



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA "DR. WITREMUNDO TORREALBA"
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



**ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO EN PACIENTES CON PRIMER ABORTO
ESPONTÁNEO EN EL HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY,
SEPTIEMBRE 2014 - JULIO 2015**

Autor: Dr. Edgardo Alonzo

Maracay, Noviembre 2015



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA "DR. WITREMUNDO TORREALBA"
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



**ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO EN PACIENTES CON PRIMER ABORTO
ESPONTÁNEO EN EL HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY,
SEPTIEMBRE 2014 - JULIO 2015**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de
Especialista en Ginecología y Obstetricia

Autor: Dr. Edgardo Alonzo

Maracay, Noviembre 2015



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA "DR. WITREMUNDO TORREALBA"
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



**ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO EN PACIENTES CON PRIMER ABORTO
ESPONTÁNEO EN EL HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY,
SEPTIEMBRE 2014 - JULIO 2015**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de
Especialista en Ginecología y Obstetricia

Tutor: Dr. Francisco Hernández

Autor: Dr. Edgardo Alonzo

Maracay, Noviembre 2015

**ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO EN PACIENTES CON PRIMER ABORTO
ESPONTÁNEO EN EL HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY
SEPTIEMBRE 2014 - JULIO 2015**

Autor: Dr. Alonzo Edgardo¹

1. Hospital Central de Maracay. Residente de Postgrado Ginecología y Obstetricia. Correo: edgardo.a.d@hotmail.com

Resumen: El aborto espontáneo único se ha relacionado con la presencia del síndrome antifosfolípido debido a la acción de autoanticuerpos que inducen procesos trombóticos, llevando a la muerte del feto, generalmente al inicio de la gestación. **Objetivo:** determinar la presencia de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con primer aborto en el Hospital Central de Maracay, septiembre 2014 – julio 2015. **Materiales y Métodos:** estudio de campo, descriptivo, transversal y prospectivo, determinando anticuerpos antifosfolípido en muestras sanguíneas de 82 pacientes con primer aborto, sin antecedentes patológicos inmunológicos, considerando los valores de plaquetas, PT y PTT, predictivos para riesgo trombótico. **Resultados:** la incidencia mayor de abortos estuvo representada por pacientes menores de 30 años (81,71%), encontrando uso de anticonceptivos orales en 69,51% de los casos; a nivel analítico se mostró positividad de los tres anticuerpos estudiados, en mayor cuantía para IgM anticardiolipina 37,80%, seguido de anticoagulante lúpico 31,71%, mostrando significativa relación entre ellas y en menor proporción, para antiβ2glicoproteína con 30,49%, sin encontrar asociación con los porcentajes bajos de PT (19,51%) y PTT (9,76%) prolongados que señaló el estudio. **Conclusión:** la determinación de los anticuerpos antifosfolípido supone una herramienta importante en la detección de casos de síndrome antifosfolípido que debutan clínicamente con aborto, representando un signo de alarma. En esta investigación se obtuvieron resultados positivos para anticuerpos, que sugieren la presencia de alteraciones inmunológicas, ameritando seguimiento para precisar el diagnóstico y su posterior tratamiento en pro de evitar futuras complicaciones, a través de un protocolo de actuación multidisciplinario.

Palabras claves: aborto, anticuerpos, síndrome antifosfolípido.

**ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN PATIENTS WITH FIRST ABORTION
SPONTANEOUS AT THE HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY,
SEPTEMBER 2014 - JULY 2015**

Author: Dr. Alonzo Edgardo¹

1. Hospital Central de Maracay. Resident Graduate Gynecology and Obstetrics. Email: edgardo.a.d@hotmail.com

Abstract: The first spontaneous abortion was associated with the presence of antiphospholipid syndrome due to the action of autoantibodies induce thrombotic processes, leading to the death of the fetus, usually at the beginning of pregnancy.

Objective: To determine the presence of antiphospholipid antibodies in patients with first abortion at the Hospital Central de Maracay, September 2014 - July 2015.

