UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

"TRATAMIENTOS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS Y SU EVOLUCIÓN MATERNO Y 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-

octubre a diciembre 2009 y enero a febrero 2010

María Mercedes Jáuregui Yancos

Médico y Cirujano

Guatemala, agosto de 2010

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

"TRATAMIENTOS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS Y SU EVOLUCIÓN MATERNO Y 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-

octubre a diciembre 2009 y enero a febrero 2010

Tesis

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

Por

María Mercedes Jáuregui Yancos

Médico y Cirujano

Guatemala, agosto de 2010

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

La estudiante:

María Mercedes Jáuregui Yancos 199913113

Ha cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médicos y Cirujanos, en el grado de **Licenciatura**, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

"TRATAMIENTOS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS
Y SU EVOLUCIÓN MATERNO Y 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-

octubre a diciembre 2009 y enero a febrero 2010

Trabajo asesorado por el Dr. Jorge David Alvarado, coasesor Dr. Byron Calgua Guerra y revisado por el Dr. Luis Humberto Araujo Rodas, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, veintiséis de agosto del dos mil diez

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jesús Arnulfo Oliva Leal
DECANO
2006-2010

DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO

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

La estudiante:

María Mercedes Jáuregui Yancos 199913113

ha presentado el trabajo de graduación titulado:

"TRATAMIENTOS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS
Y SU EVOLUCIÓN MATERNO Y 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-

octubre a diciembre 2009 y enero a febrero 2010

El cual ha sido **revisado y corregido**, y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se les autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintiséis de agosto del dos mil diez.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. César O. García G.
Médico y Cirujano
Colegiado 5850

Dr. César Oswaldo García García
Profesor Revisor

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Facultad de Ciencias Médicas
COORDINACIÓN
UNIDAD DE TESIS

Vo.Bo.
Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas
Coordinador

Guatemala, 26 de agosto del 2010

Doctor
Edgar Rodolfo de León Barillas
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. de León:

Le informo que la estudiante abajo firmante,

María Mercedes Jáuregui Yancos

Presentó el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

"TRATAMIENTOS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS
Y SU EVOLUCIÓN MATERNO Y 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-

octubre a diciembre 2009 y enero a febrero 2010

Del cual como asesor, coasesor y revisor nos responsabilizamos por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

Dr. Jorge David Guzmán
Ginecólogo y Obstetra
Col. 11,112

Asesor
Firma y sello

Byron R. Calgua Guerra.
Ginecologo-Obstetra
Colegiado No. 12,328

Co-asesor
Firma y sello

Dr. Luis Humberto Araujo Rodas
GINECOLOGO Y OBSTETRA
COLEGIADO No. 10,583

Revisor
Firma y sello
Reg. de personal 20030840.

RESUMEN

Objetivo: Describir la evolución materna y neonatal en embarazadas con Síndrome Antifosfolípido (SAF) con respecto a los tratamientos recibidos en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (HGO – IGSS) durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010. **Metodología:** Estudio descriptivo observacional; se realizó revisión sistemática directa de 40 expedientes médicos con diagnóstico SAF en la unidad de Alto Riesgo del HGO – IGSS. **Resultados:** El 75% corresponde a mujeres entre 20 a 34 años, casadas (83%), con estudios a nivel diversificado (58%), trabajadoras (53%), multíparas (90%), con antecedentes como abortos previos (75%), óbitos previos (13%), hipertensión o pre eclampsia (10%); 63% tenía IgM e IgG de anticuerpos antifosfolípidos por arriba del rango controlado, que ameritó iniciar tratamiento en 88% de los casos y 5% (2/40) fue positivo para anticoagulante lúpico. El 30% inició tratamiento antes de las 20 semanas de embarazo, el 80% que inició con ácido acetilsalicílico (ASA) o heparina de bajo peso molecular (tinzaparina) no ameritó ningún cambio de tratamiento, en su mayoría recibió ASA (85%), el resto se distribuyó entre tinzaparina y observación. El 85% se resolvió por medio de cesárea; las complicaciones más frecuentes fueron, oligoamnios (30%) e hipertensión arterial (17%). El 80% de los neonatos fue a término, con adecuado peso al nacer y APGAR favorable; 10% fue prematuro con adecuado peso al nacer; 98% no tuvo complicaciones. **Conclusiones:** La evolución encontrada en las pacientes fue adecuada y la del producto fue muy buena, por lo que el tratamiento utilizado en las pacientes con antiagregantes plaquetarios asociado a heparinas de bajo peso molecular, es un buen método para evitar las complicaciones perinatales en pacientes con SAF.

Palabras claves: Síndrome antifosfolípidos, embarazo, anticuerpos antifosfolípidos.

ÍNDICE

Página

1. INTRODUCCIÓN

Entre los años 1983 y 1986, en la literatura mundial comenzaron a aparecer trabajos que relacionaron la aparición de fenómenos trombóticos arteriales y venosos, abortos recurrentes y trombocitopenia con la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa en las membranas celulares.(1) Denominado inicialmente como síndrome anticardiolipina (2) y, posteriormente, como síndrome antifosfolípido (SAF)(3), este conjunto de signos y síntomas fue encontrado en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)(4). Aunque hasta el presente la mayor incidencia de estos anticuerpos y donde mejor se ha estudiado su asociación con las manifestaciones clínicas es el LES (5, 6), también se ha reportado en otras enfermedades autoinmunes, (7 - 9) infecciones, (10), neoplasias (11), tratamiento con fármacos (12) e incluso, en personas que no llegan a reunir criterios de alguna enfermedad conocida, entonces se designa como síndrome antifosfolípido primario (SAFP). (13 - 15)

Este síndrome que se caracteriza por la presencia de anticuerpos anticardiolipinas y los indicadores clínicos como: pérdidas recurrentes, óbitos fetales sin causa aparente, alteraciones hipertensivas durante el embarazo y enfermedad tromboembólica materna; es una de las causas más importantes de morbi - mortalidad actualmente en mujeres embarazadas (15 - 17); desde todo punto de vista, ya que produce alteraciones anatómicas y clínicas que afectan el curso del embarazo pero además se debe considerar el aspecto psicológico de las pacientes, las que sufren de distintos grados de ansiedad y temor por las complicaciones que este problema les conlleva.

Se conoce que el Síndrome Antifosfolípido, es un problema que ocasiona una gran gama de patologías maternas y fetales, las cuales van desde abortos recurrentes hasta muertes maternas por problemas tromboembólicos (18) estos problemas pueden ir desde pérdidas gestacionales en 50% (19), óbitos fetales hasta en el 80% (20), cuadros de pre eclampsia se asocian hasta en un 50% (21, 22), Restricción del crecimiento intrauterino hasta en un 30% (21, 22). Al revisar la literatura, el tratamiento de esta enfermedad se basa en la utilización de Ácido Acetilsalicílico y/o heparina; lo que en algunas series ha reducido el riesgo de pérdidas hasta en un 50% (23).

El síndrome antifosfolípido se presenta hasta en un 70% exclusivamente en mujeres y sobre todo en mujeres de edad reproductiva. (24)

En el hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se ha observado un incremento en la cantidad de pacientes (aproximadamente 6 pacientes por mes) con cuadros hipertensivos, pérdidas recurrentes y problemas tromboembólicos, que al investigarlos se les han asociado con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos hasta en el 30%.[1]

En la actualidad en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, la necesidad de identificar esta entidad en pacientes con abortos y muertes fetales recurrentes sin otra causa reconocible, requiere una considerable atención (25, 26) por lo que se ha implementando el diagnóstico de este problema, utilizando la medición de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico; con lo que se ha logrado mejorar el diagnóstico de pacientes con este problema, pero aun no se sabe cuál ha sido la evolución materno y neonatal.

Este estudio se realizó con el fin de describir cual ha sido la evolución materna y neonatal de las mujeres con el diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido (tanto primario como secundario), que se han tratado en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, proveerá información en cuanto a determinar a qué nivel afectan los valores de antifosfolípidos la evolución perinatal, además ayudara a conocer información en cuanto a cuál de las terapias utilizadas actualmente en la institución ofrece mejores resultados, con menos complicaciones tanto maternas como neonatales y a la vez con menos costos.

---

1. Incidencia de Síndrome Antifosfolípido en embarazadas en clínica de alto riesgo en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el año 2009. Trabajo realizado por médicos externos de quinto año en los meses de junio – septiembre 2009.

El estudio fue de tipo descriptivo observacional, en el que se realizó una revisión sistemática directa de 40 expedientes clínicos con diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido y que reciben tratamiento con Acido Acetilsalicílico, Heparina de Bajo Peso Molecular o bien ambos; en las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010, de ellos 75% corresponde a mujeres entre 20 a 34 años, casadas (83%), con estudios a nivel diversificado (58%), trabajadoras (53%), multíparas (90%), los antecedentes presentados por las pacientes fueron, abortos previos (75%), óbitos previos (13%) e hipertensión o pre eclampsia (10%). El 63% de las pacientes tenía IgM e IgG de anticuerpos antifosfolípidos por arriba del rango controlado, niveles que ameritan iniciar tratamiento en el 88% de los casos, de las cuales el 30% lo inicio antes de las 20 semanas de embarazo. El anticoagulante lúpico fue positivo en el 5% (2/40), de los casos. El momento del parto se llevo a cabo en 80% de los casos, a término, 85% por cesárea, entre las indicaciones fueron cesárea anterior (32%) y pruebas sin estrés (15%). El 10% de los neonatos fue prematuro, sin embargo, ninguno fue pequeño para la edad gestacional, teniendo 65% de los recién nacidos adecuado peso y 35% de ellos fue grande para la edad gestacional, con un APGAR normal de 98% de los casos y en 98% no se encontró complicaciones. Todas las pacientes tuvieron una evolución adecuada con respecto al tratamiento, así como la de los productos, egresando sin complicaciones del hospital.

La importancia al realizar este estudio fue obtener los datos de la evolución materna y neonatal de las pacientes diagnosticadas con SAF y brindará información que será utilizada para analizar la continuidad del tratamiento o bien determinar qué alternativa terapéutica provee mejor seguridad y resultados para la madre y su producto.

2. OBJETIVOS

2.1. General

2.1.1. Describir la evolución materna y neonatal en las pacientes con síndrome antifosfolípido con respecto a los tratamientos recibidos en las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010.

2.2. Específicos

2.2.1. Describir el perfil epidemiológico de las pacientes con síndrome antifosfolípido según edad, escolaridad, ocupación, estado civil, procedencia, religión.

2.2.2. Describir la evolución materna de las pacientes con Síndrome Antifosfolípido según edad gestacional, paridad, tipo de parto, indicación del tipo de parto.

2.2.3. Describir el resultado neonatal de los recién nacidos de las madres con síndrome antifosfolípido, con énfasis en el estado del recién nacido en relación a la terapéutica empleada según edad gestacional al nacimiento, peso al nacer, APGAR.

2.2.4. Describir la historia clínica de Síndrome Antifosfolípido de la paciente según sus antecedentes obstétricos.

2.2.5. Describir las enfermedades concomitantes presentadas por las pacientes con anticuerpos antifosfolípidos.

2.2.6. Describir las complicaciones maternas y neonatales de las pacientes con síndrome antifosfolípido según la terapéutica empleada.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Contextualización del área de estudio

3.1.1. Generalidades

El Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se encuentra localizado en la 14 avenida y 14 calle zona 12, colinas de pamplona de la ciudad Capital, es un hospital especializado en la atención de la mujer, tanto embarazada como no embarazada, con relación a todo lo ginecológico y obstétrico. Es un hospital de referencia para todo el país. (27)

Este hospital cuenta con aproximadamente 264 camas ubicadas en 6 encamamientos, los cuales se dividen en: Complicaciones Prenatales, Post Parto normal, Post Tratamiento Quirúrgico, Infectologia, Post Parto Patológico, Labor y Partos. Cuenta con servicio de consulta externa para control de embarazo normal, así como el de bajo, mediano y alto riesgo, contando con clínicas especializadas y servicio de Emergencia. (27)

3.2. Síndrome antifosfolípido (SAF) y gestación

En la mayoría de series que informan acerca de las causas de las pérdidas fetales ante parto, en especial en el segundo y tercer trimestres, existe un porcentaje de casos, muchas veces catalogados de causa desconocida, que tienen una serie de rasgos comunes, es decir, antecedentes de otras pérdidas fetales previas, de trombosis venosas o arteriales, o bien de plaquetopenias no explicadas, un importante retraso del crecimiento intrauterino y placentas con gran cantidad de infartos y pesos inferiores a los normales. Basados en los estudios retrospectivos, pudo observarse que en una proporción nada insignificante se objetivaba la presencia de un anticuerpo antifosfolípido. (25, 28, 29).

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) son un grupo de anticuerpos detectados mediante métodos estándares de detección de lúes o las pruebas de detección del anticoagulante tipo lupus o las pruebas de detección de los anticuerpos anticardiolipina (AAC), que probablemente fueron detectados por primera vez por Wasserman en 1906 y durante muchos años fueron fundamentales como método diagnóstico de la lúes. Los anticuerpos contra fosfolípidos se han vinculado con

sucesos gestacionales adversos. Las embarazadas que poseen éstos anticuerpos tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo, óbito fetal, retardo del crecimiento intrauterino, parto pretérmino y trombosis arterial y venosa (25, 28, 29).

Diversos estudios sugieren que los anticuerpos contra fosfolípidos (ACF) inducen el aborto al unirse a fosfolípidos del trofoblasto, impidiendo la implantación endometrial. Una vez que ya se ha establecido la placenta, sería la acción trombogénica de los ACF la responsable de las trombosis e infartos placentarios que ocasionan pérdidas fetales. (28) Los anticuerpos antifosfolipídicos disminuyen o pueden inclusive desaparecer entre embarazos, sólo para recidivar con mayor actividad en uno subsiguiente que termina con una pérdida gestacional. (25, 29)

3.2.1. Historia

En 1906, Augustus von Wasserman hizo la primera descripción de un antifosfolípido (aFL) en los pacientes con sífilis, a través de una técnica de fijación del complemento que denominó reagina, utilizando como antígeno, extractos lipídicos de hígados de fetos afectados por la forma congénita de la enfermedad. (30) Feinstein y Rappaport introducen el término anticoagulante lúpico por su frecuencia en pacientes con LES. Lechner. Publica la incidencia de trombosis arterial o venosa en pacientes con anticoagulante lúpico. (28)

En 1940 el Dr. Harry Keil y cols en el Hospital John Hopkins encontraron que algunas pacientes con lupus tenían la prueba de VDRL positiva (siglas del laboratorio que los descubrió: Venereal Diseases Research Laboratories, en Atlanta, Georgia) para el diagnóstico de sífilis, sin haber tenido contacto sexual. El 20% de las pacientes con lupus tienen éste examen positivo. (31, 32)

En 1948 el Dr. Conley en John Hopkins, describió un anticuerpo en la sangre de pacientes con lupus que alargaba el tiempo de coagulación y lo llamó "anticoagulante lúpico". Este anticuerpo estaba relacionado con la formación de trombos o coágulos, en lugar de producir sangrado y no se le tomó en cuenta sino hasta principio de los años 80s, cuando un grupo de investigadores encabezados

por los Doctores Graham Hughes y Nigel Harris, de Londres, encontraron que existían varios anticuerpos dirigidos en contra de los componentes fosfolípidos de las membranas. (31, 32)

En 1952, Conley y Hartmann describieron e introdujeron el término de "anticoagulante lúpico", para referirse a una sustancia presente en los pacientes con LES, que prolongaba las pruebas de coagulación. Para ese entonces no se sabía qué tipo de defecto en la coagulación tenían los pacientes con LES que presentaban el anticoagulante lúpico (AL). Ellos describieron dos pacientes, con lupus, cuyo plasma contenía un inhibidor de la coagulación; dicho inhibidor tenía la característica de prolongar la coagulación y el tiempo de protrombina, a pesar de utilizar el plasma de los pacientes y diluirlo con un pool de plasma de individuos normales; como este inhibidor se encontraba predominantemente en pacientes lúpicos, el fenómeno del anticoagulante, in vitro, se empezó a denominar anticoagulante lúpico. Friek en 1955 confirma este resultado. (33)

