejo.

- Expedientes de pacientes embarazadas con antecedente de 2 o más abortos, que tuvieran o no diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, por criterios clínicos y de laboratorio según la declaración del consenso internacional de la actualización de la clasificación sobre los criterios de SAAF definitivo.
- Expedientes clínicos que se encontraron completos.

4.4.2 Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes que presenten otras patologías asociadas, que no se encuentren incluidos en los criterios de clasificación.

4.5 Medición de variables

4.5.1 Macro variables

Factores de riesgo demográficos: Aspectos o clasificación de sus habitantes, elementos o variables que aumentan las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.

Factores de riesgo clínicos: Manifestaciones de la enfermedad, conjunto de posibles síntomas y señales que se presentan asociados con la enfermedad o el evento estudiado.

Macro Variable	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Criterios de Clasificación
Características demográficas	Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo. ²⁷	Edad anotada en el expediente de cada paciente.	Cualitativa	Nominal	Menor de 40 años, mayor de 40 años
	Lugar de procedencia	Lugar donde la persona ha nacido o tuvo origen su familia o bien, lugar de donde proviene. ²⁷	Central que incluyen zona 2,6,17,18 y los municipios de Palencia, Chinautla, Ayampuc, Chuarrancho y San José del Golfo y Departamental incluyen El Progreso, Zacapa, Cobán, Izabal, Chiquimula, Baja Verapaz, Petén.	Cualitativo	Nominal	Central, Departamental
	Escolaridad	Grado académico que posee una persona en un momento determinado. ²⁷	Grado académico que tenga la paciente anotado en su registro clínico	Cualitativo	Ordinal	Nivel medio o menor, Nivel Universitario
Factores de riesgo clínicos	Número de abortos	Pérdida del producto de la concepción antes de alcanzar la viabilidad extrauterina. ⁷	Número de pérdidas o expulsión del producto antes de las 10 semanas por pacientes anotadas en los registros clínicos.	Cuantitativa	Razón	Número de pérdidas

Factores de riesgo clínicos	Óbito	Muerte fetal "in útero" durante la gestación, a partir de las 20 semanas y hasta el momento del parto. ²⁸	Óbitos fetales después de las 32 semanas gestación de las pacientes que se encuentran anotadas en el registro clínico.	Cualitativo	Nominal	Presentó, No presentó
	Trombosis venosa	Oclusión de una o varias venas. Obstrucción debida a la formación de coágulos en el interior de la propia luz venosa. ²⁸	Pacientes que en su registro clínico presentaron trombosis venosa.	Cualitativa	Nominal	Presenta, No presenta
	Trombosis arterial	Oclusión de una o varias arterias, debido a la formación de coágulos en el interior de la propia luz arterial. ²⁸	Pacientes que en su registro clínico presentaron trombosis arterial.	Cualitativa	Nominal	Presenta, No presenta
	Patologías asociadas	Coexistencia en el mismo paciente de un trastorno o enfermedad no necesariamente relacionado ²⁸	Enfermedades asociadas a SAAF sin ser causa de esta: Lupus eritematoso sistémico, preeclampsia, diabetes mellitus, Otras que incluyen púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, esclerosis sistémica.	Cualitativo	Nominal	Si patologías asociadas, No patologías asociadas.

	Antecedentes familiares	Enfermedades que se han producido con anterioridad y anticipación a otros familiares. ²⁸	Antecedente de SAAF en familiares de primer grado.	Cualitativo	Nominal	Presenta, No presenta
SAAF	SAAF definitivo	El diagnóstico de SAAF que requiere como criterios diagnósticos una o dos manifestaciones clínicas y tres pruebas de laboratorio positivas. ⁴	3 pruebas positivas: anticoagulante lúpico, IgG o IgM anticuerpos anticardiolipina, IgG o IgM anti Beta 2 glicoproteína y trombosis venos/arterial y/o abortos.	Cualitativo	Nominal	Presentó, No presentó
	SAAF probable	El diagnóstico de SAAF que requiere como criterios diagnósticos una o dos manifestaciones clínicas y dos pruebas de laboratorio positivas. ⁴	2 pruebas positivas: anticoagulante lúpico negativo y positividad de IgG o IgM anticuerpos anticardiolipina, IgG o IgM anti Beta 2 glicoproteína y trombosis venos/arterial y/o abortos.	Cualitativo	Nominal	Presentó, No presentó
	SAAF incierto	El diagnóstico de SAAF que requiere como criterios diagnósticos una o dos manifestaciones clínicas y dos pruebas de laboratorio positivas. ⁴	Pacientes con un resultado positivo para ACL , aCL, o anti-β 2GPI y trombosis venos/arterial y/o abortos.	Cualitativa	Nominal	Presentó, No presentó

4.6 Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.6.1 Técnica de recolección de datos

4.6.1.1 Se analizaron expedientes clínicos de las pacientes que presentaron abortos recurrentes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, que asistieron a la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital General Doctor Juan José Arévalo Bermejo. Se llenó el instrumento de recolección de datos creado para el efecto.