Materials and Methods: field, descriptive, transversal and prospective study, determining antiphospholipid antibodies in blood samples of 82 patients with first abortion without immune medical history, considering the values of platelets, PT and PTT, predictive for thrombotic risk. **Results:** the highest incidence of abortions was represented by patients under 30 years (81.71%), oral contraceptive use found in 69.51% of cases; positivity at the analytical level of the three antibodies studied in greater amounts IgM anticardiolipin to 37.80%, followed by lupus anticoagulant 31.71%, showing significant relationship between them and to a lesser extent, for anti β 2glycoprotein with 30.49% was shown, without encountering lengthy association with low percentages of PT (19.51%) and PTT (9.76%) prolonged than the study he said. **Conclusion:** The determination of antiphospholipid antibodies is an important in detecting cases of antiphospholipid syndrome who present clinically with abortion, representing a sign of alarm tool. In this research positive for antibodies, suggesting the presence of immunological abnormalities, meriting follow to pinpoint the diagnosis and subsequent treatment in order to avoid further complications, through a multidisciplinary protocol performance.

Keywords: abortion, antibodies, antiphospholipid syndrome.

INTRODUCCIÓN

Entendemos por aborto cualquier fracaso gestacional que ocurre antes de las 20 semanas de gestación, con un peso fetal igual o inferior de 500 gramos, siendo la principal causa conocida, las alteraciones cromosómicas del embrión, que se relacionan con el 50 % - 60 % de las pérdidas gestacionales precoces. Otras causas de aborto incluyen enfermedades endocrinológicas, factores inmunes, enfermedades metabólicas, hereditarias, traumatismos, enfermedades maternas y factores psicológicos. De igual forma, se define el aborto como el fallo reproductivo en la inhabilidad para concebir o llevar un embarazo a término ⁽¹⁾.

Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 42 millones de abortos se realizan cada año en todo el mundo; casi el 90% de los abortos se practican durante el primer trimestre del embarazo, antes de las 14 semanas de gestación ⁽²⁾. A escala regional, en el Hospital Central de Maracay (HCM) el registro de pacientes con abortos durante el periodo 2011 fue de 665 casos y en el 2012 se evidenciaron 586.

Clínicamente, el aborto se clasifica en amenaza de aborto, aborto inevitable, incompleto, completo, diferido y recurrente. Por lo tanto, es importante resaltar el aborto recurrente, como la pérdida de tres o más embarazos antes de la semana 20 de gestación.

Asimismo, el diagnóstico clínico del aborto se caracteriza con paciente que tras amenorrea y/o prueba de embarazo positiva presenta metrorragia y/o dolor en hipogastrio, en una gestación de menos de 22 semanas.

Por lo tanto, en una exploración física se puede conseguir sangrado genital de origen endocavitario, al tacto vaginal, se encuentra el grado de apertura cervical; cerrado (amenaza de aborto o aborto diferido) o abierto (que corresponderá a un aborto en curso completo, incompleto) y analítica que incluye hemograma, bioquímica, pruebas de coagulación y β HCG.

En la ecografía transvaginal se pueden evidenciar uno o varios sacos gestacionales, haciendo énfasis en su tamaño, evidenciándose como una zona

redondeada hipoeoica, rodeada de una anillo hiperecogénico que corresponde al trofoblasto ⁽¹⁾

En este orden de ideas, el aborto espontáneo y las complicaciones obstétricas se han relacionado con la presencia del síndrome antifosfolipido (SAF), entre ellas se encuentra: la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), parto prematuro, preeclampsia severa y síndrome puerperal, las mismas se deben a la presencia de anticuerpos con aparente especificidad por fosfolípidos con carga eléctrica negativa produciendo alteraciones que pudiesen llevar a la muerte fetal ⁽³⁾.

Durante el embarazo hay un aumento de los estrógenos, los glucocorticoides y la progesterona, esto produce un cambio en la función de las células inmunes. Los estrógenos son considerados como potenciadores de las respuestas inmunes, mientras que los andrógenos tienen efectos contrarios. Hoy en día, es importante considerar los diferentes efectos de los estrógenos en sus diferentes receptores en diferentes órganos blancos, la influencia de la concentración de estrógenos y los efectos contrarios producidos por los metabolitos estrogénicos periféricos.

En la evolución del embarazo, el equilibrio hormonal bioquímico e inmunológico en la madre cambia dependiendo del momento de la gestación. Por esta razón, algunos de los síntomas clínicos de las diferentes enfermedades autoinmunes mejoran espontáneamente durante la gestación, mientras que otros se mantienen activos. Siendo así que los resultados neonatales y maternos son diferentes, dependiendo de la extensión y severidad de la enfermedad ⁽⁴⁾.