En 1957 Laurell y Nilsson; Primer reporte de asociación entre: Serología para sífilis falso (+); alteración de la coagulación y aborto recurrente (5 interrupciones espontáneas del embarazo). (28)

Grupo del ST. Thomas, de Londres A finales de la década de 1970 y a comienzos de los años ochenta, documentó un grupo de pacientes con el síndrome de anticardiolipina primario y secundario. (30)

En 1975, Nilsson y cols describieron el caso de una mujer con anticoagulante lúpico y 3 interrupciones espontáneas del embarazo, y sugirieron la existencia de una asociación entre ambas anomalías. (31,32)

En 1980 Firkin Sugiere relación entre aborto recurrente y anticoagulante lúpico. Deme et al: En 40 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con antecedente de 1 o más embarazos: 17 pacientes sin abortos; 23 pacientes con antecedentes de 60 abortos en total presentaban una alta frecuencia de anticoagulante lúpico y AAC. Se ha establecido una asociación entre anticoagulante lúpico y aborto, por un lado, y óbito fetal y RCIU con AAC. Lockshin

y col. Sugieren que en mujeres con LES los AAC serían un mejor test que el anticoagulante lúpico para identificar el riesgo de aborto u óbito fetal (28)

En 1983: GRV Huges: describe por primera vez Síndrome. Antifosfolípidos. Love y Santoro presentan pacientes con LES: AAC (+) 59% pérdida fetal; AAC (–) 5% pérdida fetal. (28)

Harris y cols en 1986, demostraron que los títulos elevados de IgG eran un factor predictivo muy útil para la aparición de HIE. (34) El SAF fue previamente denominado por Hughes y colaboradores como Síndrome Anticardiolipina. (2)

En 1985, Hughes informó que la tríada de trombosis, trombocitopenia y pérdida fetal recurrente se encontraba en pacientes lúpicos con AAC, y denominó esta asociación como "síndrome anticardiolipinas" la cual fue rápidamente redenominada como "síndrome antifosfolipídico segundo, al encontrar que no sólo existían AAC, sino también otros tipos de aFL. (35)

En 1990: Se descubre que AAC necesitan de una proteína glicoproteína I del plasma para su acción (unión a fosfolípidos (LES), sobre esta glicoproteína, Ac anti glicoproteína I. (28)

En 1999 Kupfermine et al. reportó que el estado de hipercoagulabilidad aumenta el riesgo de pre eclampsia, desprendimiento de placenta, RCIU y placenta previa (Trombofilias hereditarias Factor-V). Analiza además, alteraciones genéticas y mutaciones. Importancia del infarto placentario. Se evalúa la Anexina V: anticoagulante natural potente que actuaría previniendo la trombosis en la vellosidad, manteniendo la fluidez de la circulación. AAC actuarían sobre este blanco disminuyendo los niveles de Anexina V. (Riesgo Infartos) (28)

3.2.2. Incidencia

La incidencia de la enfermedad es mayor en mujeres que en varones (5/2), la prevalencia de la enfermedad depende de la población de estudio: de 2 a 12 % en la población en general, 40 a 50% en pacientes con Lupus, 10 a 20% en pacientes con antecedente de trombosis, 10 a 40% en mujeres con pérdida gestacional recurrente (PGR), 25 % en mujeres con pre eclampsia y se considera que el 2% de la población obstétrica tiene SAF.(21) De las coagulopatías 3,5% a 6%. (28)

Clasificación trombofilias (28):

1. Trombofílias adquiridas:

    - Síndrome antifosfolípidos.
    - Defectos endoteliales.
    - Activación plaquetaria y aumento de viscosidad sanguínea secundaria: Neoplasias, falla renal, etc.

2. Trombofilias hereditarias:
    - Deficiencias de proteína S, C.
    - Deficiencias de Antitrombina III.
    - Hiperhomocisteinemia.
    - Resistencia a la proteína C activada.

3. Otras: Muy baja frecuencia.

Las pacientes portadoras de este síndrome no pueden llevar el embarazo a término y hasta 40% de las mujeres con tres o más abortos son portadoras de anticuerpos antifosfolípidos y del 30 al 35% de las portadoras de SAF presentan muerte fetal en el tercer trimestre (36).

3.2.3. Concepto

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la aparición de trombosis de repetición (tanto venosas como arteriales o de pequeño vaso), morbilidad en los embarazos (abortos o pérdidas fetales recurrentes) y alteraciones hematológicas (trombopenia o anemia hemolítica), asociados a la presencia de anticuerpos

antifosfolipídicos (AAF). Los AAF mejor conocidos son los anticuerpos anticardiolipina (AAC) y el anticoagulante lúpico (AL). Este síndrome puede ser primario o asociado a otra patología autoinmune subyacente, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES), en el cual aparece hasta en un 20-30% de estos pacientes. (37, 38).

3.2.4. Sinónimos

En realidad, ni es apropiado utilizar sinónimos al referirse a las diferentes denominaciones que se han dado a la presencia, al síndrome o a la correlación clínico-serológica de los anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos, ya que la terminología utilizada corresponde a la construcción de un concepto que ha cambiado con el tiempo según la información científica disponible en un momento determinado. Según lo anterior, la conceptualización ha pasado de reacciones serológicas falsas positivas a anticoagulante lúpico, síndrome de ganso negro, anticuerpos anticardiolipina, síndrome anticardiolipina, síndrome antifosfolípido primario y secundario, y por último a la propuesta de síndrome antifosfolípido/cofactor. Por último, cada día es mayor la insistencia en denominarlo síndrome de Huges. (38)

3.2.5. Fisiopatología de la acción de los antifosfolípidos

Explicar la patogenicidad de los anticuerpos antifosfolípidos es algo que todavía no puede hacerse. Sin embargo, existen datos que permiten apuntar la posibilidad de que los AAC actúen en forma de complejo con la 3_2 - glucoproteína (una proteína plasmática con propiedades anticoagulantes), aunque no todos los autores estén de acuerdo con ello. Incluso algunos AAC han sido inmovilizados directamente por la β_2 glucoproteína, en determinadas condiciones experimentales. Existen manifestaciones que demuestran que la proteína cambia su estructura después de la unión con el AAF. La β_2 glucoproteína inhibe muchas reacciones de la coagulación fosfolípidos dependientes, así como la agregación plaquetaria inducida por el ADP. También es capaz de inhibir la activación del factor XII por la conversión de precalicreína en calicreína, la cual es importante en la fibrinólisis de contacto. La inhibición de esta conversión por la anticardiolipina puede provocar, en consecuencia, una alteración en la fibrinólisis. Sin embargo, es necesario remarcar que la deficiencia hereditaria de β_2 glucoproteína no se asocia con un

riesgo de trombosis. Bevers et al. han podido observar que al menos algunos anticoagulantes están más directamente relacionados con el complejo formado por la protrombina humana y fosfolípidos cargados negativamente que con el fosfolípido solo. (24, 39, 40)

Otros anticoagulantes expresan su acción mediante una acción dependiente de la $\beta_2$glucoproteína. Todo ello permite especular sobre la posibilidad de que se trate de una familia de anticuerpos con varias afinidades para los distintos complejos fosfolípidos - proteínas y su papel fisiopatológico dependa de su afinidad por los complejos fisiológicos de fosfolípido - proteína y del acceso del AAF sobre esos complejos. Adicionalmente, se ha podido demostrar la unión de antifosfolípidos sobre otros complejos proteína - fosfolípidos, como proteína C-fosfolípido y proteína S-fosfolípido, en plasma de algunas pacientes con AAF. (24, 39, 40)

De los estudios realizados en el gato mostraron cómo la inyección intraperitoneal de AAF de una mujer con pérdidas fetales produjo una necrosis decidual y la pérdida fetal. Blank et al., con otro modelo, inyectando AAC monoclonales murinos o AAF policlonales humanos, apreció una disminución de la fecundidad, aumento del índice de reabsorción embrionaria (el equivalente a la pérdida fetal) y una disminución de los pesos de fetos y placentas. Asimismo, este grupo mostró una mejoría de los parámetros citados, administrando heparina de bajo peso molecular e inmunoglobulinas. (39, 40)

3.2.6. Papel de la placenta y la anexina V

Diferentes enfermedades autoinmunes, principalmente el hipotiroidismo, la diabetes y el LES, se asocian con incremento en el riesgo de pérdidas fetales; se postula que tanto autoanticuerpos órgano-específicos y no específicos, están implicados en estas complicaciones. Schoenfeld (41) demostró que los aFL predisponen a la pérdida fetal; las lesiones más frecuentes y características incluyen infartos extensos y evidencia de trombosis uteroplacentaria, además de hallazgos inespecíficos relacionados con hipoxia tisular que ocasionan retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y muerte fetal. También se encuentran involucradas algunas sustancias procoagulantes circulantes y la vasculopatía

uteroplacentaria por activación y proliferación de la célula endotelial al favorecer la adhesión y la trombosis. (42)

Los aFL bloquean la producción de prostaciclina (PGI_2) modificando el balance de la producción de PGI_2/TXA_2; también inhiben la secreción de gonadotropinas e inhiben o desplazan la anexina V de su localización placentaria interfiriendo con sus propiedades anticoagulantes (43). La anexina V es una potente proteína anticoagulante localizada en la placenta que actúa como principal cofactor para los aFL, interfiriendo o compitiendo por los fosfolípidos de carga aniónica (sitio de unión de los aFL). Por inmunohistoquímica se ha demostrado anexina V en las membranas del sincitiotrofoblasto de pacientes con SAF (44).

Aunque las placentas de pacientes con SAF pueden ser histológicamente indistinguibles de las de pacientes con pre eclampsia, las alteraciones ocasionadas por los aFL suelen ocurrir más tempranamente (antes de la semana 20 de gestación) (45).

3.2.7. Prevalencia y factores de riesgo

La frecuencia de aFL durante el embarazo es variable y depende de los antecedentes maternos; en mujeres normales con aFL, el riesgo de pérdida fetal es de 16%. (43) Títulos altos de AAC IgG (específicamente subtipo IgG_2) y de anti-$ß_2$GP 1, anticoagulante lúpico positivo, tener LES, y específicamente, el antecedente de pérdidas fetales previas, son los mejores predictores de pérdidas fetales recurrentes. Este último, y aún en ausencia de aFL, es mejor predictor que los mismos aFL; mujeres con SAF secundario tienen peor pronóstico obstétrico que las que tienen el síndrome primario. (45)

Si bien los aFL predisponen un estado trombogénico, muchas veces se requiere un factor desencadenante para que ocurra el evento clínico embarazo, cirugías, uso de anticonceptivos orales (ACO) o terapia de remplazo hormonal (TRH). Algunos autores describen que hasta el 70% de los pacientes con SAF primario presentan un evento trombótico inducido por ACO o durante el período postparto. (42)

3.2.8. Síndrome antifosfolípido primario (SAFP)

3.2.8.1. Concepto

Las manifestaciones clínicas anteriormente descritas en personas con AAF sin ninguna enfermedad subyacente suelen denominarse síndrome anticardiolipina o síndrome antifosfolípido primario (SAFP). (36)

3.2.8.2. Diagnóstico del SAFP

Harris ha sido el primer autor en establecer criterios diagnósticos para esta nueva entidad, que ha denominado anecdóticamente «síndrome del cisne negro». Los criterios propuestos contemplan aquellos aspectos clínicos claramente relacionados con los AAF (trombosis arterial y/o venosa, pérdidas fetales de repetición y trombocitopenia) y parámetros de laboratorio existencia de AAC de clase IgG y/o de AL demostrado mediante técnicas de inhibición de FL y AAC de clase IgM). Un paciente con este síndrome debería reunir un dato clínico y uno de laboratorio demostrados de forma repetida un mínimo de dos ocasiones con un intervalo de 2 meses. (36)

Se ha planteado una gran controversia acerca del método usado en la determinación de los anticuerpos antifosfolípidos, los estándares utilizados y los niveles empleados para las positividades. En un intento de estandarizar los métodos de análisis y establecer los niveles de positividad, ya se han realizado dos International Workshops. Basados en el segundo (Second International AntiCardiolipin Standarization Workshop/The Kingston Anti-Phospholipid Study Group), muchos laboratorios adoptaron los estándares establecidos por la Harris Phospholipid Association. Estos estándares se basaban en las unidades de fosfolípidos, definidas como la actividad de fijación de 1 ugml de una preparación pura de IgG e IgM de un suero estándar. (25)

Antes de establecer el diagnóstico de SAFP debería descartarse un LES según los criterios de la ARA (39) Así, parte de los pacientes con SAFP presentan otros fenómenos autoinmunes (ANA, Ac anti-DNA, prueba de Coombs positiva, Ac anti-ENA [antígenos extraíbles del núcleo] o trombocitopenia autoinmune), habituales en el LES, por lo que han sido etiquetados de LES incompletos o colagenosis indeterminadas. Asimismo, algunos de los pacientes con LES

presentan manifestaciones clínicas atribuibles a los AAF. Además, algún paciente con AAF ha desarrollado un tipo de LES, y es posible que un cambio en los criterios de la ARA pueda cambiar la tipificación de los pacientes con SAFP o LES. (28)

3.2.9. Síndrome antifosfolípido secundario

3.2.9.1. Concepto

El síndrome antifosfolípido secundario ocurre asociado a otras enfermedades autoinmunes, en particular al lupus eritematoso (46).

3.2.10. Complicaciones médicas

3.2.10.1. Trombosis de repetición

Las trombosis arteriales o venosas son las principales manifestaciones del SAF. Estas pueden afectar a vasos de cualquier calibre y localización. La trombosis venosa profunda de las extremidades es la complicación más frecuente del síndrome y puede ser bilateral y múltiple. Venas como la iliofemoral, la subclavia, la yugular y la axilar pueden ser afectadas (47). La trombosis venosa profunda puede complicarse con embolismo pulmonar. En otros sistemas venosos puede producir manifestaciones compatibles con síndrome de Budd-Chiari u oclusión de la vena retiniana central. (48, 49) La oclusión arterial puede producirse también en las arterias retinianas, coronarias, mesentéricas y periféricas. (50)

3.2.10.2. Enfermedad cerebrovascular

Ocurren accidentes isquémicos transitorios (simples o múltiples) y/o accidentes cerebrovasculares, y a menudo recurren, lo que origina demencia o gran variedad de déficits neurológicos temporales o permanentes, como la mielopatía transversa, epilepsia, corea, demencia multiinfarto, síndrome de Guillain Barré, amnesia transitoria global, enfermedad de la motoneurona, depresión y pseudotumor cerebral (51).

Algunos son secundarios a trombosis arteriales y otros tienen causa embolígena (endocarditis de Libman Sacks); pueden llevar a la confusión con psicosis esteroidea, meningitis aséptica y esclerosis múltiple. Debe sospecharse en pacientes jóvenes sin factores de riesgo. (52)

3.2.10.3. Enfermedad pulmonar

Se puede desarrollar un amplio abanico de enfermedades pulmonares. Las más comunes son el embolismo pulmonar e infarto (un tercio) y la hipertensión pulmonar tromboembólica y no tromboembólica; también se dan casos de trombosis microvascular pulmonar, capilaritis pulmonar y hemorragia alveolar (53).

3.2.10.4. Enfermedad cardiovascular

Engrosamiento valvular y desarrollo de vegetaciones (válvula mitral y aórtica): conduce a insuficiencia valvular, embolias cerebrales y cuadros sugestivos de endocarditis infecciosa (fiebre, hemorragias subungueales, hemocultivos negativos). Trombos intracavitarios. Cardiomiopatía (trombosis en la microcirculación miocárdica). Prematura reestenosis de bypass. Enfermedad periférica vascular. A pesar de todo ello, existe controversia sobre la asociación entre el SAF y un incremento de la incidencia de infarto de miocardio (52).