4.6.2 Procesos

4.6.2.1 Se solicitó autorización en la unidad de ginecología y obstetricia, así como al Director del Hospital General Doctor Juan José Arévalo Bermejo para la revisión de expedientes clínicos.

4.6.2.2 Se requirió el libro de consultas de la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital General Doctor Juan José Arévalo Bermejo, de donde se tomaron el número de historia clínica de las pacientes que presentaron abortos recurrentes y tengan diagnóstico de SAAF.

Con el listado de números de historia clínica se solicitaron en la unidad de archivo, del Hospital General Doctor Juan José Arévalo Bermejo, los expedientes clínicos de los cuales se tomaron los datos para llenar el instrumento de recolección de datos creado para el efecto.

4.6.3 Instrumento de medición

4.6.3.1 El instrumento de recolección de datos denominado "Determinación de factores de riesgo de pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos", se

dividió en dos secciones: La primera para recolectar los datos de los factores de riesgo demográficos; la segunda recolecta los datos generales para determinar los factores de riesgo clínicos. (Ver anexo 1)

4.6.3.2 Para la construcción del identificador del cuestionario se utilizaron las letras iniciales mayúsculas de los primeros dos nombres y los dos apellidos de las pacientes, en caso de un único nombre o apellido se colocó en lugar de esa inicial el número cero.

4.6.3.3 Para la recolección de los datos se asignaron códigos a las respuestas de las preguntas. Al momento de transcribir la información se digitalizaron solamente los códigos asignados en la precodificación de las variables. (Ver cuadro 5.1)

4.7 Procesamiento de datos

4.7.1 Preparación de la información

4.7.1.1 Se verificó la integridad de la información y se corrigieron los datos inconsistentes.

4.7.1.2 Se revisó que estuviesen completos los datos del instrumento de recolección así como la calidad, consistencia y exactitud.

4.7.2 Almacenamiento electrónico de la información

4.7.2.1 Las variables se consignaron en una base de datos simple, digitando únicamente los códigos asignados en la precodificación tanto la pregunta como sus posibles respuestas. (Ver tabla 5.1)

4.7.2.2 La información recopilada fue trabajada en el programa EpiInfo, se utilizó una base de datos simple en la que se almacenó un valor

por cada campo sobre un mismo registro que en su conjunto permitió la descripción de las unidad de de análisis.

Cuadro 4.1

Listado de variables con códigos asignados para el instrumento de recolección de datos “Factores de riesgo de pacientes con diagnóstico de síndrome anticuerpos antifosfolípidos”

Pregunta	Tipo de variable	Código de respuesta
No. De afiliación	Cuantitativa	---
1- Edad	Cualitativa	1- \geq de 40 años 2- \leq de 40 años
2- Lugar de procedencia	Cualitativa	1- Central 2- Departamental
3- Escolaridad	Cualitativa	1- Nivel medio 2- Nivel universitario
4- Número de abortos	Cuantitativa	---
5- Óbitos	Cualitativa	1- Presentó 2- No presentó
6- Trombosis venosa	Cualitativa	1- Presentó 2- No presentó
7- Patologías asociadas	Cualitativa	1- Si patologías asociadas 2- No patologías asociada
8- Antecedentes familiares	Cualitativa	1- Si presentó 2- No presentó

4.7.2.3 Se definieron los campos los cuales corresponden a las variables que se almacenaron: Edad, lugar de procedencia, escolaridad, número de abortos, óbitos, trombosis venosa, trombosis arterial, patologías asociadas, SAAF definitivo, SAAF probable, SAAF incierto.

Se nombraron las variables en la base de datos, estos nombres asignados a las variables de estudio identificaron los campos dentro de la base de datos los cuales tenían un máximo de 8

caracteres. A la vez, se usaron abreviaturas que guardan cierta relación con la información contenida en cada caso, fueron minúsculas, sin espacios entre los nombres de las variables y no se utilizaron números.

4.7.2.4 Se completó la creación de los campos especificando el tipo de dato al que correspondía cada variable. Se emplearon los campos de tipo lógico y dos campos numéricos. (Ver cuadro 5.2)

Cuadro 4.2

Listado de los campos de la base de datos asociados con las variables del instrumento de recolección de datos “Factores de riesgo de pacientes con diagnóstico de síndrome anticuerpos antifosfolípidos”.

Pregunta	Nombre del campo	Tipo de campo	Formato de campo	Valores permitidos
1	Edad	Lógico	Entero	1 o 2
2	Lugpro	Lógico	Entero	1 o 2
3	Escol	Lógico	Entero	1 o 2
4	Numab	Numérico	Entero	2 a 10
5	Óbitos	Lógico	Entero	1 o 2
6	Tromven	Lógico	Entero	1 o 2
7	Patoasoc	Lógico	Entero	1 o 2
8	Antfam	Lógico	Entero	1 o 2

4.7.2.5 Se digitalizó la información sobre una hoja de cálculo, se representó cada uno de los campos de la tabla en una columna y se asignaron los registros a las filas, transcribiendo de manera lógica y ordenada la información recolectada a la base de datos.

4.7.3 Control de la calidad de la información

4.7.3.1 Se revisaron visualmente cada registro de la base de datos con los datos contenidos en el instrumento de recolección de datos.