Entre estas alteraciones se encuentra el SAF, definido como una entidad autoinmune trombótica que se presenta principalmente en mujeres jóvenes, produciendo formación de complejos antígeno-anticuerpo entre los anticuerpos antifosfolípidos (AAF), conocidos como: anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (ACL) y anticuerpos anti B2 glicoproteína I (Anti-β2GPI), con manifestaciones clínicas como trombosis venosa y arterial, abortos recurrentes y trombocitopenia ^(5,6).

Se recomienda determinar los perfiles de anticuerpos con una subclasificación de pacientes según el número y tipo de pruebas positivas. Las categorías incluyen: pacientes con más de un criterio de laboratorio en cualquier combinación y pacientes

con presencia solo de AL, ACL o Anti-β2GPI. Además, la coexistencia de alguno de los anteriores con isotipo (de preferencia IgG) de ACL y Anti-β2GPI, identifica a los pacientes de mayor riesgo.

Los nuevos criterios aumentan el tiempo transcurrido entre las pruebas de anticuerpos iniciales y la prueba de confirmación de la 6^{ta} a la 12^{va} semana, aumentando así la probabilidad de excluir a los anticuerpos temporales asociados a la infección ⁽⁴⁾.

Como causa paradójica el AL, pertenece a un grupo heterogéneo de autoanticuerpos del tipo IgG o IgM dirigido contra fosfolípidos cargados negativamente que intervienen en la coagulación ⁽⁷⁾, por lo que en múltiples ocasiones se ha dicho que el término AL es claramente erróneo ya que está asociado a fenómenos tromboembólicos, más que con sangrados, pero debido a la ausencia de alguno que se adapte más a la naturaleza del AL se sigue utilizando ⁽⁵⁾. Los ACL, corresponden a las IgG, IgM o IgA, siendo el más utilizado la IgG y son detectados mediante técnica de ELISA ⁽⁸⁾. Se recomienda su determinación principalmente en embarazadas o previo al embarazo y en pacientes con LES que presentan historia de trombosis ^(9,10).

Así mismo, el SAF ataca a mujeres embarazadas, donde los AAF pueden provocar abortos en el segundo trimestre frecuentemente y son responsables de la formación de trombosis e infartos placentarios, pudiendo causar RCIU en el tercer trimestre. Además pueden atacar en forma directa el tejido placentario e impedir su crecimiento y desarrollo, siendo este mecanismo el más importante considerado en la actualidad, ocurriendo con frecuencia en pacientes con una enfermedad autoinmune de base, generalmente lupus eritematoso sistémico (LES), en este contexto, la entidad es conocida como SAF secundario, mientras que si se detecta sin patología autoinmune subyacente, se denomina SAF primario, que representa más de la mitad de las pacientes obstétricas con SAF. La mayoría de las mujeres con SAF primario no progresarán a LES y pueden presentar periodos de remisión (clínica y de laboratorio) con menor riesgo de manifestaciones trombóticas ⁽¹¹⁾. De igual manera, esta condición es entonces un factor de riesgo en el embarazo, debido

a que impone un estrés especial, siendo inhabitual que una paciente con SAF tenga un resultado reproductivo normal si ésta no es tratada⁽¹²⁾.

Estadísticamente, la magnitud de la problemática que representa el SAF en un aborto espontáneo único, a nivel mundial se desconoce, especialmente en los países en vías de desarrollo. El motivo fundamental de dicho desconocimiento es que el diagnóstico de los anticuerpos AL y ACL es problemático, principalmente por los altos costos que representa el procesamiento de muestras en laboratorio, así como por falta de uniformidad en los criterios utilizados por diferentes centros^(10,13). Sin embargo la OPS realizó una investigación en 6 países de América Latina en el año 2006 en la cual estima que los abortos espontáneos constituyen entre 15% y 25% de las mujeres hospitalizadas por pérdida fetal con influencia del SAF.