3.2.10.5. Manifestaciones hematológicas

Trombocitopenia y púrpura trombótica trombocitopénica (microangiopatía trombótica). A mayor número de AAC IgG, mayor trombopenia y mayor riesgo de trombosis. (52)

3.2.10.6. Episodios de sangrado

Debe sospecharse la presencia de anticuerpos protrombínicos cuando un paciente con un SAF conocido desarrolla manifestaciones de sangrado antes que trombosis. (52)

3.2.10.7. Enfermedad renal

No está clara su fisiopatología. Parece ser consecuencia de trombosis y estenosis de las arterias renales y depósitos de fibrina en los glomérulos (52). Puede ocurrir trombosis capilar glomerular, microangiopatía trombótica, trombosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal, necrosis cortical (54 - 56).

La clínica varía desde (54):

- Proteinuria inferior a 2 g/día, con función renal normal.
- Fallo subagudo con proteinuria y alteración del sedimento.
- Hipertensión grave y dolor en flanco, uni o bilateral, en pacientes con infartos renales.
- Hematuria, cilindros eritrocitarios,
- IRA o IRC

3.2.10.8. Glándulas suprarrenales

Enfermedad de Addison secundaria a trombosis de las arterias suprarrenales. (52).

3.2.10.9. Enfermedad gastrointestinal

Sangrado, dolor abdominal, abdomen agudo, necrosis esofágica con perforación o ulceración gástrica gigante o atípica duodenal, todo ello secundario a isquemia a la altura de esófago, estómago, duodeno, íleo o colon (52).

3.2.10.10. Manifestaciones cutáneas

Livedo reticularis, enfermedad de Degos (papulosis maligna atrófica), necrosis cutánea e infartos, hemorragias subungueales, tromboflebitis, gangrena digital, ulceraciones en la piel y lesiones parecidas a vasculitis (nódulos y máculas) (52).

3.2.10.11. Otras enfermedades reumatológicas

Se han visto AAF en el 20% de las polimialgias reumáticas y arteritis de células gigantes, aunque su presencia en estos pacientes no se asocia con un incremento del riesgo de trombosis. (52)

3.2.10.12. Síndrome postparto

Algunas mujeres pueden presentar complicaciones posparto que pueden representar una exacerbación autoinmune. Se caracteriza por fiebre, dolor pleurítico, disnea (52), infiltrados pulmonares y efusiones pleurales en el período posparto. En un estudio retrospectivo de mujeres con SAF, 3 pacientes desarrollaron estas complicaciones posparto; 2 de las 3 también tuvieron trombosis en el posparto y 1 desarrolló cardiomiopatía. Como reportado por otros, este síndrome también puede involucrar insuficiencia renal e hipertensión pulmonar. El mejor tratamiento es desconocido, aunque se debe considerar los glucocorticoides y la anticoagulación. (54)

3.2.10.13. SAF catastrófico

En 1992 Asherson acuñó la frase de SAF catastrófico para describir un caso de deterioro clínico rápido asociado con coagulopatía vascular acelerada en una paciente con SAF. Una minoría de las pacientes, puede presentar un síndrome agudo devastador caracterizado por múltiples y simultáneas oclusiones vasculares a lo largo del cuerpo, produciendo a menudo la muerte. Involucra al menos tres sistemas de diferentes órganos en un periodo de días o semanas con evidencia histopatológica de oclusión de múltiples vasos (54). Los factores precipitantes incluyen infecciones, procedimientos quirúrgicos, el retiro de la terapia anticoagulante y el uso de drogas como los gestágenos orales. (57)

Las pacientes típicamente tienen títulos altos de AAF y un curso clínico que evoluciona rápidamente, puede estar enmarcado por hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, trombosis generalizada (incluyendo arterial) y coagulación intravascular diseminada. La tasa de mortalidad asociada es relativamente alta y la condición debe ser considerada una verdadera emergencia. (54)

3.2.10.14. Complicaciones obstétricas

Los aFL producen complicaciones fetales y maternas; de éstas últimas, la clásica y característica, es la trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos. También incrementan el riesgo de hipertensión inducida por el

embarazo (HIE) o pre eclampsia que suele ser severa y de inicio más temprano (58). A veces puede haber abrupcio de placenta y síndrome de HELLP. Además, se han descrito corea e infarto cerebral en el período del postparto. (45)

Las complicaciones neonatales incluyen abortos, pérdida fetal y muerte fetal; en infantes viables, se puede presentar RCIU, abrupcio de placenta, nacimientos prematuros, y rara vez, trombosis neonatal. Las pérdidas fetales, manifestación obstétrica clásica y más frecuente del SAF, usualmente son recurrentes y del segundo trimestre; en el SAF primario, se presentan entre el 50 a 75% y en el secundario a LES hasta en el 90% de los casos. (59)

3.2.10.14.1. Pérdida Gestacional

Su efecto más temible es la muerte fetal. En las gestaciones confirmadas por la presencia de latido cardiaco fetal, la evolución de los acontecimientos es clara: en las primeras semanas se produce una trombocitopenia leve, por lo demás la gestación transcurre sin complicaciones en las primeras fases. A partir de la semana 15 el crecimiento fetal se vuelve más lento. (54)

Las probabilidades de supervivencia del embarazo en las mujeres con SAF secundario no tratado, títulos de aCL mayor o igual a 80 unidades GPL y muerte fetal previa podrían ser de sólo 20%, mientras que si se instaura tratamiento puede ascender la supervivencia hasta el 80%. (54)

El AL no se cuantifica, es más específico pero menos sensible que los títulos de aCL como factor de predicción de la muerte fetal (60). La administración de corticoides hace que el AL vuelva a la normalidad, lo que no sucede con los aCL. El pronóstico del embarazo no mejora aunque se corrija la actividad del anticoagulante o desciendan los títulos de aCL. Los AAF compiten con la proteína anticoagulante placentaria I (anexina V) y posiblemente impiden su función anticoagulante, permitiendo los fenómenos de coagulación a nivel placentario. En las placentas de los fetos

muertos pueden identificarse AAF, ß2 glucoproteína I y proteína anticoagulante placentaria I en las mismas localizaciones histológicas: En mujeres con partos normales no se observan estos anticuerpos. (54)

Las pérdidas fetales recurrentes son otras de las manifestaciones más estrechamente relacionadas con la presencia de AAF. Estas pérdidas pueden ocurrir en cualquier momento durante el embarazo pero alrededor del 50% de los casos se presentan en el segundo y tercer trimestre de la gestación. Este es un dato que diferencia los abortos de este síndrome de los de la población normal, que suelen ocurrir durante el primer trimestre del embarazo y suelen estar relacionados con causas no inmunológicas (alteraciones morfológicas o cromosómicas) (58).

Es probable que la evolución perinatal esté en función tanto del nivel de anticuerpo, como del isotipo, en este sentido, Derue et al. fueron los primeros en informar sobre la asociación entre anticuerpo anticardiolipina y las pérdidas fetales, en un estudio realizado en una casuística de 40 pacientes, muchas de las cuales tenían LES y 23 de ellas presentaban una historia a de pérdidas fetales. (25, 61)

Las recomendaciones Second International Anticardiolipin Standar Workshop indicaron que solamente los casos con moderado o alto nivel de anticardiolipina (16 o más unidades de GPL) tienen una importancia clínica relevante. Esto sin embargo, no está totalmente aceptado, observando que las determinadas subclases de inmunoglobulinas o los títulos de éstas no discriminan entre el éxito o el fracaso de la evolución de una determinada gestación con altos títulos de anticardiolipina. (18, 23, 58).

La tasa de abortos en el síndrome antifosfolípido está aún por determinar aunque se llevan a cabo estudios epidemiológicos y la determinación de los AAF es ya prácticamente una prueba de rutina en las personas con abortos recurrentes. En mujeres con historia de gestaciones normales, sólo un 2% tienen AL o AAC a cualquier título y menos de un 0,2% tienen títulos altos de

estos anticuerpos. De aquí que la determinación de estos anticuerpos en mujeres embarazadas sin antecedentes obstétricos patológicos sea de poco valor. La historia de los embarazos previos es importante para determinar la significación de una prueba positiva para AAF. Se estima que si una paciente con LES tiene AL o al menos títulos medios del isotipo IgG de los AAC, el riesgo de aborto espontáneo en el primer embarazo es del 30%, y si tiene una historia de al menos 2 pérdidas fetales previas, el riesgo aumenta hasta el 70% en el siguiente embarazo. Los mecanismos patogénicos que causan los abortos no se conocen completamente (58). Las complicaciones obstétricas se intentan explicar mediante trombosis e infartos placentarios múltiples (61). Una trombosis progresiva de la microcirculación de la placenta condicionaría una insuficiencia placentaria, retardo en el crecimiento fetal y, finalmente, pérdida fetal. Esta podría ser una posible explicación, pero no en todas las placentas examinadas se han hallado áreas de infartos por lo que deben de existir además otros mecanismos. El feto abortado es generalmente normal exceptuando el retraso en el crecimiento. Parece, por tanto, que las alteraciones en la placenta, más que fetales, son las responsables de las muertes intrauterinas. (58)

La alteración placentaria más frecuentemente descrita es la del infarto de la placenta. Se ha observado que existen amplias zonas de infarto, lo que sugiere una amplia lesión de los vasos útero placentarios. Se han descrito necrosis fibrinoides, aterosis aguda y trombosis intraluminales en las arterias espirales y de la placa basal. El descenso del flujo sanguíneo materno hacia la placenta es una consecuencia de estas lesiones estenóticas vasculares, lo que constituye, además, un factor de lesión fetal. Sin embargo, no en todos los casos de AAF se aprecian estas extensas lesiones placentarias. (23)

El hecho de que se objetiven alteraciones en los estudios hemodinámicos de los vasos útero placentarios sugiere que la causa de la lesión y/o la muerte fetal puede estar, además, relacionada con las alteraciones vasculares uterinas. Su efecto negativo puede producirse en los momentos muy iniciales de la gestación; así, otra hipotética posibilidad sería la acción

de los AAF sobre los FL de la membrana trofoblástica, que bloquearía el anclaje del receptor para el factor del crecimiento trofoblástico. (61)

Además, en estudios experimentales (61) se ha descrito que:

a. Los AAC inducen el fracaso reproductivo en la rata interfiriendo en la propia implantación embrionaria, pudiendo reaccionar directamente con los embriones preimplantativos, en el trofoectodermo.

b. Los síndromes primarios, en la rata, se asocian con una baja producción de citocinas (fundamentalmente interleucinas 3 y factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos) que constituyen los factores reguladores «positivos» (favorecedores) en el embarazo, y, además, la administración in vivo de interleucina 3 recombinante previene la pérdida embrionaria, y

c. Los AAC pueden alterar la secreción de HCG durante las fases precoces del embarazo, pudiendo influir sobre la evolución de la gestación. De ahí que, aparte de los fenómenos trombóticos, las pérdidas embriofetales pueden ser ocasionadas por las alteraciones en las citocinas, las alteraciones en la implantación y/o una secreción hormonal placentaria anómala de HCG.

d. Por último, el AL podría producir patología directamente sobre el feto y ello estaría apoyado por la observación de que los AAC de clase IgG, los que atraviesan la placenta, son los que más se han implicado en génesis de las complicaciones obstétricas.

Así pues, se ha empleado un gran número de mecanismos, la mayoría inmunodependientes, para explicar la fisiopatología del proceso, en especial en los casos con anticoagulante tipo lupus, el más ampliamente estudiado. De todas maneras, la hipótesis más atractiva para explicar las alteraciones trombóticas, en especial en los vasos útero placentarios, incluye una inhibición de la síntesis de prostaciclina (PGI_2). (61)

La PGL, sintetizada y segregada por las células endoteliales vasculares, es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, así como un importante factor en el mantenimiento de un funcionamiento vascular normal. Contrariamente, el tromboxano A_2, un metabolito prostaglandínico producido por las plaquetas, es vasoconstrictor y promueve la agregación plaquetaria. Los pacientes con anticoagulante tipo lupus, presentan una inhibición en la producción de PGI_2 por parte del endotelio vascular. En esta situación, el tromboxano A_2 puede predominar, predisponiendo a vasoconstricción, agregación plaquetaria y trombosis intravascular. Se cree que la disminución de la síntesis sea debida a la unión del anticoagulante tipo lupus con las membranas de las células endoteliales interfiriendo con ello en la metabolización de los precursores fosfolipídicos de la síntesis de prostaglandinas. (61)

La posibilidad de alterar la formación de prostaciclina ha sido estudiada de nuevo por Watson et al., quienes observaron que en un subgrupo de casos con predisposición a la trombosis descendía la producción de PGI endotelial mediada por la trombina, mediante una inhibición de la actividad de la fosfolipasa A_2, sin lesión endotelial celular. Estos mismos autores pudieron observar, posteriormente, que esta acción inhibitoria era reversible añadiendo ácido araquidónico exógeno y la actividad enzimática de varias formas de fosfolipasa A_2 se inhibía también por los AAF. Lellouche et al. estudiaron la producción global de tromboxano A_2 y prostaciclina en pacientes con anticoagulante lúpico; midiendo sus metabolitos en orina apreciaron un importante incremento de la relación TxA_2/PGI_2, sugiriendo que la secreción de PGI_2 en respuesta al incremento de TxA_2 plaquetario estaba disminuida. (20, 61, 62)

Algunas pacientes fueron estudiadas un año más tarde y mantenían el mismo patrón de elevación del TxA_2, lo que les permitió apuntar la posibilidad de que el fenómeno plaquetario, en esas pacientes, era permanente. En este sentido, se ha podido observar también que los fragmentos F $(ab)_2$ aislados en algunas pacientes con AAF inducen un pequeño, pero significativo, incremento de activación de plaquetas

normales-lavadas, demostrado por un aumento de TxB_2. El mismo grupo también ha observado que los AAF incrementan la activación de las plaquetas por la trombina, así como de la formación de tromboxano. Kaaja et al. han mostrado, en casos con AAF y LES, una disminución de la relación prostaciclina/tromboxano. Además, Peaceman et al. también pudieron apreciar un incremento de la formación de tromboxano A_2 en tejido placentario pero sin afectar la producción de prostaciclina. (23, 62)

Es interesante recordar aquí las aportaciones de Remuzzi et al. quienes apreciaron que la síntesis de PGI_2 tanto en los tejidos vasculares maternos como fetales estaba disminuida en los casos de pre eclampsia y de insuficiencia placentaria. Además, la relación PGI_2 y tromboxano A_2 también está alterada. Es más, también se ha objetivado un descenso de la producción de PGI_2 de los vasos umbilicales en los casos en que, siendo la madre normotensa, el feto desarrolla un retraso del crecimiento intrauterino (20, 23). En los casos con anticuerpos antifosfolípidos, también ocurren fenómenos pre eclámpsicos, así como retraso del crecimiento intrauterino, rotura prematura de membranas, prematuridad (61, 62).

Además, también vale la pena destacar que el anticoagulante no tan sólo actúa sobre la síntesis de PGI_2 del epitelio vascular, sino que también actúa sobre la fracción fosfolipídica de las plaquetas y sobre otras funciones protrombóticas y antitrombóticas que actualmente se sabe que ocurren en la superficie endotelial vascular (p. ej., activación de la proteína C, fibrinólisis, factores de la coagulación, etc.) y que al ser procesos de membrana están mediatizados por fosfolípidos. Asimismo, no debe descartarse la posible acción de que estos antifosfolípidos puedan fijarse con los fosfolípidos de las membranas plaquetarias, causando la activación de éstas, favoreciendo su agregación y posterior trombosis. (25, 61)

El mecanismo íntimo por el que el anticuerpo antifosfolípido produce las pérdidas fetales es que estos anticuerpos pueden causar trombosis en los vasos placentarios, dando como resultado un infarto de la placenta y la pérdida fetal. La trombosis de los vasos placentarios y los infartos

placentarios no aparecen de manera uniforme en todas las placentas de los fetos abortados de pacientes con antifosfolípidos, siendo por lo tanto hechos no específicos de estas pacientes. Por ello, incluso algunos apuntan la posibilidad de que otros autoanticuerpos, distintos a los anti-fosfolípidos, pudieran desempeñar algún papel. Esta posibilidad necesita estudios futuros, puesto que podría explicar las pérdidas fetales de repe-tición en casos en que no se detecta ni anticoagulante ni anticardiolipina, pero en los que se aprecian cursos fetales parecidos (retraso del crecimiento muy severo, muerte fetal, infartos placentarios, placentas con peso pequeño, etc.) (25, 29, 61)

Los hijos de las madres con AAF generalmente son normales, con la excepción de que presentan las complicaciones propias de la prematuridad, tan frecuente en estos casos. Sin embargo, en algunos neonatos, se han podido hallar trombosis de la vena renal, la cava inferior, la arteria cerebral media y la aorta. Dado que la IgG atraviesa la barrera placentaria, el síndrome de AAF también debe formar parte del diagnóstico diferencial en los casos de trombosis neonatal. (25, 29)
Las mujeres con AAF pueden presentar otras complicaciones como pre-eclampsia (63), insuficiencia útero-placentaria y partos prematuros. (63) Se han descrito además, aunque muy raramente, síndrome HELLP (64), corea gravídica (65) y muerte materna. (66).