4.7.3.2 Para garantizar la precisión en la captura de información, cuando se detectaron registros o campos sin información, estos se digitalizaron nuevamente y se verificó a través de otra revisión visual.

4.7.3.3 Para garantizar la seguridad de la base de datos, se generaron periódicamente copias de seguridad del archivo electrónico de la base de datos. Las copias de seguridad se almacenaron en una USB diferente a la que contiene la base de datos principal.

4.7.4 Presentación de datos

Para la correcta observación e interpretación de la información se muestran los cuadros a utilizar que permitirán la comunicación y presentación de resultados así como su adecuada interpretación.

4.7.5 Análisis de datos

Se analizaron los datos con base en los objetivos de la investigación, se estimó la prevalencia del SAAF en las pacientes con aborto recurrente atendidas en la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital General Doctor Juan José Arévalo Bermejo dividiendo el número de pacientes con SAAF entre la Población total.

Prevalencia de SAAF: $\frac{\text{No. De pacientes con SAAF}}{\text{Población total}}$

Una vez recolectada la información acerca de si ha presentado o no los factores de interés, se calculó la asociación entre factores de riesgo demográfico y clínico mediante el riesgo relativo indirecto (OR) como el cálculo de la asociación entre exposición y la enfermedad, utilizando tablas de 2x2. De igual forma se utilizaron como indicadores de precisión

el intervalo de confianza (IC) y valor p para mostrar la dirección y la precisión de la asociación de los distintos factores de riesgo.

Se utilizó un intervalo de confianza del 95%. Y una p que sea igual o menor a 0.05 para concluir que es poco probable que el azar explique las diferencias encontradas.

Riesgo relativo indirecto $OR = \frac{axd}{cxc}$

Factores de riesgo	Si presenta SAAF	No presenta SAAF
Presenta	a	b
No presenta	c	d

4.8 Limites de la investigación

4.8.1 Obstáculos

- Expedientes clínicos que se encontraron incompletos o ausentes.

4.8.2 Alcances

Con esta investigación se busca la prevención oportuna de las pérdidas tempranas y complicaciones obstétricas mediante el diagnóstico preconcepcional de las pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, con la identificación oportuna de los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos de dichas pacientes. Se determinaron los datos referentes a demografía y características clínicas de las pacientes.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

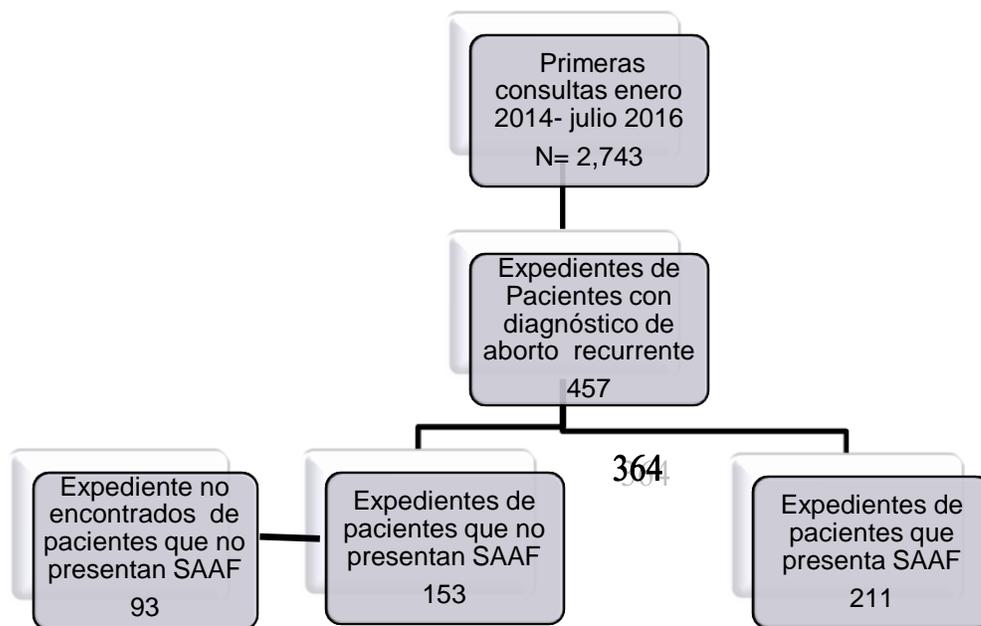
El estudio es de tipo observacional, en él no se realizó ninguna intervención con variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las pacientes, ya que únicamente se revisaron los expedientes clínicos tomándose solamente los números de afiliación para buscar la información requerida y el identificador del instrumento de recolección de datos garantizando la confidencialidad, no invadiendo su intimidad, por lo cual se considera que el riesgo es de categoría I.

5. RESULTADOS

A continuación se muestran los resultados obtenidos, en base a la revisión esquemática de 364 expedientes de pacientes con aborto recurrente, presentándose las frecuencias y porcentajes encontrados, así como resultados del cálculo de la asociación entre variables y el SAAF definitivo, probable e incierto mediante el uso de tablas de contingencia.