De hecho, Venezuela no escapa de esta realidad, en una gran cantidad de mujeres con aborto espontáneo único no es estudiada la causa que produce la pérdida fetal, pero se ha evidenciado que unos de los factores que puede inducir a este tipo de aborto es la presencia del AAF debido a que los fosfolípidos están implicados en la conversión del citotrofoblasto en sincitiotrofoblasto durante la formación de la placenta en el embarazo⁽¹⁴⁾, en este sentido, en el año 2005 se estudiaron un grupo de mujeres venezolanas con antecedentes obstétricos relevantes, de estas, las diagnosticadas con SAF se encontraron en mayor proporción con casos de infertilidad primaria y abortos recurrentes ($P < 0,025$) que en las mujeres pertenecientes al grupo control o no patológicas, ésta investigación realizada en la Universidad de Carabobo se enfocó en analizar AAF y anticuerpos antinucleares (ANA) en 66 pacientes con abortos espontáneos y 47 pacientes con infertilidad, con el objetivo de evaluar la prevalencia de autoanticuerpos de las clases de IgM e IgG contra fosfolípidos y antígenos nucleares en pacientes con infertilidad primaria, en pacientes con aborto espontáneo y grupo control. En el grupo de pacientes con historia de pérdida de embarazo 12, 1% para APL y 21,2% para ANA. Los controles fueron en 40 pacientes saludables con fertilidad probada y sin pérdida de embarazo. Además se analizó la incidencia de SAF de acuerdo al número de abortos previos, por lo que en mujeres con uno o dos abortos es de 6,5% y 17,1% respectivamente⁽¹²⁾.

Estudio realizado en el Hospital Nacional Especializado de Maternidad. "Dr. Raúl Arguello Escolán" en El Salvador, sobre la caracterización del SAF en abortos espontáneos. La muestra estuvo integrada por 77 pacientes con abortos espontáneos en los cuales se investigó la relación con el SAF, así como los criterios diagnósticos clínicos y de laboratorio utilizados para determinarlo, incluyendo el tratamiento empleado en dichos casos. Entre los resultados se observaron los criterios clínicos para SAF (abortos espontáneos igual o mayor a 2 veces) en 100%, antecedentes de óbito fetal en 7.7%, antecedentes de prematuros de menos de 34 semanas en 10.3%, antecedentes de trombosis en un 15.5% y trombocitopenia en un 28.5% ⁽¹⁵⁾. En los criterios de laboratorio se describen los valores de anticuerpo anticardiolipina tanto para IgG como IgM, en el que predominan los valores superiores a 10 GPL u/ml en pacientes que presentaron más de 2 abortos con un 41.5 % para IgG y un 44.1 % para IgM y los valores de AL se reportan como positivos en un 62.2 % de pacientes con abortos espontáneos ⁽¹⁶⁾.

Así mismo, en el Hospital "Lcdo. José María Benítez", ubicado en La Victoria, realizaron estudios con 12 mujeres con abortos recurrentes, con el fin de determinar niveles de ACL, los casos expuestos presentaron niveles elevados por encima de los valores normales y podría verse relacionado con la autoinmunidad sobre los fosfolípidos; los controles evaluados mostraron 50% con concentraciones normales y 50% con test positivo, entendiendo que estos anticuerpos pueden verse alterados en diversas situaciones clínicas, las pruebas de PT y PTT en los casos presentados y controles se hallaron normales ⁽¹⁷⁾.

De igual manera, en el Hospital Universitario de Calcuta, India, se estudiaron 445 mujeres con abortos involuntarios y óbitos fetales, durante un periodo de 4 años, de ellas, a un total de 155 mujeres se les realizó análisis de AAF, obteniendo resultado positivo en 43 pacientes (27,7%), contando además con evidencia histopatológica de todos los casos, sin alteraciones significativas ⁽¹⁸⁾.

Dentro de este marco, se estudiaron 200 mujeres con abortos en el segundo trimestre del embarazo, entre 19 y 45 años (media de 30 años), queriendo determinar la frecuencia de AAF en ellas; resultando que 53 pacientes (26,5%)

tenían anticuerpos ACL presentes, mientras que 27 pacientes (13,5%) fueron positivas para AL. Las pacientes con AAF tenían tasas más altas de historia de trombosis, trombocitopenia e historia familiar de aborto recurrente ⁽¹⁹⁾.