3.2.10.14.2. Pre eclampsia y antifosfolípidos

Se asocia la pre eclampsia con ciertos fenómenos autoinmunes. Esta asociación probablemente muestra el hecho de que en pre eclampsia en los casos de AAF existen hechos muy semejantes: áreas de infarto placentario, lesiones endoteliales placentarias y retraso del crecimiento intrauterino. Ya en 1989, Brañch et al. observaron que el 16 % de las pacientes que desarrollaron pre eclampsia severa antes de la semana 34 presentaban anticuerpos antifosfolípidos. Milliez et al., por su parte, apreciaron que el 16 % de la casuística de pre eclámpsticas presentaban anticuerpos antifosfolípidos, frente al 3 % de la población normal. (61)

Uno de los aspectos fisiopatológicos responsables de la acción de los AAF es su alteración sobre el equilibrio entre ciertos prostanoides. Este mecanismo es semejante al observado en la pre eclampsia. Dos son las PG implicadas más frecuentemente en la fisiopatología de la pre eclampsia: la PGL, con acciones vasodilatadoras y antiagregante, y el TxA_2, vasoconstrictor y proagregante. Durante el embarazo normal existe en la placenta, un incremento de la PGI_2 y del TxA_2, manteniéndose un equilibrio entre ambos. Por lo contrario, en la pre eclampsia, este equilibrio parece que se rompe a favor del TxA_2, con lo que se produce una tendencia a la vasoconstricción, aumento de la agregación plaquetaria y activación de la coagulación, todo lo cual conduciría a una disminución del flujo útero placentario. (61)

A nivel periférico, aunque se ha observado un desequilibrio entre TxA, y PGL, también al TxA_2, no se ha podido demostrar un aumento de éste, observándose exclusivamente una disminución de los niveles de PGL. Esta enfermedad se ha asociado con cambios en el metabolismo del ácido araquidónico, en la vía de la ciclooxigenasa. (61)

Fitzgerald et al. demostraron un incremento en la biosíntesis de TxA_2 que atribuyeron a la activación plaquetaria en la circulación placentaria. Cuando se han medido los niveles de TxA_2 y PGI_2 en el tejido placentario, se ha hallado, en las pacientes con pre eclampsia, un incremento en el cociente TxA_2/PGI, principalmente debido a una disminución de los niveles de PGI_2, aunque también se ha hallado un aumento del TxA_2. La disminución en la producción de PGI_2 en la pre eclampsia puede deberse a la menor disponibilidad de ácido araquidónico (AA) en la circulación fetal. (61)

Otra posibilidad es que la PGI_2 fetal y materna esté inhibida por otras sustancias. En esta inhibición podrían intervenir los metabolitos del AA derivados de la vía de la lipooxigenasa. Estos metabolitos son los leucotrienos (A_4, B_4, C_4, D_4, E_4 y F_4) derivados del 5-HPETE y del 12-HPETE. La vía de la lipooxigenasa es menos conocida que la de la ciclooxigenasa, pero no por ello es menos importante. Los leucotrienos B_4,

C_4 y D_4 fisiológicamente desempeñan un papel más importante. El leucotrieno B_4 produce un incremento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y broncoconstricción, mientras que los leucotrienos C_4 y D_4, conocidos también como sustancias de reacción lenta de la anafilaxia, producen, al igual que el B_4, vasoconstricción, incremento de la permeabilidad vascular y broncoconstricción. Por su parte, el 12-HPETE inhibe la síntesis de las prostaciclinas. (25)

Diversos autores han demostrado que los tejidos uterinos y placentarios humanos son capaces de producir derivados del AA por la vía de la lipooxigenasa, incluyendo 5-HPETE y precursores de los leucotríenos (12 - HPETE), y estos productos están elevados en la pre eclampsia. Biagi et al. observaron un incremento del leucotrieno B_4 en la pre eclampsia. La concentración de B_4 es cinco veces superior en la hipertensión inducida por el embarazo (HIE) que en la gestación normal. Todos estos hallazgos han hecho especular que la elevación en la síntesis de productos de la vía de la lipooxigenasa, en la unidad útero placentaria, puede ser la responsable de la inhibición de la PGI_2, de la hipertensión y del incremento de la permeabilidad vascular, características de la pre eclampsia. Estos factores conducirían a una disminución de la perfusión del espacio intervelloso (EIV) con la consiguiente hipoxia placentaria y lesión trofoblástica. En este sentido, tal y como ya se mencionó, los AAF producirían alteraciones en la perfusión del EIV. (25)

La lesión hipóxica del trofoblasto sería la responsable de la alteración en el cociente TxA/PGI_2, lo que conduciría a un aumento de la agregación plaquetaria y a una activación del sistema de la coagulación con el consiguiente depósito de fibrina, y produciría una disminución más acusada de la perfusión del EIV, cerrando así un círculo vicioso. La lesión del trofoblasto induciría la formación y la secreción de uno o varios factores placentarios mitogénicos (probablemente, peróxidos lipídicos) a la circulación general que producirían una lesión del endotelio vascular. La lesión endotelial sería la responsable del aumento de la fibronectina, de la permeabilidad vascular alterada y de la disminución de la producción de

PGI_2. El incremento relativo del TxA, secundario a la disminución de la PGI_2 al producir vasoconstricción arterial y venosa, aumento de la sensibilidad a la angiotensina II, agregación plaquetaria y activación de la coagulación, explicaría la sintomatología clínica de la HIE. (25)

Se especula que en los casos de SAF, los anticuerpos pueden provocar la alteración por varios mecanismos. El primero, mediante la acción sobre la perfusión. Estos anticuerpos pueden fijarse en antígenos presentes en los vasos placentarios, causando infartos, retraso del crecimiento e incluso la muerte fetal. El segundo, actuando mediante la secreción de los prostanoides. En este sentido, probablemente no actuarían reduciendo la síntesis endotelial, sino aumentando la secreción de tromboxano a nivel placentario. Se ha podido observar la fijación de AAF en la interfase feto-placenta. (25)

En ciertos experimentos realizados en el animal pudo apreciarse que la inyección de estas inmunoglobulinas, en animales sanos, produjo una situación patológica semejante a la pre eclampsia y su efecto podría extenderse a las propias células trofoblásticas, alterándose su propia producción de prostaglandinas. Algunos AAF actúan bloqueando el proceso de activación celular mediante la interferencia enzimática de las membranas. La administración de aspirina en la prevención de la pre eclampsia podría actuar sobre las células T, impidiendo este bloqueo. Como se sabe, la aspirina aumenta la concentración intracelular de calcio. El calcio es un importante segundo mensajero, esencial para la activación celular, en especial en las células T. Así, aparte de su acción sobre los prostanoides, la aspirina puede corregir la función de las células T. Es evidente que, cuanto más precoz y más grave sea la pre eclampsia, la posibilidad de que se asocie con AAF aumenta y, a la inversa, los casos con títulos muy altos de AAF suelen cursar con pre eclampsia. (25)

3.2.10.14.3. Trombocitopenia

Ciertos estudios han objetivado una trombocitopenia en las pacientes con anticoagulante tipo lupus y/o con anticuerpo anticardiolipina. Se especula que el mecanismo por el que se produce esta trombocitopenia es desconocido, aunque es posible especular sobre el papel que puede desempeñar la presencia de fosfolípidos en la membrana plaquetaria con lo que el anticuerpo podría actuar y una vez alterada la membrana plaquetaria, intervenir de manera anómala sobre los mecanismos de la coagulación, con resultado de agregación de éstas y aparición de trombosis. (24)

Los antifosfolípidos sólo se fijan a la plaqueta cuando está alterada su membrana, pero no cuando la plaqueta está intacta, lo cual permite sugerir que para que el anticuerpo pueda actuar necesita previamente una alteración de la membrana plaquetaria, con el fin de que se expongan los fosfolípidos al anticuerpo. Este mecanismo Este cambio, que ocurre durante la activación plaquetaria, se denomina flip-flop, y en él los FL de carga negativa afloran al exterior y los de carga neutra lo hacen al interior, con lo que las membranas plaquetarias se convierten en un terreno abonado para que la coagulación sanguínea tenga lugar. (17). La cara interna de la membrana plaquetaria es rica en FL de carga negativa. Por un mecanismo mal conocido, éstos quedarían expuestos al exterior durante la activación plaquetaria, por lo que serían dianas de los AAF, que facilitarían la lisis plaquetaria por parte del sistema mononuclear fagocítico. Respecto a la coagulación se ha comprobado que una inmunoglobulina monoclonal con actividad de AL inhibe la unión del factor Xa a los FL. (24, 61).

3.2.10.14.4. Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) y Sufrimiento Fetal

Las mujeres con SAF tienen un riesgo sustancial de insuficiencia placentaria manifestada por RCIU, oligohidramnios y sufrimiento fetal. La tasa de RCIU es del 30% entre mujeres bien caracterizadas con SAF. El 50% de todas las pacientes con SAF tienen registros anormales de la FCF en el tercer trimestre. (54)

El-Roeiy et al. en 1989 informaron de una alta prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en casos de Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU) en los estados hipertensivos del embarazo (EHE), en especial los de isotipo IgG, y Milliez et al comunicaron que incluso en los RCIU sin causa aparente puede haber una base inmunológica fosfolipídica que los explique, aunque si revisamos los datos de Schiff et al., esto no implica que luego se pueda solucionar con aspirina a bajas dosis, dado que cuando se llega al diagnóstico de EHE o de RCIU, la situación endotelial ya está tan afectada que la acción del ácido acetilsalicílico (ASA) no puede manifestarse. (25, 29, 61)

Durante 1991, se abrió una línea de investigación epidemiológica enfocada a determinar la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina en una serie de patologías obstétricas, tales como: Muertes fetales inexplicadas Pre eclampsia, RCIU, Rotura prematura de membranas (RPM); cuya etiología resulta frecuentemente de causa desconocida y hay una elevada frecuencia de asociación entre estas patologías y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. (25, 29)

3.2.10.14.5. Rotura Prematura De Membranas (RPM)

En la etiología de la RPM se esgrime un mecanismo prostaglandínico que, podría estar afectado precisamente por las acciones antifosfolipídicas. La acción de la fosfolipasa A_2, quien inicia la cascada de degradación del ácido araquidónico, dando como resultado final la síntesis de prostanoides. Su inhibición podría conllevar la priorización hacia la síntesis de otras sustancias, mediante líneas de degradación no dependientes de la ciclooxigenasa. (25, 29)

3.2.10.14.6. Parto Pre término

Principalmente secundario a las complicaciones mencionadas anteriormente, el parto pretérmino, es muy común entre pacientes con SAF, ocurriendo en aproximadamente 1/3 de los embarazos tratados con SAF. Tras el parto los recién nacidos se recuperan de su bajo peso en forma rápida, teniendo un desarrollo normal, comparable a los de la misma edad

gestacional. Aquellos lactantes, tanto los de pretérmino como los que sufrieron RCIU no presentan este síndrome, aunque en algunos casos raros hay paso transplacentario de anticuerpos, con efectos nocivos. (54)

3.2.10.15. Criterios diagnósticos de SAFP

Los criterios clínicos y laboratoriales del SAFP fueron revisados por el comité de expertos en 2002 (28) los cuales se enumeran a continuación:

3.2.10.15.1. Criterios Clínicos:

1. Trombosis Vascular: Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial o venosa, o de pequeños vasos dentro de tejido u órgano, con excepción de trombosis venosa superficial.
2. Morbilidad en el embarazo:
    a. Una ó más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal, más allá de las 10 semanas gestacionales ó
    b. Uno ó más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas gestacionales.
    c. Tres ó más abortos espontáneos consecutivos de causa inexplicable antes de las 10 semanas gestacionales.

3.2.10.15.2. Criterios Laboratoriales:

1. Anticuerpos anticardiolipinas: Anticuerpos IgG o IgM en títulos medios o altos, en dos o más ocasiones con 6 semanas de diferencia.

2. Anticoagulante Lúpico: Anticuerpo presente en el plasma en dos ó más ocasiones por lo menos con 6 semanas de diferencia de acuerdo a las normas establecidas.

De 15 a 20 unidades de fosfolípidos dividen del umbral bajo al mediano. (15) Un diagnóstico definitivo de síndrome antifosfolípido requiere la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio. No existen límites de intervalos entre los eventos clínicos y los hallazgos positivos en el laboratorio. (67)

Los anticuerpos antifosfolípido que no se encuentran incluidos dentro de los criterios diagnóstico son los siguientes: anticuerpos anticardiolipina IgA, anticuerpos anti B2-glicoproteína I, y anticuerpos antifosfolípido dirigidos contra otros fosfolípidos diferentes a la cardiolipina (ej. fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina) o contra proteínas unidas a fosfolípidos diferente a la cardiolipina unida a B2-glicoproteína I (por ej. protrombina, anexina V, proteína C o proteína S). (67)

3.2.11. Nuevos criterios de clasificación

El SAF involucra a un diverso número de especialidades médicas; además, la diversidad y variabilidad en la sensibilidad y especificidad de algunas de las manifestaciones clínicas y de los diferentes aFL, condujo a muchos expertos de diferentes centros del mundo como Gharavi, Harris, Hughes, Khamashta, Lockshin, y Piette entre otros, a desarrollar nuevos criterios para la clasificación del SAF mediante un consenso internacional. (62)

3.2.11.1. Criterios clínicos

1. Trombosis vascular (arterial, venosa o de pequeños vasos)
2. Morbilidad obstétrica

3.2.11.2. Criterios serológicos

1. AAC IgG o IgM en títulos moderados o altos
2. Anticoagulante lúpico (+), en 2 o más ocasiones; intervalo > 6 semanas

Se establece el diagnóstico en presencia de al menos un criterio clínico y uno serológico. (45)

Específicamente con relación a embarazo, los anteriores criterios se han ampliado al término de morbilidad obstétrica, que ahora incluyen 3 o más pérdidas embrionarias, nacimientos prematuros por pre eclampsia severa o insuficiencia placentaria; ya no se requieren pérdidas fetales múltiples. (45)

3.2.11.3. Morbilidad obstétrica (45)

1. Tres pérdidas embrionarias (Con morfología fetal normal y exclusión de causas anatómicas, cromosómicas y hormonales de la madre consecutivas) menor de 10 semanas
2. Una o más muertes fetales (Con morfología fetal o neonatal normal) mayor de 10 semanas
3. Una o más muertes prematuras (Con morfología fetal o neonatal normal) menor de 34 semanas por: Pre-eclampsia severa o eclampsia Insuficiencia placentaria.

3.2.12. Tratamiento

3.2.12.1. Tratamiento de la mujer no embarazada con SAF (54)

a. Reducir los factores que predisponen a trombosis.
b. Tratar la hipertensión si está asociada.
c. Suspender el tabaquismo.
d. Tratar las dislipidemias si están asociadas.
e. Contraindicar anticonceptivos orales que tengan estrógenos.
f. Evitar vida sedentaria.
g. Anticoagulantes orales en caso de trombosis venosa.