Esquema 5.1

Población de expedientes con diagnóstico de aborto recurrente, que asistieron a la clínica de alto riesgo obstétrico de Hospital general Juan José Arévalo Bermejo desde el año 2014 hasta julio 2016



Cuadro 5.1

Características demográficas y clínicas de las pacientes con aborto recurrente de la clínica de alto riesgo obstétrico del hospital Juan José Arévalo Bermejo, año 2014-2016

(n = 364)

Características	f	%
Diagnóstico de SAAF (n = 211)		
SAAF definitivo	33	16
SAAF probable	135	64
SAAF incierto	43	20
Edad		
≥40 años	47	13
≤40 años	317	87
Lugar de procedencia		
Central	265	73
Departamental	99	27
Escolaridad		
Nivel medio	279	77
Nivel Universitario	85	23
Óbitos		
Si	101	28
No	263	72
Trombosis Venosa		
Si	15	4
No	349	96
Patologías asociadas		
Si	201	55
No	163	45
Antecedentes familiares de SAAF		
Si	43	12
No	321	88

Nota: se eliminó la variable de trombosis arterial porque no se encontró ningún caso.

Cuadro 5.2

Características demográficas de las pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos de la clínica de alto riesgo obstétrico del hospital Juan José Arévalo Bermejo, 2014 a 2016
(n = 364)

	Sin SAAF	SAAF definitivo	SAAF probable	SAAF incierto
Variables	f(%)	f(%)	f(%)	f(%)
Edad				
≤40 años	126(82)	26(79)	123(91)	42(98)
≥ 40 años	27(18)	7(21)	12(9)	1(2)
Lugar de Procedencia				
Central	128(84)	22(67)	88(65)	27(63)
Departamental	25(16)	11(33)	47(35)	16(37)
Escolaridad				
Nivel medio	110(72)	19(58)	112(83)	38(88)
Nivel universitario	43(28)	14(42)	23(17)	5(12)

Cuadro No. 5.3

Factores de riesgo clínico de las pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos de la clínica de alto riesgo obstétrico del hospital Juan José Arévalo Bermejo, 2014 a 2016
(n = 364)

	Sin SAAF	SAAF definitivo	SAAF probable	SAAF incierto
Variables	f(%)	f(%)	f(%)	f(%)
Óbitos				
Si	34(22)	10(30)	41(30)	16(37)
No	119(78)	23(70)	94(70)	27(63)
Trombosis venosa				
Si	4(3)	5(15)	4(3)	2(5)
No	149(97)	28(85)	131(97)	41(95)
Patologías asociadas				
Si	92(60)	18(55)	76(56)	15(35)
No	61(40)	15(45)	59(44)	28(65)
Antecedentes Familiares				
Si	0	6(18)	30(22)	7(16)
No	153(100)	27(82)	105(78)	36(84)

Cuadro 5.4

Odds ratio e intervalos de confianza para factores de riesgo asociados a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos definitivo

Factores de riesgo	OR	IC	p	Asociación estadística
Edad	0.7659	0.3133-2.0221	0.6308	No
Lugar de procedencia	0.3906	0.1684-0.9059	0.0250	Si
Escolaridad	0.5305	0.2444-1.1517	0.1055	No
Óbitos	1.517	0.6605-3.5057	0.3218	No
Trombosis venosa	6.6518	1.6812-26.3186	0.0023	Si
Patologías asociadas	0.7957	0.3729-1.6976	0.5538	No
Antecedentes familiares	Indeterminado	indeterminado	indeterminado	indeterminado

Cuadro 5.5

Odds ratio e intervalos de confianza para factores de riesgo asociados a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos probable

Factores de riesgo	OR	IC	p	Asociación estadística
Edad	2.1964	1.0649-4.5304	0.0301	Si
Lugar de procedencia	0.3657	0.2097-0.6376	0.0003	Si
Escolaridad	1.9036	1.075-3.368	0.0257	Si
Óbitos	1.5266	1.0899-2.5910	0.0158	Si
Trombosis venosa	1.1369	0.2519-5.1320	0.8574	No
Patologías asociadas	0.8541	0.5341-1.3658	0.5101	No
Antecedentes familiares	Indeterminado	indeterminado	indeterminado	indeterminado

Cuadro 5.6

Odds ratio e intervalos de confianza para factores de riesgo asociados a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos incierto

Factores de riesgo	OR	IC	p	Asociación estadística
Edad	9.000	1.1864-68.2728	0.0111	Si
Lugar de procedencia	0.3296	0.1553-0.6994	0.0029	Si
Escolaridad	2.9709	1.0964-8.0502	0.0264	Si
Óbitos	2.0741	1.1831-4.2884	0.0463	No
Trombosis venosa	1.8171	0.3214-10.2725	0.4933	No
Patologías asociadas	0.3552	0.17-0.719454	0.0033	Si
Antecedentes familiares	indeterminado	indeterminado	indeterminado	indeterminado

Cuadro 5.7

Prevalencia de Síndrome anticuerpo antifosfolípidos definitivo, probable e incierto