Por consiguiente, surge la necesidad de realizar la presente investigación en el Hospital Central de Maracay, para detectar casos de SAF y prevenir las pérdidas tempranas recurrentes y complicaciones obstétricas, indicando tratamiento oportuno. Además, es de suma importancia conocer cuál es la incidencia del AAF en mujeres con abortos espontáneos y muertes fetales, con la idea de justificar si es necesario incorporar o no, las pruebas del AAF a los exámenes de laboratorio de rutina que se indican en las primeras consultas prenatales para disminuir la incidencia.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la presencia de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con primer aborto en el Hospital Central de Maracay, septiembre 2014 – julio 2015.

Objetivo Específico

- 1.-Identificar los aspectos clínicos epidemiológicos de las pacientes objeto de estudio.
- 2.-Conocer antecedentes personales y ginecoobstétricos.
- 3.-Determinar la presencia de riesgo trombótico mediante la aplicación de pruebas de hemograma, PT y PTT.
- 4.-Determinar la presencia de anticuerpos antifosfolípido circulantes en sangre (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti β 2 glicoproteína I).

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación corresponde a un estudio de campo descriptivo, con diseño transversal y prospectivo, enmarcado dentro de la línea de investigación referida a patologías médicas asociadas al embarazo del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Carabobo. La población estuvo conformada por todas las pacientes con diagnóstico de primer aborto que acudieron a la emergencia obstétrica del Hospital Central de Maracay, en el periodo septiembre 2014 - julio 2015. La selección de la muestra se hizo teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: pacientes que ingresan con diagnóstico de aborto incompleto o diferido y que sean primigesta, quienes hayan aceptado y firmado el consentimiento informado y que estén dispuestas a colaborar en la investigación. Los criterios de exclusión fueron: paciente con antecedentes de abortos previos, en estado crítico, que no hayan aceptado participar en la investigación, portadoras de LES o SAF u otra enfermedad autoinmune, VDRL positivo. Finalmente se obtuvo una muestra representativa de 82 pacientes, sobre las cuales se midieron variables cuantitativas y cualitativas correspondientes a antecedentes familiares y personales previos al embarazo de las pacientes, parámetros de laboratorios y presencia de complicaciones durante el embarazo.

Se diseñó un instrumento de recolección de datos tipo ficha, avalado por tres especialistas, el cual analizó en el campo clínico epidemiológico, antecedentes familiares y personales, riesgo trombótico y determinación de AAF. También se tomaron muestras de sangre venosa a las pacientes, aproximadamente 6 cc, para la determinación de los laboratorios. La hematología completa se realizó con técnica automatizada con equipo Celdyn 1700 al igual que PT y PTT, utilizando tromboplastina modificada y cefalina-calcio respectivamente. Las pruebas especiales: AL, ACL y Anti β 2GPI, fueron procesadas a través de la técnica ELISA. El laboratorio clínico Diognoclinic C.A. fue el encargado de procesar las muestras; ubicado en la Torre Calicanto, piso 1. Eligiendo la modalidad autofinanciamiento, en vista de limitaciones en centro hospitalario.

Todos los datos se registraron en una base de datos Excel 2010 y fueron procesados utilizando los programas estadísticos Minitab 16.0 y Statxact 9.0 ambos bajo ambiente Windows.

Sobre las variables cuantitativas se calcularon los estadísticos descriptivos media aritmética (\bar{x}), desviación típica (s), error estándar de la media (EE), coeficiente de variación (%CV), valores mínimo y máximo, además se construyeron los intervalos al 95% de confianza para la media aritmética. Sobre las variables cualitativas, se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para la presencia de los atributos muestreados, asimismo, se construyeron los intervalos al 95% de confianza para la presencia de tales atributos.