3.2.12.2. Tratamiento de la mujer embarazada con SAF

Se sigue considerando empírico por falta de estudios bien controlados con grandes números de pacientes, está relacionado con los niveles de los anticuerpos, el tipo de evento trombótico y características propias del paciente (68). En el tratamiento del síndrome se ha evolucionado a través del tiempo creándose guías que se han cambiado con el conocimiento de la enfermedad (69 - 71), se sugirió inicialmente aspirina 75 - 100mg al día para pacientes asintomáticos con el anticoagulante o el anticuerpo, anticoagulación por tiempo corto con warfarina en casos de un solo episodio de trombosis y heparina en situaciones de riesgo, si había antecedentes de múltiples trombosis: aspirina y warfarina, y si se presentaba oclusión arterial: aspirina. La

educación del paciente es necesaria para el éxito del tratamiento. El diagnóstico temprano es fundamental, y en el manejo agudo de la trombosis se requiere inmediata anticoagulación (72). En 1995 Khamashta y cols presentan una serie de 147 pacientes con el síndrome y los siguen durante seis años y demuestran claramente que la anticoagulación con warfarina de alta intensidad con un INR mayor de 3 con o sin asa 75 mg al día era el tratamiento más efectivo (24).

Al comparar el riesgo de sangrado por warfarina por año, (de 1 en 14 a 50) al de trombosis en pacientes con el síndrome no tratado de 1 a 3 a 5 por año la balanza se inclina claramente para la anticoagulación (73). Algunos invocan un INR de 2-3 con trombosis venosa profunda y reservan anticoagulación de INR de 3 a 4 para aquellos con trombosis venosa recurrente o trombosis arterial (74 - 76). Se ha dicho que los pacientes con fluctuaciones en su INR saben cuando ocurre por presentar manifestaciones neurológicas que ellos reconocen. La anticoagulación oral con warfarina por tiempo indefinido es la terapia de elección, se considera que un INR de 3 a 4 es efectivo para lograr su prevención, a diferencia del usual de 2 a 2.5 (77), aunque recientemente Douketis y cols (78) plantea que la anticoagulación con warfarina a un INR de 2 a 2.5 también podría funcionar.

El adicionar ASA es debatido, quizás su principal beneficio está en la prevención de los ACV. Si hay trombosis venosa cerebral algunos recomiendan anticoagulantes orales por tres meses en aquellos sin déficit de coagulación, por un año para aquellos que lo presentan y de por vida para aquellos que han tenido recurrencia (79).

3.2.12.3. Corticoides e inmunodepresión

La primera vez que se informó de una posibilidad de tratamiento de estos casos, tal y como ya se ha comentado, fue cuando Lubbe et al. y posteriormente Farquarson et al. y Branch et al. trataron a estas pacientes con una combinación de prednisona y bajas dosis de aspirina. La prednisona se administró a dosis de 40 - 60 mg/día, apreciándose una

reducción del nivel de anticoagulante, medido mediante un descenso del tiempo de activación parcial de tromboplastina. Otros esquemas de tratamiento administran heparina, en vez de aspirina. En una serie de trabajos presentada por Reece et al se pudo apreciar que, al utilizar prednisona sola, el éxito global fue del 39%. Cuando la prednisona se utilizó en combinación con aspirina, el éxito global aumentó hasta el 72,3 %. La dosis utilizada ha sido entre los 10 y los 60 mg de prednisona, y en ciertas series se ha ajustado a la actividad antilúpica. La pregunta acerca de cuál es la correlación entre inmunodepresión y éxito no ha sido respondida todavía. Branch et al observaron que la normalización del TTPA en pacientes con anticoagulante lúpico no aseguró una gestación con éxito. Además, la persistencia en la anomalía del TTPA no se acompañó invariablemente de muerte fetal. (80)

La administración de corticoides no se puede considerar muy efectiva en la prevención de trombosis por cuanto, aun bajo esa terapia, las pacientes pueden presentar nuevos episodios trombóticos. El entusiasmo inicial fue turbado por los resultados de Locksin et al, quienes observaron 10 casos de muerte fetal en 13 pacientes tratadas con corticoides. Un esquema terapéutico con baja dosis de heparina, tuvo tan buen efecto para prevenir la muerte fetal como un régimen terapéutico con alta dosis de prednisona más baja dosis de heparina, pero la morbilidad materna y el parto prematuro fueron más frecuentes en los casos tratados con prednisona. La morbilidad materna incluye osteoporosis, con alteraciones vertebrales (aplastamientos), rasgos cushinoides, insuficiencia adrenal posparto, hipertensión arterial, infecciones recurrentes y agravamiento de diabetes gestacionales. Ello obliga a que este tipo de tratamiento deba ser valorado cuidadosamente en pacientes con alteraciones de la tensión arterial, diabetes, infecciones, etc. (80).

No se han podido apreciar efectos directos en el feto imputables a la prednisona, gracias a la importante cantidad de deshidrogenasa en la placenta. Así pues, los estudios realizados con prednisona asociada con aspirina a bajas dosis no han señalado mejores resultados en la evolución

fetal al compararlos con los que utilizan bajas dosis de heparina y aspirina, aunque la frecuencia de prematuridad y morbilidad materna fue significativamente superior en las pacientes asignadas al grupo que fue tratado con prednisona. (80)

En tres de los 8 casos de la serie de Branch et al., aquellas que no recibieron la terapia de prednisona y aspirina hasta después de las 16 semanas presentaron pre eclampsia severa, por lo que tuvo que finalizarse la gestación tempranamente (entre las 27 y las 33 semanas). En esos casos hubo un importante retraso del crecimiento, por debajo del percentil 10. Asimismo, en esos casos las placentas también fueron pequeñas y con extensas zonas de infarto. De la misma serie, dos pacientes iniciaron la terapia antes de las 6 semanas de gestación; una de ellas mantuvo elevado el nivel de TTPA, a pesar de una dosis diaria de prednisona de 50 mg. Sin embargo, ambas dieron a luz un recién nacido de peso adecuado y vivo, y las placentas presentaron aspecto histológico y peso normales. (80)

3.2.12.4. Recambio plasmático

Se ha utilizado para reducir los títulos de anticuerpo circulante en enfermedades autoinmunes, principalmente ante eventos trombóticos sistémicos y graves. En dos casos se ha utilizado el recambio plasmático, con el fin de reducir la cantidad de anticuerpos y quizás añadir algún factor. Los dos casos tuvieron éxito, pero, como puede suponerse, ello no da pie a pensar en que el papel de esta terapia esté plenamente establecido. (81)

3.2.12.5. Aspirina

La administración de pequeñas dosis de aspirina (40-100 mg/día) inhibe selectivamente la síntesis de TxA_2 y con ello corrige la relación prostaciclina/tromboxano, alterada por los AAF. Al igual que lo objetivado para la prevención del retraso del crecimiento intrauterino o para la pre eclampsia, no se han puesto de manifiesto efectos secundarios negativos tanto a nivel materno como fetal con ese esquema terapéutico. Balasch et

al. han utilizado un régimen de administración de aspirina, 100 mg/día, desde un mes antes del inicio de la gestación y a lo largo de todo el embarazo, añadiendo habitualmente prednisona (15-30 mg al día), en la segunda mitad del embarazo, con el fin de prevenir las complicaciones autoinmunes, como la trombocitopenia. El índice de éxitos ha sido del 90,5 %, no hubo manifestaciones adversas con la terapia, a excepción de las secundarias a la prematuridad (20 % de las gestaciones viables). No apreciaron ningún caso de retraso del crecimiento intrauterino y el 5 % de pre eclampsia. (20)

3.2.12.6. Heparina

El fundamento fisiopatológico para su utilización radica en que las pérdidas fetales pueden estar relacionadas con procesos trombóticos en los vasos uterinos, que provocarían una disfunción o alteración del funcionamiento placentario. Se han aportado éxitos del 75-93 % de los casos con esquemas terapéuticos que utilizan dosis de 10.000 a 36.000 UI (superiores a las dosis profilácticas e inferiores a las dosis de descoagulación). Existen ciertos riesgos potenciales como las hemorragias y la osteoporosis, sobre todo si la heparina se utiliza conjuntamente con prednisona. La trombocitopenia es muy rara. El hecho de que deba ser administrada diariamente de manera subcutánea y controlada mediante estudios de laboratorio es otra desventaja para su utilización. (82)

La aparición de la heparina de bajo peso molecular pareció aportar algún beneficio adicional, puesto que puede ser administrada una sola vez al día (vida media más larga) y no requiere monitorización del laboratorio. Si bien se pensaba en su inocuidad sobre la coagulación fetal, existen algunos datos que apuntan la posibilidad de que atraviese la barrera placentaria, al menos en la oveja, alterando el sistema de coagulación fetal. Algunos investigadores han utilizado warfarina, pero, dada su teratogenicidad, no debe ser utilizada antes de la semana 12 de gestación. (82)

3.2.12.7. Inmunoglobulinas

En 1988, Carreras et al., basados en el hecho de que no siempre el esquema propuesto obtenía los resultados esperados junto con unos efectos secundarios indeseables, muchas veces importantes, propusieron tratar a estas pacientes con altas dosis de inmunoglobulina por vía intravenosa, según el resultado obtenido en una paciente. El tratamiento se inició en la semana 17, administrando una dosis estándar de 400 mg/kg/día durante 5 días. La actividad inhibitoria desapareció inmediatamente después de finalizada la terapia con gammaglobulina, apreciándose una normalización del TTPA y un aumento de las plaquetas. Se repitió la dosis en las semanas 22 y 27, durante 2 días. En la semana 28 se detectó el inicio de un retraso del crecimiento y en la semana 34 hubo que finalizar la gestación obteniendo un recién nacido sexo femenino de 1.250 g mediante cesárea, cuya evolución posterior fue normal. Asimismo, la madre presentó una evolución normal. (82)

Los autores basaron el intento terapéutico en el hecho de que ya se habían utilizado grandes cantidades de inmunoglobulina en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática, con excelentes resultados. Además, se observó un descenso de los anticuerpos del factor VIII. Esta depresión puede estar mediatizada por una interacción entre el idiotipo y el antiidiotipo. Sin embargo, es posible que la alta dosis produzca un descenso de la actividad del anticoagulante, aunque en este caso presentado por Carreras no se apreciase, puesto que los resultados para el anticoagulante persistieron positivos, lo cual podría ser la explicación de que el resultado obtenido no fuese del todo satisfactorio (RCIU en semana 34, con pre eclampsia, que obliga a finalizar la gestación). (82)

3.2.12.8. Otros

Laskin CA y colaboradores en Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA trial. 2009; valoró las pruebas que la heparina en combinación con dosis bajas de aspirina (LDA) es superior a la LDA sola para mejorar las tasas de nacidos vivos en los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y la pérdida

recurrente de embarazo. En las pacientes que recibieron heparina (ya sea no fraccionada o de bajo peso molecular) en combinación con LDA hubo aumento significativo estadísticamente en la tasa de nacidos vivos. (83) Durante el período 2000 - 2004, 859 pacientes fueron reclutadas y seleccionados, pero sólo 88 fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos de tratamiento. Entonces, las pacientes recibieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en combinación con aspirina o aspirina sola durante todo el embarazo hasta 35 semanas de gestación o el parto. La base de un análisis intermedio no reveló ninguna diferencia en las tasas de nacidos vivos entre los dos grupos de tratamiento y se observo una tasa de pérdida de embarazo en pacientes en el grupo de aspirina solamente, que era mucho menor de lo previsto. En el grupo de aspirina más HBPM, 35 (77,8%) de 45 embarazos resultaron en una tasa de nacidos vivos, en el grupo de aspirina de sólo 34 (79,1%) de 43 embarazos tuvieron éxito. Del mismo modo, las tasas de nacidos vivos no se vieron afectadas por el número de pérdidas de embarazos anteriores o por una historia de los primeros frente a la pérdida tardía. (84).

3.2.12.9. Recomendaciones terapéuticas del SAF durante el embarazo. (45)

AFL (+), SIN HISTORIA DE TROMBOSIS	AFL (+), CON HISTORIA DE TROMBOSIS
Administrar tratamiento profiláctico con HBPM* en el postparto, por 6 semanas, para evitar eventos trombóticos venosos.	Siempre administrar tratamiento profiláctico con HBPM en el postparto por 6 semanas para evitar eventos trombóticos venosos. Reanudar anticoagulación prolongada si hay indicación.
No se requiere tratamiento médico durante el embarazo en presencia de $\leq$ 2 pérdidas embrionarias.	Antecedente de trombosis venosa: Profilaxis con HBPM durante todo el embarazo. Dosis mayores de las recomendadas según la historia personal trombótica y presencia adicional de otros factores de riesgo para eventos venosos. La historia obstétrica determinará el uso concomitante de ASA.
Usar ASA + HBPM cuando: $\geq$ 3 pérdidas embrionarias o 1 o más muertes fetales (morfología fetal normal).	Antecedente de trombosis arterial: El manejo previo al embarazo (ASA y/o anticoagulación) y la historia obstétrica determinará el uso de ASA, HBPM, ambas o anticoagulación plena. Ocasionalmente se requiere cambiar heparina a warfarina durante el embarazo (semana 16 a 36), usando heparina durante el período restante (<16 y > 36 semanas).

- Suplementación adecuada de calcio y vitamina D con el uso prolongado de heparina y/o esteroides.
- No usar HBPM por lo menos 12 h antes y 4 h después de la analgesia epidural.

* Heparina de bajo peso molecular.

3.2.12.10. Opciones terapéuticas en SAF durante el embarazo. (45)

TRATAMIENTO	EFECTOS ADVERSOS MATERNOS	EFECTOS ADVERSOS FETALES	LACTANCIA
Aspirina	Gastropatía	Segura	Segura
Warfarina	Gastropatía Hipersensibilidad Hemorragia	Teratogénica Hemorragia Pérdida fetal	Segura
Heparina	Osteoporosis Trombocitopenia Hemorragia Hipersensibilidad	Segura	Segura
Prednisolona	Infección Diabetes Hipertensión Síndrome de Cushing Depresión/psicosis	Segura	Segura

4. MÉTODOLOGIA

4.1. Diseño del Estudio: Se realizo un estudio descriptivo observacional.

4.2. Unidad de Análisis: Registros Clínicos de pacientes con síndrome antifosfolípido que reciben tratamiento.

4.3. Población: Mujeres embarazadas con diagnóstico de Síndrome antifosfolípido atendidas en la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS durante el período de los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010.

4.4. Tipo de muestreo

Por conveniencia, ya que se incluirán a todas las pacientes a las que se les realice el diagnóstico de síndrome antifosfolípido (primario y secundario) y que llenen los criterios de inclusión durante el periodo de estudio.

4.5. Selección de los sujetos de estudio

4.5.1. Criterios de Inclusión

Toda mujer embarazada con diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido (primario y secundario) atendida en la clínica de alto riesgo obstétrico del HGO-IGSS, que curse entre las semanas 32-40 de gestación.