SAAF	Datos	Formula	Prevalencias (%)	IC 95%
Definitivo	$\frac{\text{Pacientes con SAAF definitivo}}{\text{Pacientes con aborto recurrente}}$	$\frac{33}{364} * 100$	9%	(6.42 - 12.35)
Probable	$\frac{\text{Pacientes con SAAF probable}}{\text{Pacientes con aborto recurrente}}$	$\frac{135}{364} * 100$	37%	(32.24 - 42.14)
Incierto	$\frac{\text{Pacientes con SAAF incierto}}{\text{Pacientes con aborto recurrente}}$	$\frac{43}{364} * 100$	11%	(8.79 - 15.44)

6. DISCUSIÓN

Según los datos adquiridos en los expedientes de pacientes con abortos recurrentes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), atendidas en la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital General Doctor Juan José Arévalo Bermejo, se encontró una prevalencia de SAAF definitivo del 9%, SAAF probable del 37% y SAAF incierto de 11%. Descubriéndose que la doble positividad de las pruebas de anticuerpos antifosfolípidos es la que prevalece. Estableciéndose de tal manera, que estas pacientes de bajo riesgo están siendo tratadas oportunamente.

En las mujeres con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos definitivo, probable e incierto, se determinó que un 91% eran menores de 40 años, y un 65% eran procedentes de la ciudad, del mismo modo un 80% eran estudiantes de nivel medio, con un promedio de 2 abortos previos, antecedente de óbito 32%, trombosis venosa 6%, patologías asociadas 52% y antecedentes familiares un 9%. Esto concuerda con un estudio descriptivo observacional realizado en Guatemala, donde se buscaba describir la evolución materna y neonatal en mujeres embarazadas con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), donde se encontró que el 75% corresponde a mujeres entre 20 a 34 años, con estudios a nivel diversificado (58%), con antecedentes como abortos previos (75%), óbitos previos (13%), hipertensión o pre eclampsia (10%).¹⁵

Ahora bien, en cuanto al comportamiento de los factores de riesgo y la relación que estos tienen con SAAF definitivo, probable e incierto, se observó que de las patologías asociadas se presentaron con mayor frecuencias otras patologías (incluyen hipotiroidismo, púrpura trombocitopenica, artritis reumatoidea, esclerosis sistémica) en un 38 % de las pacientes, lo cual es evidentemente mayor comparado con el estudio realizado en Perú, efectuado durante el año 2010; en el cual participaron 100 pacientes con diagnóstico de colagenopatías.¹⁶En dicho

estudio se formalizó el hallazgo de 17% de anticuerpos antifosfolípidos demostrando que estos son frecuentes en estas enfermedades.

Asimismo, cabe resaltar que en las mujeres con SAAF probable el 22% presenta antecedentes familiares de SAAF lo cual duplica el descubrimiento en un estudio realizado por la Universidad Católica de Chile, en donde se encontró que en un 10% de los casos de SAAF pueden intervenir factores hereditarios, ya que varios autores apuntan hacia polimorfismos del gen de la beta 2 glicoproteína I o de determinados alelos de antígeno leucocitario humano clase II.²⁰

Sin embargo para la variable edad (OR= 2.04; IC 95%=1.10-3.8; p= 0.017), las pacientes menores de 40 años tienen más riesgo de tener SAAF, ya que el valor esperado de p es menor de 0.05, lo que nos permite determinar asociación estadística entre las variables. Esto difiere con una revisión de estudios realizado en México, donde se encontró asociación en pacientes con SAAF y edad materna ≥ 35 años (RR= 0.64; IC 95%= 0.033 -13.33; OR= 2.5).¹³

Asimismo, se encontró que el lugar de procedencia central (OR =0.36; IC 95%=0.21-0.60; p= 0.0007) presenta un OR menor de 1 lo que significa que las mujeres provenientes de la región central del país tiene menor riesgo de presentar SAAF definitivo, probable e incierto. Por lo que las pacientes de origen departamental tienen mayor riesgo de presentarlo, este resultado podría ser explicado a causa que el Hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo -IGSS- es una de las dos únicas instituciones que cuenta con clínica de alto riesgo obstétrico; atendiendo pacientes del oriente y nororiente que en su mayoría son referidas por unidades departamentales del IGSS para tratamiento especializado por resultados de anticuerpos antifosfolípidos positivos; en comparación con pacientes de origen central que consultan únicamente por el antecedente de aborto recurrente.

En cuanto a la clasificación de SAAF en categorías, de acuerdo con la positividad de una o más pruebas de anticuerpos antifosfolípidos, se determinó que las pacientes con una y dos pruebas positivas (SAAF incierto y probable respectivamente) presentan más factores de riesgo asociados.