Se construyeron las tablas de contingencia para las frecuencias absolutas de presencia de niveles elevados de AL, IgM para ACL e IgM para Anti β 2GPI, uso de anticonceptivos orales, y PT y PTT prolongados, sobre tales tablas de contingencia se aplicó la prueba de independencia y para aquellas que resultaron significativas se calcularon las *odds-ratios* [OR] y se construyeron los intervalos al 95% para las ORs junto con los histogramas de frecuencias absolutas y relativas, a fin de caracterizar las asociaciones encontradas. Se trabajó al nivel de significación de 5%, por lo cual una asociación se consideró significativa siempre que $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

En el período de estudio, se registraron 543 ingresos con diagnóstico de aborto incompleto, de ellos se obtuvo un total de 82 pacientes con diagnóstico de aborto espontáneo que ocurría por primera vez, es decir sin antecedentes previos de aborto, representando cerca del 15% del total de casos reconocidos en la institución, quedando conformada así la muestra. Con respecto a las variables epidemiológicas, se encontró una amplia distribución en las edades, las cuales estuvieron comprendidas entre 13 y 42 años, siendo más frecuente las menores de 30 años en un 81,71% (N=67) (Figura 1).

Figura 1. Frecuencias absolutas para los grupos etarios de las pacientes consideradas en el estudio.

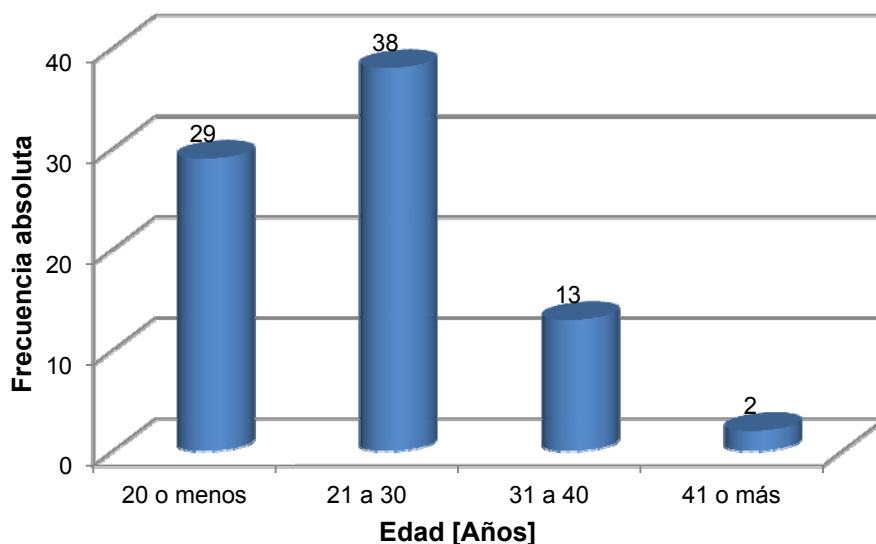


Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas

Variable	n	Media	EE	S	%CV	Mín	Máx	IC _{95%}
EDAD	82	24,317	0,766	6,940	28,54	13	42	22,792; 25,842
WBC	82	8100	228	2068	25,54	4400	18900	7645; 8554
SEG	82	64,050	0,891	8,071	12,60	35	91,6	62,277; 65,823
LINF	82	34,444	0,929	8,410	24,42	6,1	56	32,596; 36,292
HGB	82	11,166	0,175	1,586	14,20	6,5	15,3	10,817; 11,514
HTC	82	35,700	0,578	5,231	14,65	20	49	34,551; 36,849
PLT	82	247,43	5,30	48,01	19,41	146	395	236,88; 257,98
PT	82	13,649	0,218	1,972	14,45	9	18	13,215; 14,082
Razón PT	82	1,0578	0,016	0,148	14,00	0,77	1,38	1,0253; 1,0904
PTT	82	32,356	0,456	4,125	12,75	22	43	31,450; 33,262
PTT	82	1,612	0,442	4,004	-	-9	12	0,732; 2,492
Diferencia								
A LÚPICO	82	9,788	0,382	3,457	35,32	1,19	18,9	9,029; 10,548
ACL IgG	82	3,691	0,288	2,611	70,75	0,54	10,3	3,117; 4,265

A β 2GPI IgG 82 1,568 0,159 1,438 91,70 0,54 8,5 1,252; 1,884

La tabla 1 muestra los estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas consideradas en el trabajo, en la misma se observa que los %CV indican que en general, la mayoría de las variables consideradas presentaron valores homogéneos en las pacientes analizadas, excepto para las variables AL, ACL IgG y Anti β 2GPI IgG, las cuales tendieron a mostrar un comportamiento ligeramente más heterogéneo que el resto de las variables.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de las variables cualitativas