4.5.2. Criterios de Exclusión:

4.5.2.1. Paciente con diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido con diagnóstico menor de 1 mes.

4.5.2.2. Pacientes cuyo parto se haya atendido fuera del HGO.

4.5.2.3. Pacientes con historia clínica incompleta.

4.6. Definición de Variables de Estudio:

4.6.1. Datos generales:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Edad materna	Tiempo que un individuo ha vivido desde el nacimiento hasta el momento actual.	Dato de edad en años anotados en el expediente clínico de la paciente. • 15-19 años • 20-24 años • 25-29 años • 30-34 años • 35-39 años • 40-44 años • Mayor de 45 años	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Escolaridad	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente.	Escolaridad según dato indicado en el expediente clínico. • Primaria • Secundaria • Diversificado • Universitario	Cualitativa Poliotómica	Ordinal	Boleta de recolección de datos
Ocupación	Profesión u oficio por el cual percibe ingresos para vivir	Dato de ocupación indicado en el expediente clínico. • Empleada • Desempleada	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Boleta de recolección de datos
Estado Civil	Condición social que indica unión con otra persona para convivir.	Dato registrado en el expediente clínico. • Soltera • Casada • Unida	Cualitativa Poliotómica	Nominal	Boleta de recolección de datos
Procedencia	Lugar de donde procede originalmente una persona	Dato registrado en el expediente clínico. • Urbana • Rural	Cualitativa Discreta	Nominal	Boleta de recolección de datos
Religión	Conjunto de creencias o dogmas acerca de la divinidad.	Dato registrado en el expediente. • Católica • Evangélica • Otros	Cualitativa Poliotómica	Nominal	Boleta de recolección de datos

4.6.2. Datos obstétricos:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES
Fecha de Ultima Regla	Primer día del último ciclo menstrual	Dato registrado en el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Fecha de Ultrasonido (USG)	Fecha de último ultrasonido realizado.	Dato registrado en el expediente clínico expresado en semanas	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Edad Gestacional	Edad gestacional desde el inicio de embarazo hasta la fecha	Dato registrado según calculo de última regla o bien de ultrasonido, registrado en el expediente clínico expresado en semanas.	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Paridad	Número de embarazos que ha tenido la paciente	Dato de Paridad obtenido del Índice Obstétrico registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Tipo de Parto	Forma en la cual se culmina el embarazo.	Modalidades por la que nace el bebé al final del término del embarazo. • Parto • Cesárea	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Boleta de recolección de datos
Indicación de parto o cesárea	Razón por la cual se resolvió el embarazo por medio de parto o cesárea	Dato colocado en el expediente clínico.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Boleta de recolección de datos
Enfermedades Concomitantes	Enfermedad asociada al embarazo que puede agravarse o controlarse durante la gestación	Datos de patología asociada indicados en el expediente clínico.	Cualitativa Poliotómica	Nominal	Boleta de recolección de datos
Complicaciones Maternas	Problemas maternos que transcurrieron a lo largo del embarazo	Dato colocado en el expediente clínico. • Hipertensión • pre eclampsia • eclampsia • óbito fetal • oligoamnios • restricción del crecimiento intrauterino • sufrimiento fetal agudo • otros	Cualitativa Poliotómica	Nominal	Boleta de recolección de datos

4.6.3. Datos neonatales:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES
Edad Gestacional al Nacimiento	Semanas trascurridas desde el primer día de la ultima menstruación hasta la fecha actual.	Edad gestacional indicado en el expediente clínico expresado en semanas.	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Peso del Recién Nacido	Peso en kilogramos del recién nacido al nacer.	Peso colocado en el expediente clínico expresado en kilogramos.	Cuantitativa Continua	Razón	Boleta de recolección de datos
APGAR	Examen que se realiza al primer y quinto minuto después del nacimiento del bebé	Dato colocado en el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Complicaciones Neonatales	Problemas maternos que transcurrieron a lo largo del embarazo	Dato colocado en el expediente clínico. • prematurez • bajo peso al nacer • asfixia perinatal • ventilación mecánica, • otros	Cualitativa Poliotómica	Nominal	Boleta de recolección de datos

4.6.4. Datos de la enfermedad:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES
Historia clínica de Síndrome Antifosfolípido	Antecedentes de haber cursado en embarazo previo con abortos, óbitos, hipertensión arterial, pre eclampsia-eclampsia, Restricción de crecimiento intrauterino, oligoamnios, sufrimientos fetales	Dato de los antecedentes obstétricos de la pacientes colocado en el expediente clínico en los que se incluyen: óbitos fetales, hipertensión pre eclampsia, etc.	Cualitativa Discreta	Nominal	Boleta de recolección de datos
Anticuerpos Antifosfolípidos	Estudios de laboratorio que indican o no la presencia del Síndrome Antifosfolípido	Anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM	Cuantitativa Continua	Razón	Boleta de recolección de datos
Tratamiento	Medicamentos utilizados en la terapia para el Síndrome Antifosfolípido	Datos sobre el uso de Aspirinita, Heparina de bajo peso molecular, etc., registrado en el expediente clínico.	Cualitativa Poliotómica	Nominal	Boleta de recolección de datos
Tiempo de Tratamiento	Cantidad de medicamento utilizado para el tratamiento de Síndrome Antifosfolípido	Tiempo indicado en el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Razón	Boleta de recolección de datos

4.7. Técnicas, procedimientos, e instrumentos utilizados en la recolección de datos

4.7.1. Técnica

Se realizó una revisión sistemática directa de expedientes clínicos.

4.7.2. Procedimientos

4.7.2.1. Aprobado el proyecto de trabajo de investigación se solicitó la carta de aprobación del mismo.

4.7.2.2. Se solicitó permiso al Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para acceder a la base de datos de la clínica de Alto Riesgo para obtener el número de afiliación de las pacientes con SAF.

4.7.2.3. Con los números de afiliación se realizó una carta a la dirección del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social solicitando autorización para iniciar la revisión de los expedientes.

4.7.2.4. Con la autorización se revisaron los expedientes en busca de la información necesaria de acuerdo a la boleta de recolección de datos, posteriormente se realizó su tabulación.

4.7.3. Instrumento

Se elaboró una boleta de recolección de datos que consta de dos hojas, la cual se divide en cuatro secciones: Datos Generales, Datos Obstétricos, Datos Neonatales y Datos de la Enfermedad, información que será conseguida del expediente clínico. (Anexo 11.1).

4.8. Aspectos éticos de la investigación

El presente trabajo de investigación se consideró con categoría de riesgo I, ya que fue de tipo observacional y no conllevó intervenciones o modificaciones intervencionales hacia las personas incluidas en el estudio.

4.10. Procesamiento y análisis de datos

4.10.1. Procesamiento

4.10.1.1. Se realizó el procesamiento de datos apoyados en una base de datos creada en el programa EPI - INFO, luego se ingresaron todos los datos poder analizarlos.

4.10.1.2. Se realizaron cálculos de razones y proporciones, medidas de tendencia central para las variables.

4.10.2. Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de los datos obtenidos utilizando cuadros y gráficas.

4.11. Alcances y límites de la investigación

4.11.1. Alcances

Se realizó un reporte con los resultados obtenidos que ayudará a los médicos del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social ya que brindara información que servirá para analizar la continuidad del tratamiento o bien determinar que alternativa terapéutica provee mejor seguridad y resultados para la madre y su producto.

4.11.2. Límites

Expedientes clínicos que no aparezcan o estén incompletos, mala redacción por parte de los médicos tratantes al momento de realizar sus anotaciones.

5. RESULTADOS

La recolección de datos se realizó en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, mediante una revisión sistemática directa de 40 expedientes clínicos con diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido. A continuación se presentan los resultados obtenidos en el siguiente orden:

5.1. Perfil epidemiológico de la paciente

Cuadro 1

Perfil epidemiológico de 40 pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido.
Guatemala, agosto 2010.

Edad		
20 - 24 años	4	(10%)
25 - 29 años	16	(40%)
30 - 34 años	10	(25%)
35 - 39 años	8	(20%)
40 - 44 años	2	(5%)
Escolaridad		
Primaria	4	(10%)
Secundaria	11	(28%)
Diversificado	23	(58%)
Universitario	2	(5%)
Ocupación		
Desempleada	19	(48%)
Empleada	21	(53%)
Estado Civil		
Casada	33	(83%)
Soltera	6	(15%)
Unida	1	(3%)
Procedencia		
Rural	17	(43%)
Urbana	23	(58%)
Religión		
Católica	24	(60%)
Evangélica	15	(38%)
Testigo de Jehová	1	(3%)

Fuente: Boleta de recolección de datos.

5.2. Evolución materna

Cuadro 2

Evolución materna de 40 pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido.
Guatemala, agosto 2010.

Paridad		
Primigesta	2	(5%)
Secundigesta	2	(5%)
Multípara	36	(90%)
Enfermedades Concomitantes		
Diabetes Mellitus tipo 2	4	(10%)
Hipertensión Arterial	3	(8%)
Hipotiroidismo	2	(5%)
Lupus eritematoso sistémico	2	(5%)
Anemia	1	(3%)
Asma	1	(3%)
Obesidad	1	(3%)
Trombosis venosa	1	(3%)
Ninguna	25	(63%)
Antecedentes Obstétricos		
Abortos Previos	30	(75%)
Óbitos en Embarazos Previos	5	(13%)
HTA* en Embarazos Previos	2	(5%)
Pre eclampsia en Embarazos Previos	2	(5%)
Eclampsia en Embarazos Previos	1	(3%)
Tratamientos utilizados		
ASA** 100mg	25	(63%)
Tinzaparina 3500 ui	10	(25%)
Observación	5	(13%)

* HTA: Hipertensión arterial ** ASA: Acido Acetilsalicílico

Fuente: Boleta de recolección de datos.

El 63% de las pacientes tenía IgM e IgG de anticuerpos antifosfolípidos por arriba del rango controlado. El anticoagulante lúpico fue positivo en el 5% (2/40) de los casos. La edad gestacional que predomina al inicio del tratamiento es el segundo trimestre del embarazo con 53% seguido de 33% en el tercer trimestre y 15% en el primer trimestre del embarazo, de las cuales 83% de pacientes continuó con el mismo tratamiento hasta el término del embarazo y 15% de las pacientes cambió de ASA a tinzaparina en el segundo trimestre.

La forma de resolución del embarazo fue por cesárea en 85% de las pacientes, y la edad gestacional que predomino fue de 39 semanas con 25%, seguido de 38 semanas y 37 semanas, 18% y 13% respectivamente. Las indicaciones de la resolución del embarazo fueron, cesárea anterior (33%), sufrimiento fetal inicial (15%), hipertensión arterial (13%), y rotura prematura de membranas (11%).

5.3. Evolución neonatal

Cuadro 3

Evolución neonatal de 40 recién nacidos de pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido.
Guatemala, agosto 2010.

Edad Gestacional al Nacer		
Pre término	6	(15%)
A término	21	(53%)
Pos término	13	(33%)
Peso al Nacer		
Adecuado para Edad Gestacional	26	(65%)
Grande para Edad Gestacional	14	(35%)
APGAR		
Normal	39	(98%)
Anormal	1	(2%)

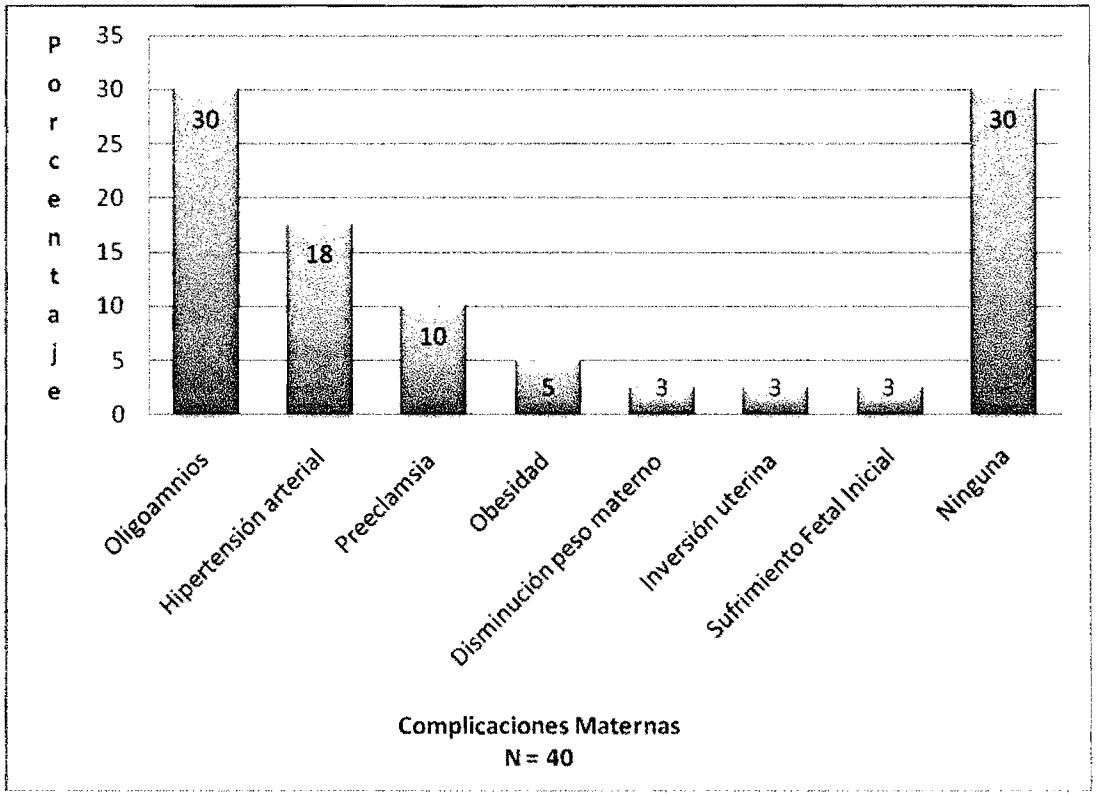
Fuente: Boleta de recolección de datos.

5.4. Complicaciones

Gráfica 1

Complicaciones durante el embarazo de 40 pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido.

Guatemala, agosto 2010.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

6. DISCUSIÓN

Con respecto al perfil epidemiológico de las paciente, 75% corresponde a mujeres entre 20 a 34 años, casadas (83%), con estudios a nivel diversificado (58%), trabajadoras (53%), multíparas (90%) lo cual es importante porque refleja de manera indirecta la magnitud del problema de esta enfermedad en esta población, ya que el grueso grupo son mujeres jóvenes que su expectativa de embarazo es de 2 o 3, además son personas económicamente activas, que juegan un papel importante en la crianza de sus hijos. Esto es de considerar ya que se deben enfocar medidas orientadas al diagnóstico, tratamiento y sobre todos la prevención en educación sobre esta enfermedad, para que se pueda reducir al máximo las complicaciones relacionadas al diagnóstico tardío o la falta de tratamiento, que puede concluir incluso en la muerte materno o fetal.

Cabero Roura en el año 2000, en el libro Riesgo Elevado Obstétrico; explica que las pacientes portadoras de síndrome antifosfolípido, no pueden llevar el embarazo a término y hasta 40% de las mujeres con tres o más abortos son portadoras de anticuerpos antifosfolípidos y del 30 al 35% de las portadoras de SAF presentan muerte fetal en el tercer trimestre (36), lo que corresponde con los antecedentes presentados por las pacientes de este estudio, tales como abortos previos (75%), óbitos previos (13%) e hipertensión o pre eclampsia (10%).

Scott en el año 1987, en el artículo Anticuerpo anticardiolipina y pre eclampsia; reporta que la determinación de los AAF es ya prácticamente una prueba de rutina en las personas con abortos recurrentes. La historia de los embarazos previos es importante para determinar la significación de una prueba positiva para AAF, si una paciente con LES tiene AL o al menos títulos de IgG de los AAC, el riesgo de aborto espontáneo en el primer embarazo es del 30%, y si tiene una historia de al menos 2 pérdidas fetales previas, el riesgo aumenta hasta el 70% en el siguiente embarazo (58). En este estudio el 63% de las pacientes tenía IgM e IgG de anticuerpos antifosfolípidos por arriba del rango controlado, niveles que ameritan tratamiento, esto al correlacionarlo con la historia clínica, hace ver que la combinación de criterios hace iniciar el tratamiento en 88% de los casos. El anticoagulante lúpico fue positivo en 5% (2/40) de los casos y según los criterios clínicos del SAF revisados en la Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología, 2002 (28), un diagnóstico definitivo de síndrome antifosfolípido requiere la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio (70) tales como una

ó más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal, más allá de las 10 semanas gestacionales, tres ó más abortos espontáneos consecutivos de causa inexplicable antes de las 10 semanas gestacionales, AAC IgG o IgM en títulos moderados o altos y/o Anticoagulante lúpico (+), en 2 o más ocasiones en un intervalo > 6 semanas.(64) .