A la vez, en pacientes con trombosis venosa se encontró seis veces más riesgo de presentar SAAF definitivo (OR= 6.65; IC 95%= 1.68-26.31; p =0.0023). En un estudio prospectivo practicado en Italia en 189 pacientes considerados con SAAF que tenían diagnósticos positivos en las tres pruebas de anticuerpos antifosfolípidos,² se reconoce que los pacientes positivos para más de una prueba de laboratorio, y en particular los que tienen tres pruebas positivas, están en mayor riesgo de trombosis.¹ Esto se produce debido a que los anticuerpos antifosfolípidos afectan la cascada de la coagulación e inflamación. En un proceso mediado por la beta 2 glicoproteína I, los anticuerpos antifosfolípidos se unen a las plaquetas y a las células endoteliales, las activan e inducen a un estado procoagulante. La unión de los anticuerpos también estimula el complemento, produce reclutamiento de otras células inflamatorias, activación del factor tisular, daño endotelial y, finalmente, trombosis.²

Para el SAAF incierto se descubrió que se asocia de forma estadísticamente significativa con factores como la edad menor de 40 años (OR = 9.00; IC 95%= 1.18-68.27; p= 0.0111), la escolaridad a nivel medio (OR= 2.97; IC 95%= 1.09-8.05; p= 0.0264) y el antecedente de óbitos (OR= 2.07; IC 95%= 1.18-4.28; p=0.0463). Debido a que el síndrome ocurre principalmente en mujeres jóvenes, en edad fértil² y la activación descontrolada del complemento, el daño placentario inducido por anticuerpos antifosfolípidos y la hipocomplementemia se encuentran relacionados con resultados perinatales adversos como prematuridad, bajo peso al nacer y óbito²⁶. Por lo que se concluye que la edad menor de 40 años y antecedente de óbito son factores de riesgo para presentar SAAF.

Al contrario de las pacientes con SAAF definitivo, la trombosis venosa no se encuentra asociada al SAAF probable e incierto.

Conclusiones similares fueron extraídas del estudio de casos y controles de las trombofilias, donde la positividad de anticoagulante lúpico en ausencia de anti- β 2GPI o anticuerpos antiprotrombina no se asoció con un aumento de riesgo de trombosis venosa profunda (odds ratio = 1,3 ; IC del 95 % , 0,3- 6.0).²⁶

De acuerdo a la información recabada, se logra establecer que en la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital General Dr. Juan José Arévalo Bermejo, se tratan pacientes que presentan eventos trombóticos y complicaciones obstétricas relacionadas con SAAF, pero raramente presentan ambos. Así mismo las pacientes tratadas en dicho hospital, de acuerdo a los criterios de clasificación de Sapporo y Sídney tenían titulaciones de anticuerpos moderadas o altas.

Es de importancia resaltar que una de las limitaciones en la presente investigación, consiste en que durante el curso de SAAF los niveles de los anticuerpos pueden variar, incluso pueden llegar a ser indetectables²⁶. Por lo que, es importante no subestimar el diagnóstico de SAAF en pacientes con complicaciones obstétricas sin eventos trombóticos y titulaciones de anticuerpos bajas o negativas, ya que se encontró que un 42% de mujeres con aborto recurrente presentan negatividad para anticuerpos antifosfolípidos pudiendo ser la causa del mismo que la gama de pruebas es insuficiente, por las limitaciones de las técnicas tradicionales, debido a ello es relevante la implementación y el desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio que podrían mejorar la capacidad para detectar SAAF.

Los anticuerpos antifosfolípidos son anticuerpos que se dirigen contra fosfolípidos, pero también contra complejos proteína/fosfolípidos y cofactores. Actualmente con la búsqueda de anticuerpos no clásicos, o técnicas de inmuno tinción con cromatografía de capa fina, es posible identificar la reactividad de moléculas de fosfolípidos distintas a las que identifica ELISA; lo cual promueve nuevas líneas de investigación en relación con la búsqueda de anticuerpos no clásicos.

No obstante, la disponibilidad de las pruebas de laboratorio para este tipo de anticuerpos en la práctica clínica diaria es limitada y se realizan solamente con fines de investigación, por lo que una intervención temprana puede mejorar los resultados perinatales. No existe aún evidencia suficiente para realizar una estandarización en el manejo de estas pacientes, por lo que su tratamiento deberá ser individualizado para cada persona y evaluado de manera multidisciplinaria

Con los hallazgos de esta investigación se desea promover la prevención oportuna de las pérdidas tempranas y las complicaciones obstétricas mediante el diagnóstico preconcepcional de las pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, a través de la identificación oportuna de los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos de las pacientes con abortos recurrentes.

7. CONCLUSIONES

- 7.1 De las pacientes con aborto recurrente atendidas en la clínica de alto riesgo obstétrico, del Hospital General Dr. Juan José Arévalo Bermejo, 6 de cada 10 presentan SAAF de las cuales el 87% son menores de 40 años, el 73% proviene de la región central del país, 77% presenta un nivel medio de escolaridad. De estas pacientes 7 de cada 10 presentaron óbitos y en su mayoría no presentan antecedentes de trombosis venosa; la mitad presentó patologías asociadas de las cuales predominan las colagenopatías; y el 88% no presenta antecedentes familiares de SAAF.
- 7.2 En mujeres con SAAF definitivo no se identificó ningún factor de riesgo demográfico asociado, en SAAF probable e incierto se identificaron como factores de riesgo la edad menor de 40 años y el nivel medio de escolaridad.
- 7.3 De los factores de riesgo clínicos identificados, la trombosis venosa se asocia como factor de riesgo para presentar SAAF definitivo y el antecedente de óbitos para presentar SAAF probable o incierto.
- 7.4 La prevalencia de SAAF definitivo fue del 9%, SAAF probable del 37% y SAAF incierto de 11 %.
- 7.5 De los factores de riesgo demográficos, el lugar de procedencia se encuentra asociado de forma significativa con SAAF definitivo, probable e incierto. La edad menor de 40 años se asocia con SAAF definitivo, probable e incierto. La escolaridad media se asocia significativamente con SAAF probable e incierto.
- 7.6 Al evaluar los factores de riesgo clínicos, el antecedente de óbitos se asocia de forma estadísticamente significativa con SAAF probable. La trombosis venosa se asocia con SAAF definitivo y las patologías asociadas se encuentran relacionadas de forma significativa con SAAF incierto.