Variable	Presencia	(%)	Ausencia	(%)	IC(Presencia) _{95%} (%)
Antec Trombosis	0	(0)	82	(100)	0 – 4,31
Antec ECV	2	(2,44)	80	(97,56)	0,44 – 7,90
Antec Sx Antifosf	0	(0)	82	(100)	0 – 4,31
Antec LES	1	(1,22)	81	(98,78)	0,06 – 6,01
Trombosis previa	0	(0)	82	(100)	0 – 4,31
ECV previo	0	(0)	82	(100)	0 – 4,31
LES	0	(0)	82	(100)	0 – 4,31
Artritis reumatoide	1	(1,22)	81	(98,78)	0,06 – 6,01
Uso de ACO	57	(69,51)	25	(30,49)	58,89 – 79,20
PT Prolongado	16	(19,51)	66	(80,49)	11,58 – 29,56
PTT Prolongado	8	(9,76)	74	(90,24)	4,31 – 17,64
Ac Lúpico elevado	26	(31,71)	56	(68,29)	22,02 – 42,30
AC L IgG elevadas	0	(0)	82	(100)	0 – 4,31
AC Lípinas IgM	31	(37,80)	51	(62,20)	27,90 – 48,34
B2 IgG elevado	0	(0)	82	(100)	0 – 4,31
B2 IgM	25	(30,49)	57	(69,51)	20,80 – 41,11
Trombosis en el embarazo	0	(0)	82	(100)	0 – 4,31
ECV en el embarazo	0	(0)	82	(100)	0 – 4,31

Pre eclampsia	1	(1,22)	81	(98,78)	0,06 – 6,01
Otros	0	(0)	82	(100)	0 – 4,31

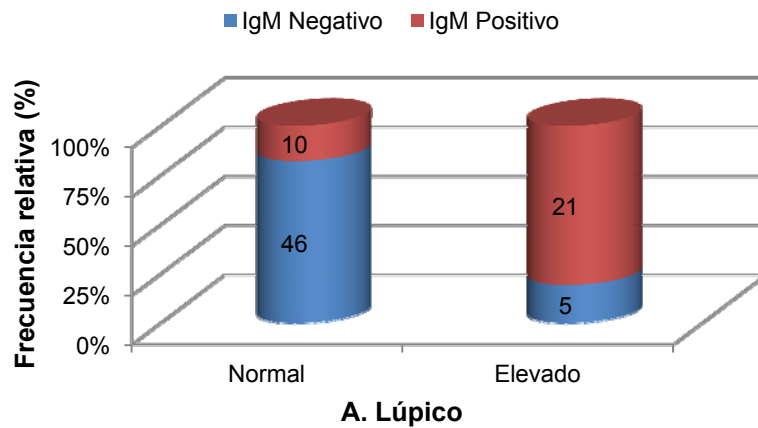
	Variable	Positivo (%)	Negativo (%)	χ^2	<i>p</i>	OR	IC _{95%} (OR)
AL	B2 (IgM+)	17 (65,38)	9 (34,62)	21,88	<0,0001*	11,13	3,33-39,59
	ACLip (IgM+)	21 (80,77)	5 (19,23)	29,89	<0,0001*	19,32	5,22-78,38
	AConcep (sí)	5 (19,23)	21 (80,77)	2,28	0,1973	2,33	0,70-9,06
	PT	5 (19,23)	21 (80,77)	0,01	0,9651	0,97	0,23-3,54
	PTT	3 (11,54)	23 (88,46)	0,14	0,7109	1,33	0,19-7,50
Antiβ2GPI (IgM)	ACLip (IgM+)	21 (84)	4 (16)	32,64	<0,0001*	24,68	6,17-114,5
	AConcep (sí)	21 (84)	4 (16)	3,56	0,0717	3,06	0,85-13,77
	PT	6 (24)	19 (76)	0,46	0,5508	1,48	0,38-5,27
	PTT	21 (84)	4 (16)	1,59	0,2389	2,52	0,42-14,72
	AConcep (sí)	23 (74,19)	8 (25,81)	0,52	0,6217	1,44	0,49-4,51
ACL (IgM+)	PT	9 (29,03)	22 (70,97)	2,88	0,1490	2,57	0,73-9,22
	PTT	5 (16,13)	26 (83,87)	2,30	0,2482	3,08	0,54-21,09

Tabla. 3 Frecuencias absolutas y relativas de las variables consideradas en el trabajo según la presencia de A. Lúpico elevado, IgM B2 e IgM ACLip positivas.