El diagnóstico precoz es ideal para garantizar un buen resultado perinatal, sin embargo, en este estudio 30% de las pacientes inició tratamiento antes de las 20 semanas de embarazo. El 80% de las pacientes que iniciaron una medicación con ASA o tinzaparina no amerito ningún cambio de tratamiento, en su mayoría recibió solo ASA (85%), el resto se distribuyó entre tinzaparina y observación, lo que se correlaciona con lo que reporta Laskin CA y colaboradores en el 2009, en el artículo Heparina de bajo peso molecular y la aspirina en la pérdida recurrente de embarazo (84), en cuanto a que la adecuada elección del tratamiento ofrece seguridad terapéutica y adecuada evolución clínica.

El momento del parto se llevó a cabo en 53% de los casos, a término, lo que mejora el pronóstico fetal ya que garantiza una adecuada madurez pulmonar fetal y con esto la sobrevida del producto. La combinación de aspirina y heparina de bajo peso molecular (HBPM), se ha utilizado en varios estudios aleatorizados, donde se ha comprobado su eficacia, se han observado rangos de sobrevida fetal que oscilan entre el 70 al 85% de los casos. Existe evidencia que este esquema de tratamiento puede ser utilizado con la misma seguridad y eficacia que la heparina sola. (40, 85) La HBPM, es la que generalmente se usa por su conveniencia de una sola dosis al día, por su efecto anticoagulante, menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis(86), Wisloff y colaboradores en el artículo, Evidencia basada en el tratamiento de síndrome antifosfolípido en la revista, Trombosis Research. 2004, publicó que Ferguson y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado de 98 pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos en mujeres con perdida gestacional recurrente (PGR), donde compararon aspirina (ASA) versus ASA y HBPM en dosis única al día hasta el nacimiento, donde se demostró sobreviva del recién nacido en el 72 % de los casos en el grupo de ASA y del 78 % en el grupo de ASA y HBPM, por lo cual sugieren su uso (86).

El tipo de parto fue cesárea en 85% de los casos, cuya indicación fue cesárea anterior (33%) y pruebas sin estrés (15%), como refiere Valdés ER, en el año 2003, en el artículo Rol de la monitorización electrónica fetal intraparto en el diagnóstico de sufrimiento fetal agudo (87), el acceso a tecnología como el monitoreo fetal hace que el diagnóstico del bienestar fetal sea más intenso y precoz, lo que asegura una buena evolución al nacer, pero es la razón del incremento de la resolución por cesárea.

En este grupo de pacientes se encontró como complicaciones más frecuentes el oligoamnios (30%) e hipertensión arterial (17%), tal y como menciona Carrera Maciá y colaboradores en el 2006, en el libro protocolos de Obstetricia y medicina perinatal del instituto universitario Dexeus (88) las complicaciones maternas son aquellas que se relacionan con las alteraciones de la perfusión sanguínea que afecta a la madre en el riesgo de hipertensión - pre eclampsia y al feto con las alteraciones del liquido amniótico. Por el lado fetal, en este estudio no se encontró complicaciones en 98% de los casos, lo cual es alentador ya que esto puede deberse a la adecuada medicación y a una adecuada atención perinatal.

En relación a la evolución neonatal Levine D y colaboradores en el 2001, en el artículo Síndrome Antifosfolípido (57), indica que el parto pre término es muy común entre pacientes con SAF, ocurriendo en aproximadamente 1/3 de los embarazos tratados, y que tras el parto los recién nacidos se recuperan de su bajo peso en forma rápida, teniendo un desarrollo normal, comparable a los de la misma edad gestacional. En el estudio 10% de los neonatos es prematuro, sin embargo, ninguno fue pequeño para la edad gestacional, teniendo 65% de los recién nacidos adecuado peso y 35% de ellos fue grande para la edad gestacional, con un APGAR normal en 98%.

Todas las pacientes, madres y recién nacidos, tuvieron una evolución adecuada en el postparto, egresando sin complicaciones del hospital ya que una adecuado tratamiento y atención, permite buenos resultados en el final del embarazo.

7. CONCLUSIONES

7.1. La edad más frecuente de las pacientes estudiadas es de 25 a 39 años, 83% casadas, predominando las pacientes con estudios de diversificado, 53% de ellas es trabajadora, vive en el área urbana y predomina la religión católica.

7.2. El 90% de las pacientes son multíparas y la forma de resolución fue por medio de cesárea (85%), las indicaciones más frecuentes fueron cesárea anterior (33%), sufrimiento fetal inicial (15%), hipertensión arterial (13%) y rotura prematura de membranas (10%); el 15% resolvió por medio de parto eutócico simple.

7.3. En los resultados neonatales, 53% de los recién nacidos fue a término gestacional, con adecuado peso al nacer y un APGAR favorable. De los recién nacidos, 10% fue prematuro con adecuado peso al nacer.

7.4. Entre los antecedentes obstétricos relacionados con la enfermedad predominaron los abortos previos (75%), óbitos fetales previos (13%) e hipertensión arterial (5%) y pre eclampsia (5%).

7.5. El 63% de las pacientes atendidas, ninguna padeció de alguna enfermedad concomitante, sin embargo, el resto manifestaba enfermedades tales como diabetes mellitus tipo 2 (10%), hipertensión arterial (8%), hipotiroidismo (5%) y lupus eritematoso sistémico (5%).

7.6. Entre las complicaciones maternas la principal fue oligoamnios (30%), del cual 67% recibió como tratamiento ASA y 33% Tinzaparina. Otras complicaciones encontradas fueron hipertensión arterial (18%), pre eclampsia (10%) y sufrimiento fetal (3%). El 30% de las pacientes no tuvo ninguna complicación así como el 98% de los recién nacidos no tuvo complicación alguna.

8. RECOMENDACIONES

8.1. Al Hospital de Ginecología Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

8.1.1. Implementar en el programa de post-grado el uso del manual de protocolos para el manejo del síndrome antifosfolípido, con el fin de que reciban un mejor entrenamiento para la toma de decisiones con respecto al mismo y otras enfermedades de alto riesgo obstétrico, y así dar un diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuado a la paciente con este tipo de enfermedades.

8.1.2. Mejorar la historia clínica en los registros médicos de las pacientes durante las evaluaciones realizadas.

8.2. A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala:

8.2.1. Continuar con la interacción facultad - hospital escuela para el estudio, investigación y recopilación de datos de pacientes con Síndrome Antifosfolípido, con el fin de generar conocimiento a nivel nacional e internacional de esta enfermedad y evaluar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

8.3. A las a las mujeres embarazadas:

8.3.1. Tomar conciencia acerca de la magnitud de esta enfermedad y sus consecuencias a nivel físico, psicológico y social.

8.4. A las mujeres en general:

8.4.1 Realizar un chequeo preconcepcional para encontrar algún tipo de enfermedad, o evaluar antecedentes de importancia y darles el mejor seguimiento de los mismos.

9. APORTES

9.1. Se aportó una base de datos de utilidad para agilizar el protocolo de atención de las pacientes que asisten a la clínica de Alto Riesgo de la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

9.2. Se aportó un precedente para la elaboración de la guías de manejo clínico de las pacientes con síndrome antifosfolípidos en el embarazo para mejor seguridad y beneficio de las mismas.

9.3. Se publicará el presente trabajo en la Revista de la Asociación de Ginecólogos y Obstetras de Guatemala.

9.4. Se publicaran los resultados en el XXXVI Congreso de Ginecología y Obstetricia, "Camino hacia la humanización de Ginecología y Obstetricia", para fortalecer el conocimiento de esta patología.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. Lancet. 1993; 342 (8877):341-4.

2. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol. 1986; 13 (2): 486-9.

3. Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid syndrome: a common cause of thrombosis. BMJ. 1993; 307(6909):883-4.

4. Asherson RA, Harris EN. Anticardiolipin antibodies: clinical associations. Postgrad Med J. 1986; 62(734):1081-87.

5. Petri AM, Rheinschmidt M, Whriting-O Keefe Q, Hellman D, Corash L. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erytematosus. Ann Intern Med. 1987; 106 (4):524-31.

6. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies, anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erytematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Ann Intern Med. 1990; 112(10):682-98.

7. Monoussakis MN. Gharavi AE, Drosos AA, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Anticardiolipin antibodies in unselected autoinmune rheumatic disead patients. Clin Immunol Inmunopathol. 1987; 44(3):297 - 307.

8. Buchanan RC, Wardiam JR, Riglar AG, Littlejohn GO, Miller MH. Antiphospholipid anti-bodies in the connective tissue diseases: their relation to the antiphospholipid syndrome and forme fruste disease. J Rheumatol. 1989; 16(6):751-61.

9. Fort JG, Gowchoc S, Abruzzo JL. Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic disease. Arthritis Rheum. 1987; 30(7):752-60.

10. Vaarala D, Palauso T, Kleemola M, Aho K. Anticardiolipin antibodies in acute infections. Clin Inmunol Inmunopathol. 1986; 41(1):8-15.

11. Ordi J, Barquinero J, Montalban J, Selva A, Vilardell M. Anticardiolipin antibodies in patients whit lupus anticoagulant without systemic LE. Clin Exp Rheumatol. 1988; 6(2):198.

12. Canoso RT, Olivera RM. Chlorpromazine induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: abscense of thrombosis. Am J Hematol. 1988; 27(4):272-5.

13. Asherson RA. A primary antiphospholipid syndrome? J Rheumatol. 1988; 15(12):1742-6.

14. Mackworth-Young CG, Loizou S, Walport MJ. Primary antiphospholipid syndrome: feature of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. Ann Rheum Dis. 1989; 48:362-7.

15. Asherson R A, Khamashta MA, Ordi – Ros J, Derkesen RH, Mschin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. Medicine (Baltimore). 1989; 68:366 – 74.

16. Harris EN. Syndrome of the black swan. Br J Rheumatol. 1987; 26(5):324 – 6.

17. Schwarcz RL, Duverges CA, Gonzalo Díaz A, Fescina R. Obstetricia. Argentina. El Ateneo. 1992.

18. Antiphospholipid Syndrome. The American Congress of Obstetrician and Gynecologis (ACOG) PRACTICE BULLETIN: Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. Nov 2005; 106 (68):1113 – 21.

19. Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. Obstet Gynecol. 1994; 84(2):294 – 7.

20. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. Obstet Gynecol. 1996; 87 (4): 489 – 93.

21. Branch DW, Silver RM, Blackell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. Obstet Gynecol. 1992; 80(4):614 – 20.

22. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol. 1996; 14(2): 131 – 6.

23. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott FR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. Obstet Gynecol. 2002; 99(1):135 – 44.

24. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid – antibody syndrome. N Engl J Med. 1995; 332(15):993 – 7.

25. Brown HL. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. Clin Obstet Gynecol. 1991; 34(1):17-26.

26. Rote NS, Walter A, Lyden TW. Antiphospholipid antibodies lobsters or red herrings? Am J Reprod Inmunol. 1992; 28(1):31-7.

27. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Servicios Médicos: Descripción. [Sede Web]. Guatemala: IGSS; [accesado el 3 de abril de 2010]. Disponible en: http://www.google.com/cse?cx=002292276429931282543:cpp 8dtklbro&ie=UTF-8&q=ginecologia+y+obstetricia&btnG=Buscar

28. Correa AP, Valderrama OC, Germain AR, Sáez JC, Villablanca EO. Síndrome antifosfolípidos y embarazo. Rev Chil Obstet Ginecol. [revista en línea]. 2002. [accesado el 3 de abril del 2010] 67(3): 196 - 202. Disponible en: [http://www.scielo .cl/pdf/rchog/v67n3/art05.pdf]

29. Figueroa FE. Universidad de los Andes. Síndrome antifosfolipídico: gestación, desarrollo. ¿Parto exitoso? Rev Chil Obstet Ginecol. 1999; 62 (6): 458- 464

30. Iglesias-Gamarra A, Restrepo JF, Toro C, Rondón F, Caballero CV, Panqueva U, Yunez A. et al. Historiografía de los diferentes eventos que entrelazan la estructuración del síndrome Antifosfolipídico. Rev Colomb Reumatol. 2008. [revista en línea] [accesado el 3 de abril de 010]. 15(4). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-812320080004000 02&lng=pt&nrm=iso]

31. Laurell AB, Nilsson IM. Hipergamma-globulinemia circulating anticoagulant and biologic false-positive Wasserman reaction. J Lab Clin Med. 1957; 49(5): 694-707.

32. Nilsson IM, Astedt B, Hedner V, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antitromboplastin"). Acta Med Scand. 1975; 197(3): 153-159.

33. Conley CL, Hartmann RC. A Hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. J Clin Invest. 1952; 31(6): 621-622.

34. Harris EN, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GR. Thrombosis recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. Arch Intern Med. 1986; 146(11): 2153-2156.

35. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. Clin Exp Rheumatol. 1985; 3(4): 285 - 6

36. Cabero Roura Ll. Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante tipo lupus y anticardiolipina) y gestación. En: Riesgo elevado obstétrico. Barcelona (España): Masson, 2000. p. 333 - 56.

37. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez MA, Villa RA, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. Sem Arthritis Rheum. 1992; 21(5): 275-286.

38. Ramos Niembro F. Síndrome antifosfolípido. En: Enfermedades reumáticas criterios y diagnóstico. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999: t. 1 p. 231 - 242.

39. Medical Criteria.com. Criterios para la clasificación del síndrome antifosfolípido (AFL). [sede web]. [s. l.] Medical Criteria.com, 2010 [actualizada el 22 de enero del 2010, accesado el 3 marzo de 2010]. Disponible en: http://www.medicalcriteria.com/es/criterios/reu_aps_es.htm

40. Branch DW, Scott JR, Kochenouv NK, Hershgold E. Obstetrics complication associated whit lupus anticoagulant. N Engl Med. 1985; 313(21): 1322 - 1326

41. Branch DW, Khamshata MA. Antiphospholipid syndrome: Obstetrics Diagnosis, management and controversies. Obstet Gynecol. Jun 2003; 101(6): 1333-44.

42. Rand JH. The pathogenic role of annexin-V in the antiphospholipid syndrome. Curr Rheum Reports. 2000; 2 (3): 246-251.

43. Lockshin MD. Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies. Lupus. 1998; 7: S86-S89.

44. Salafia CM, Starzyk K, López-Zeno J, Parke A. Fetal losses and other obstetric manifestations in the antiphospholipid syndrome. En: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y. editores. The antiphospholipid syndrome. Boca Raton (Florida): CRC Press, 1996; p. 117-131.

45. Molina Restrepo JF. Anticuerpos antifosfolípidos y embarazo. Rev Colomb Reum. [revista en línea] Sep 2001. [accesado el 3 de marzo de 2010] 8(3). Disponible en: http://www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma8301 anticuerpos.htm

46. Síndromes trombóticos: síndrome antifosfolípido. [monografía en línea] Inglaterra. 2010: [accesado el 6 de abril del 2010] Disponible en: http://www.iqb.es/cardio/trombosis/patologia/sd001.htm

47. Asherson RA, Cervera R. The antiphospholipid syndromes. En: Lahita RG. editor. Textbook of the autoimmune diseases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000; p. 641-668.

48. Provenzale JM, Ortel TL. Anatomic distribution of venous thrombosisbin patients with antiphospholipid antibody: roentgenographic findings. ARJ Am J Roentgenol. 1995; 165(2):365-368.

49. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. Am J Med. 1998; 104(4):381-385.

50. Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome. Rheum Dis Clin North Am.1994; 20(1): 45-59.

51. Keswani SC, Chauhan N. Antiphospholipid syndrome. J R Soc Med. Jul 2002; 95(7): 336-342.

52. Gómez Moreno R, Monge Ropero N, Calvo Cebrián A, Fraga Campo S. Síndrome antifosfolípido. Revista de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) [revista en línea]; 2004; [accesado el 3 de marzo del 2010]; 6 (2) 157 - 163. Disponible en: http://www.medicinageneral.org/revista_62/pdf/revision.pdf

53. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. Mar 2002; 61(3): 195-198.