8 RECOMENDACIONES

Al Hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo- IGGS-

- 8.1. Debido a la estrecha relación con problemas médicos graves para las pacientes con abortos recurrentes y anticuerpos antifosfolípidos positivos, el manejo debería comenzar de manera preconcepcional, y en las pacientes que cuenten con historia obstétrica de abortos recurrentes, será necesario solicitar panel completo de anticuerpos antifosfolípidos.
- 8.2. Se sugiere realizar un seguimiento con pruebas serológicas de las pacientes que no reúnen todos los criterios para síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y la implementación de anti-B2 glicoproteína dentro de las pruebas de laboratorio para la realización a todas las pacientes de las tres pruebas.

A la Facultad de Ciencias Médicas

- 8.1 Se propone la realización de un estudio de casos y controles en pacientes con antecedente de abortos que no tienen diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y presenten morbilidades maternas o fetales.

9. APORTES

8.1 Al Departamento de Gineco-obstetricia del Hospital General Dr. Juan José Arévalo Bermejo -IGSS- se dieron a conocer los factores de riesgo de las pacientes con SAAF y la importancia de la realización de las tres pruebas de anticuerpo antifosfolípidos.

De tal manera, se brindan indicadores estadísticos de prevalencia que permitan realizar acciones para la el tratamiento preconcepcional oportuno y la prevención de complicaciones obstétricas.

8.2 A la Universidad de San Carlos de Guatemala: Se contribuye con una base de datos para continuar con investigaciones futuras en factores de riesgo de pacientes con SAAF.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Throm Haemost* [en línea]. 2010 Feb [accesado 30 Abr 2016]; 8(2):237-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874470>
2. Pouymiró Pubillones P O. Síndrome de anticuerpos antifosfolipidos. *MEDISAN* [en línea]. 2012 [accesado 28 Abr 2016]; 16(3):429. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v16n3/san14312.pdf>
3. Taracena Palala C E. Relación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y hematoma placentario en pacientes en el primer trimestre en que asisten a Clínica de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital General de Ginecoobstericia [tesis de Maestría]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Medicas; 2013.
4. Pengo V, Denas G, Padayattil SJ, Zoppellaro G, Bison E, Banzato A, et al. Diagnosis and therapy of antiphospholipid síndrome. *Pol Arch Med Wewn* [en línea]. 2015 [citado 6 Jul 2016]; 125(9):672-675. Disponible en : http://pamw.pl/sites/default/files/inv_rev_Pengo%20ONLINE.pdf
5. Vallejo FJ, Garcia R L, Medina LF, Diaz CJ. Síndrome antifosfolípidos secundario a lupus eritematoso sistémico en un hombre. *Rev Col de Reumatología* [en línea]. 2006 [accesado 11 Mar 2015]; 13(1): 91-95. Disponible en: <http://www.revistacolombianadereumatologia.org/Portals/O/Descargas/Sindrome%2013-1.pdf>
6. Pierangeli SS, Pierangeli HR. Síndrome antifosfolípido: mecanismo patogénico, diagnóstico y tratamiento. *Medicina y Laboratorio* [en línea]. 2008[citado 14 Jun 2016]; 14(3-4):111-124. Disponible: <Http://Www.Medigraphic.Com/Pdfs/Medlab/Myl-2008/Myl083-4b.Pdf>:

7. Meroni P L. Anticuerpos antifosfolípidos. Rev col Est [en línea]. 2013 [accesado 11 Mar 2015]; 1(2):1-5. Disponible en: <http://www.rheumatology.org>
8. Alonso Santor JE, Inglada Galiana L, Perez Paredes G. Síndrome antifosfolípido, estado actual. An.Med. Interna [en línea]. 2007 Mayo [citado 4 Ene 2016]; 24(5): 242-247. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007000500009&script=sci_arttext
9. Mackworth-Young G, Loizou S, Walport M J. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. Ann Rheum Dis [en línea]. 1989 [citado 8 Feb 2016]; 48(5) 362-367. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2730164>
10. Branch OW, Silver RM, Blackell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. ObstetGynecol [en línea]. 1992 [citado 15 Jun 2015]; 80(4): 614 -20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1407882>
11. Mezzano Abedrapo D. Hipercoagulabilidad: estudio y tratamiento [en línea]. Chile: Universidad Católica de Chile; 1998 [citado 17 Jul 2015]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/tromboembolismo/Hipercoagulabilidad.html>
12. Calvo Romero J M, Bureo Dacal J C, Ramos Salado J L, Bureo Dacal P, Pérez Miranda M. Síndrome antifosfolipídico primario: características y evolución de una serie de 17 casos. An. Med. Interna [en línea]. 2002 [citado 17 Jul 2015]; 19(5): 226-229. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021271992002000500003

13. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* [en línea]. 2005 [citado 10 Oct 2015]; 30(74):1-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15743856>
14. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato E H , Tsuruga N , et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J of Reprod Immunol* [en línea]. 2009 [citado 4 Feb 2016]; 79(2):188–195. Disponible en: http://www.fuiku.jp/report/data_21k/21k_09.pdf
15. Jáuregui Yancos M M. Tratamientos del síndrome antifosfolípidos y su evolución materno neonatal: Estudio descriptivo a realizarse en mujeres embarazadas atendidas en la clínica de alto riesgo obstétrico de la consulta externa de obstetricia del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlo de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2010.
16. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodge M A. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* [en línea]. 2011 [citado 2 Ago 2015]; 128(1):77–85. Disponible: https://www.researchgate.net/publication/50593784_The_association_between_antiphospholipid_antibodies_and_placenta_mediated_complications_A_systematic_review_and_meta-analysis
17. Ruiz-Franco O E, Guerrero-Vásquez M E, Montenegro-Verástegui C, Díaz-Robles D A, Delgado-Silva C A, Marangoni M. Prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con conectivopatías. *Fac med (Perú)* [en línea]. 2011 [citado 2 Feb 2016]; 72(3):187-90. Disponible en <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v72n3/a06v72n3.pdf>

18. Santamaria A, Serra B, Lopez M F, Angeles Palomo M, Casellas M, Colome E, et al. Utilización de heparinas de bajo peso molecular para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes embarazadas. Prog Obstet Ginecol [en línea]. 2015 [citado 9 Ago 2015];58(6):257—263. Disponible en http://apps.elsevier.es/watermarkctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90429678&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=151&ty=90&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=151v58n06a90429678pdf001.pdf
19. Razo Morales D. Actualización en entidades patológicas y pruebas diagnósticas síndrome antifosfolípidos y anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos. Rev Mex Patol Clin [en línea]. 2000 [citado 18 Mayo 2015]; 47(3): 168-171. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2000/pt003f.pdf>
20. Ortsa J A, Zúñigaby A, Orerac M. Actualización del síndrome antifosfolipídico. Med Clin [en línea]. 2003 [citado 4 Jul 2015]; 121(12):459-71. *Disponible en:* <http://www.elsevier.es>.
21. Barba Evia J R. Síndrome de anticuerpos antifosfolípido. Rev Mex Patol Clín [en línea]. 2003 Ene-Mar [citado 21 Jun 2015]; 50(1):20-31. Disponible en : <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2003/pt031d.pdf>
22. Raimondi R, Der Parsehian S. Síndrome antifosfolípido en el embarazo: características clínicas, diagnóstico, patogénesis y tratamiento. Rev Hosp Mat Inf [en línea]. 2010 [citado 21 Jun 2015]; 29(4):147- 154. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/912/91218071004.pdf>
23. Pattinson N, Chamley Lawrence S. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol [en línea]. 2000 [citado 21 Jun 2015];183(4): 1008-1012. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11035355>

24. Lirola MJ, Camacho M S. Síndrome antifosfolípido. Protoc diagn ter pediatri [en línea]. 2004 [citado 4 Feb 2016]; 1:79-89. Disponible: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09_sindrome_antifosfolipido.pdf
25. Saavedra Salinas M A, Barrera Cruz A, Cabral Castaneda A R, Jara Quezada L J, Arce Salina C A , Álvarez Nemegeyi J, et al. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte II. Reumatol Clin [en línea]. 2015 [citado 2 Feb 2016];11(5):305–315. Disponible en: [http://www.reumatologiaclinica.org/es/linkresolver/guias-practica-clinica-atencion-del/S1699-258X\(14\)00257-5/](http://www.reumatologiaclinica.org/es/linkresolver/guias-practica-clinica-atencion-del/S1699-258X(14)00257-5/)
26. Camarena Cabrera D M, Rodríguez Jaimes C, Acevedo Gallegos C, Gallardo Gaona J M, Velazquez Torres B, Ramírez Calvo J A. Controversias del síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos en obstetricia. Reumatol clin [en línea]. 2016 [citado 26 Ago 2016];16(7):1-7. Disponible en <http://www.reumatologiaclinica.org/es/controversias-del-sindrome-anticuerpos-antifosfolipidicos/avance/S1699258X16300419>
27. Hernández Sapien R, Fernández Collado C. Metodología de la investigación. 5ed. México: Mc Graw Hill; 2010. Capítulo 7. Concepción o elección del diseño de investigación; p.139-215.
28. Súros Batolló A. Semiología Médica y técnica exploratoria. 8ed. España: Elsevier Masson; 2005. Capítulo 6. Aparato reproductor; p.590- 600.