54. Cuadrado M, Hughes G. Antiphospholipid Syndrome: Clinical features. Rheum Dis Clin North Am. Agos 2001; 27(3):507-524.

55. Bermas BL, Erkan D, Schur PH: Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. [monografía en línea]. Waltham, Massachusetts: UpToDate; 2007. [accesado el día 3 abril de 2010]. Disponible en: http://www.uptodate.com.

56. Appel GB. Antiphospholipid syndrome and the kidney. [monografía en línea]. Waltham, Massachusetts: UpToDate; 2001; [accesado el día 3 abril de 2010]. Disponible en: http://www.uptodate.com.

57. Levine JS, Ware Branch D, RauchJ. The antiphospholipid syndrome. En: N Engl J Med. March 2001; 346(10): 752-763

58. Scott RAH. Anti-cardiolipin antibodies and pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol. 1987; 94(6): 604-605.

59. Lakasing L, Bewley S, Nelson-Piercy C. The management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. En: Khamashta MA. editores. Hughes syndrome (Antiphospholipid syndrome). London: Springer. 2000; p. 397-407.

60. Lockshin MD, Sammaritano LR. Enfermedades reumáticas. En: Barron M. William, Lindheimer Marshall D. editores. Trastornos médicos durante el embarazo. Madrid, España: Ediciones Harcourt, 2002; p. 371.

61. Fiorelli Rodríguez S. Rodríguez HJ. Complicaciones médicas en el embarazo. 2 ed México: McGraw-Hill Interamericana 2003.

62. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum. 1999; 42(7):1309 – 11.

63. De Galarza Maldonado C, Cervera Segura R, Urgilez Morejon H. Síndrome antifosfolípido. Reumatología al día. (Ecuador) [revista en línea] [accesada el 3 de marzo de 2010] 8(1). Disponible en: http://www.medicosecuador.com/ reumatologia_al_dia/rev_vol8_1/sindrome_antifosfolipidico.html

64. Ornstein MH, Rand JH. An association between refractory HELLP syndrome and antiphospholipid antibodies during pregnancy: a report of two cases. J Rheumatol. 1994; 21(7):1360-1364.

65. Cervera R, Asherson Ra, Font J, Tikly M, Pallares L, Chamorro A, Ingelmo M. Chorea in the antiphospholipid syndrome: clinical, neurologic and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. Medicine (Baltimore). 1997; 76 (3):203-212.

66. Hochfeld M, Druzin ML, Maia D, Wright J, Lambert RE, McGuire J. Pregnancy complicated by primary antiphospholipid antibody syndrome: Obstet Gynecol. 1994; 83(5):804-805.

67. Alving BM. Diagnosis and management of patients with the antiphospholipid syndrome. J Thromb Thrombolysis. Sep 2001; 12(1):89-93.

68. Godfrey T, Cruz D. Antiphospholipid Syndrome: general features. En: Khamastha MA. editor. Hughes Syndrome. (antiphospholipid syndrome London: Springer. 2000; p. 8-19.

69. Stephens CJM. The antiphospholipid syndrome. Clinical correlations, cutaneous features, mechanism of thrombosis and treatment of patients with the lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. Br J Dermatol. 1991; 125(3): 199-210.

70. Merril JT, Lahita RG. Avoiding the serious consequences of antiphospholipid antibodies. J Musculoskel Med. 1995; 12(1): 43-53.

71. Khamastha MA. Management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. En Khamastha MA. editor. Hughes Syndrome. (antiphospholipid syndrome). London: Springer. 2000; p. 391-396.

72. Guzmán Moreno RA. Síndrome Antifosfolípido (Síndrome de Hughes). Rev Colom Reum [revista en línea] 2001 [accesado el día 3 abril de 2010]. 8 (2) Disponible en: http://www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma82-01-sindrome 2. htm

73. Lockshim MD. Answer to the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med. 1995; 332(15): 1025-26.

74. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulant. Ann Intern Med. 1997; 127(3): 177-185.

75. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Harris EN, Pierangeli SS. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome; analysis of factor influencing recurrent thrombosis. Arch Intern Med. 1997; 157(18): 2101-2108.

76. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. The duration of anticoagulation study group. Anticardiolipin antibody predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with thromboembolism following anticoagulation therapy. Am J Med. 1998; 104(4): 332-338.

77. Lockhim MD. Prognosis and futures directions. En Khamastha MA. editor. Hughes Syndrome. (Antiphospholipid syndrome). London: Springer. 2000; p. 459-462.

78. Douketis JD, Crowther MA, Julian JA, Stewart K, Donovan D, Kaminska EA, et al. The effects of low-intensity warfarin and coagulation activation in patients with antiphospholipid antibodies and SLE. Thromb Haemost. 1999; 82(3): 1028-1032.

79. Al-Sayegh FA, Ensworth S, Huang S, Stein HB, Klinkhoff AV. Hemorrhagic complication of long-term anticoagulant therapy in 7 patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 1997; 24(9): 1716-718.

80. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico. (Revisión Cochrane traducida) [en línea]. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software. [accesado el día 3 de abril de 2010] Disponible en: http://www.updatesoftware.com/BCP/BCPGetDocument.asp ?DocumentID=CD002859

81. Betés VM. Estudio de los anticuerpos anticardiolipina y de sus isotipos en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y sin lupus eritematoso sistémico. [tesis Médico y Cirujano].Universidad de Lleida. Cataluña.1998. [en línea] Disponible en:http://www.tesisenxarxa.net/TESIS_UdL/AVAILABLE/TDX-091410985917//Tvm b1de1.pdf

82. Derksen RH, De Groot PG, Nieuwenhuis HK, Christiaens GC. How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy? Ann Rheum Dis. 2001; 60(1): 1-3.

83. Mak A, Mike W, Cheung L, Ai-cia Cheak A, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. Rheumatology (Oxford). 2010; 49(2): 281–288.

84. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA. et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA trial. J Rheumatol. 2009; 36(2): 279–287.

85. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy - a systematic review of randomized therapeutic trials. Trombosis Research. 2004; 114(5 - 6): 419-426.

86. Wisloff F, Crowther M. Evidence-based treatment of the antiphospholipid syndrome. Trombosis Research. 2004; 114(2): 75-81.

87. Valdés ER. Rol de la monitorizacion electronica fetal intraparto en el diagnóstico de sufrimiento fetal agudo. Rev Chil Obstet Ginecol. 2003; 68(5): 411-419.

88. Carrera Maciá JM, Mallafré J, Serra B. Oligoamnios (Oligohidramnios). En: Protocolos de obstetricia y medicina perinatal del instituto universitario Dexeus. 4a ed. Barcelona (España): Masson. 2006; p. 82 -3.

11. ANEXOS

11.1. Boleta de Recolección de datos

Tratamientos del síndrome antifosfolípido y su evolución materno y neonatal
Hospital de Ginecología y Obstetricia
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Guatemala, 2010

Boleta No. _____ Fecha: _____

DATOS GENERALES:

Afiliación: _____

Edad: 15-19 años ____ 20-24 años ____ 25-29 años ____ 30-34años ____
35-39 años ____ 40-44 años ____ mayor de 45 años ____

Escolaridad: Primaria ____ Secundaria ____
Diversificado ____ Universitario ____

Ocupación: Empleada ____ Desempleada ____

Estado Civil: Soltera ____ Casada ____ Unida ____

Procedencia: Urbana ____ Rural ____

Religión: Católica ____ Evangélica ____ Otros _____

DATOS OBSTETRICOS:

Fecha de última regla (UR): _____ Edad Gestacional x UR: _____

Fecha de ultrasonido (USG): _____ Edad Gestacional x USG: _____

Paridad: _____

Indicé Obstétrico:

Gestas: _____ Partos: _____ Abortos: _____ Cesáreas: _____

Tipo de Parto: Parto _____ Cesárea _____

Indicación del parto o cesárea: _____

Enfermedades Concomitantes: _____

Complicaciones maternas:

Hipertensión: _____ Pre eclampsia: _____ Eclampsia: _____

Óbito Fetal: _____ Oligoamnios: _____ RCIU: _____

Sufrimiento Fetal Agudo: _____ Otros: _____

Egreso Materno: Viva: _____ Muerta: _____

DATOS NEONATALES:

Edad gestacional al nacer: _____ Peso al nacer: _____

APGAR: Al minuto: _____ A los cinco minutos: _____

Complicaciones neonatales:

Prematurez: _____ Bajo Peso al Nacer: _____

Asfixia Perinatal: _____ Ventilación Mecánica: _____

Otros: _____

Egreso Neonatal: Vivo: _____ Muerto: _____

DATOS DE LA ENFERMEDAD:

Hallazgos clínicos de Síndrome Antifosfolípido:

Antecedente de abortos previos: _____

Antecedente de óbitos en embarazos previos: _____

Antecedente de hipertensión arterial en embarazos previos: _____

Antecedente de pre eclampsia en embarazos previos: _____

Antecedente de eclampsia en embarazos previos: _____

Antecedente de RCIU en embarazos previos: _____

Antecedente de oligoamnios en embarazos previos: _____

Antecedente de Sufrimientos Fetales en embarazos previos: _____

Laboratorios:

Anticoagulante Lúpico: Positivo: _____ Negativo: _____

Anticuerpos antifosfolípidos:

IgG 0 – 5 (controlado): _____ IgG 6 – 10 (leve): _____

IgG 11 – 15 (moderado): _____ IgG ≥ a 16 (severo): _____

IgM 0 – 5 (controlado): _____ IgM 6 – 10 (leve): _____

IgM 11 – 15 (moderado): _____ IgM ≥ a 16 (severo): _____

Tratamiento utilizado:

Medicamento: _____ Edad Gestacional al Inicio: _____

Edad Gestacional al final: _____

Dosis: _____

Medicamento: _____ Edad Gestacional al Inicio: _____

Edad Gestacional al final: _____

Dosis: _____

11.2. Tablas

Tabla 1

Grupos etarios de pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Edad	No. de Casos	%
20 - 24 años	4	10
25 - 29 años	16	40
30 - 34 años	10	25
35 - 39 años	8	20
40 - 44 años	2	5
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 2

Escolaridad de pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Escolaridad	No. de Casos	%
Primaria	4	10
Secundaria	11	28
Diversificado	23	58
Universitario	2	5
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 3

Ocupación de pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Ocupación	No. de Casos	%
Desempleada	19	48
Empleada	21	53
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 4

Estado civil de pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Estado Civil	No. de Casos	%
Casada	33	83
Soltera	6	15
Unida	1	3
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 5

Procedencia de pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Procedencia	No. de Casos	%
Rural	17	43
Urbana	23	58
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 6

Religión de pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Religión	No. de Casos	%
Católica	24	60
Evangélica	15	38
Testigo de Jehová	1	3
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 7

Paridad de las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Paridad	No. de Casos	%
Primigesta	2	5
Secundigesta	2	5
Multípara	36	90
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 8

Enfermedades concomitantes en las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Enfermedad	No. de Casos	%
Diabetes Mellitus tipo 2	4	10
Hipertensión arterial	3	8
Hipotiroidismo	2	5
Lupus eritematoso sistémico	2	5
Anemia	1	3
Asma	1	3
Obesidad	1	3
Trombosis venosa	1	3
Ninguna	25	63
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 9

Antecedentes de obstétricos relacionados con la enfermedad de las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Antecedentes	No. de Casos	%
Abortos Previos	30	75
Óbitos en Embarazos Previos	5	13
HTA* en Embarazos Previos	2	5
Pre eclampsia en Embarazos Previos	2	5
Eclampsia en Embarazos Previos	1	3
RCIU** en Embarazos Previos	0	0
Oligoamnios en Embarazos Previos	0	0
Sufrimientos Fetales en Embarazos Previos	0	0
TOTAL	**40**	**100**

*HTA: Hipertensión Arterial. **RCIU: Restricción del Crecimiento Intrauterino

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 10

Anticoagulante lúpico presente en las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Anticoagulante Lúpico	No. de Casos	%
Positivo	2	5
Negativo	38	95
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 11

Anticuerpos antifosfolípidos IgG presente en las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Anticuerpo Antifosfolípido IgG	**No. de Casos**	**%**
Controlado	15	38
Leve	13	33
Moderado	6	15
Severo	6	15
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 12

Anticuerpos antifosfolípidos IgM presente en las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Anticuerpo Antifosfolípido IgM	**No. de Casos**	**%**
Controlado	12	30
Leve	9	23
Moderado	11	28
Severo	8	20
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 13

Tratamientos utilizados por las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Tratamiento	**No. de Casos**	**%**
ASA* 100mg	25	63
Tinzaparina 3500 ui	10	25
Observación	5	13
TOTAL	**40**	**100**

*ASA: Acido Acetilsalicílico

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 14

Edad gestacional al inicio del tratamiento utilizado por las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Edad Gestacional	**No. de Casos**	**%**
Primer Trimestre	6	15
Segundo Trimestre	21	53
Tercer Trimestre	13	33
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 15

Edad gestacional de cambio del tratamiento utilizado por las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Edad Gestacional	No. de Casos	%
Primer Trimestre	1	3
Segundo Trimestre	6	15
Continuaron	33	83
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 16

Edad gestacional al término del embarazo de las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Edad Gestacional	No. de Casos	%
39 semana	10	25
38 semana	7	18
37 semana	5	13
40 semana	6	15
41 semana	5	13
35 semana	3	8
36 semana	3	8
34 semana	1	3
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 17

Tipo de parto de las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Tipo de Parto	No. de Casos	%
Cesárea	34	85
Parto Eutócico Simple	6	15
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 18

Indicación del tipo de parto de las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Indicación	No. de Casos	%
Cesárea anterior	13	33
Sufrimiento Fetal Inicial	6	15
HTA* y HTA severa	5	13
Rotura Prematura de Membranas	4	10
Trabajo de Parto Inicial	6	15
Oligoamnios Severo	1	3
Otros	5	13
TOTAL	**40**	**100**

*HTA: Hipertensión Arterial

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 19

Edad gestacional del recién nacido de las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Edad Gestacional del Recién Nacido	No. de Casos	%
Pre término	4	10
A término	32	80
Pos término	4	10
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 20

Peso al nacer del recién nacido de las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Peso	No. de Casos	%
Pequeño para Edad Gestacional	0	0
Adecuado para Edad Gestacional	26	65
Grande para Edad Gestacional	14	35
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 21

APGAR del recién nacido de las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

APGAR	No. de Casos	%
Normal	39	98
Anormal	1	3
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 22

Complicaciones durante el embarazo en las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Enfermedad	No. de Casos	%
Oligoamnios	12	30
Hipertensión arterial	7	18
Pre eclampsia	4	10
Obesidad	2	5
Disminución peso materno	1	3
Inversión uterina	1	3
Sufrimiento fetal inicial	1	3
Ninguna	12	30
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla 23

Complicaciones del recién nacido de las pacientes atendidas en la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de septiembre a diciembre del 2009 y de enero a febrero del 2010 diagnosticadas con Síndrome Antifosfolípido. Guatemala, agosto 2010.

Complicación	**No. de Casos**	**%**
Ninguna	39	98
Deprimido	1	3
TOTAL	**40**	**100**

Fuente: Boleta de recolección de datos.

11.3. Glosario

AAC:	Anticuerpos anticardiolipina
AAF:	Anticuerpos antifosfolípidos
ACF:	Anticuerpos contra fosfolípidos
ACO:	Anticonceptivos orales
aFL:	Antifosfolípido
AL:	Anticoagulante lúpico
EHE:	Estados hipertensivos del embarazo
FL:	Fosfolípidos
HBPM:	Heparina de bajo peso molecular
HCG:	Hormona gonadotropina coriónica
HIE:	Hipertensión inducida por el embarazo
LES:	Lupus eritematoso sistémico
PGI_2:	Prostaglandina I_2
PGR:	Pérdida gestacional recurrente
RCIU:	Retardo del crecimiento intrauterino
RPM:	Rotura prematura de membranas
SAF:	Síndrome antifosfolípido
SAFP:	Síndrome antifosfolípido primario
TXA_2:	Tromboxano A_2