La prueba de independencia de χ^2 , mostró que existe asociación significativa entre la presencia de AL elevado y la presencia de IgM para ACL ($\chi^2=29,89$; $p<0,0001$), asimismo el OR=19,32, IC_{95%}(OR)=(5,22; 78,38) indica que es mucho

más probable encontrar pacientes con AL elevado entre aquellas que presentaron IgM para ACL, ver figura 2.

Figura 2. Frecuencias absolutas y relativas para la presencia de IgM para ACL clasificadas según la presencia de niveles de AL elevado.



La prueba de independencia de χ^2 , mostró que existe asociación significativa entre la presencia de AL elevado y la presencia de IgM para Anti β 2GPI ($\chi^2=21,88$; $p<0,0001$), asimismo el $OR=11,33$, $IC_{95\%}(OR)=(3,33; 39,59)$ indica que es mucho más probable encontrar pacientes con AL elevado entre aquellas que presentaron IgM para Anti β 2GPI (figura 3).

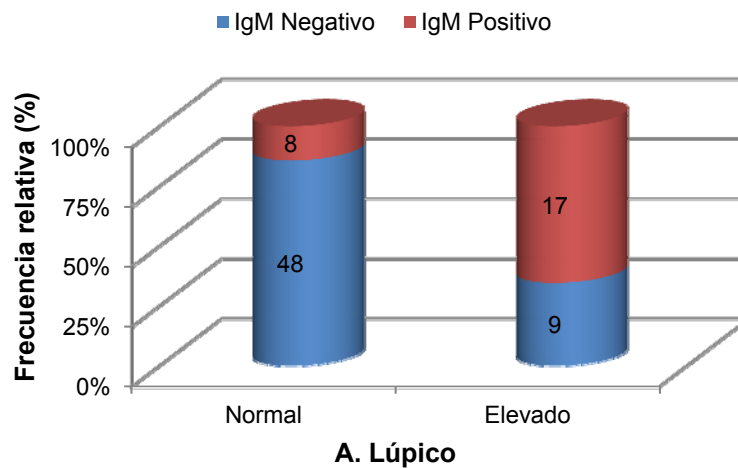


Figura 3. Frecuencias absolutas y relativas para la presencia de IgM para Antiβ2GPI clasificadas según la presencia de niveles de AL elevado.

La prueba de independencia de χ^2 mostró que existe asociación significativa entre la presencia de IgM para ACL y la presencia de IgM para Antiβ2GPI ($\chi^2=32,64$; $p<0,0001$), asimismo el $OR=24,68$, $IC_{95\%}(OR)=(6,17; 114,53)$ indica que es mucho más probable encontrar pacientes con IgM para ACL entre aquellas que presentaron IgM para Antiβ2GPI, ver figura 4.

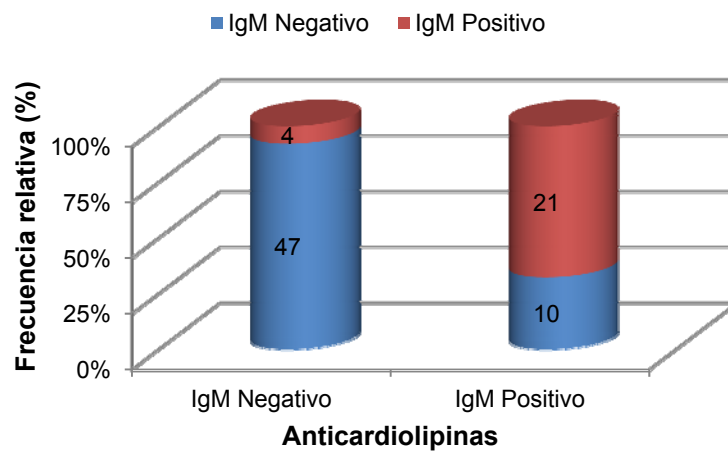


Figura 4. Frecuencias absolutas y relativas para la presencia de IgM para Antiβ2GPI clasificadas según la presencia IgM para ACL.

El comportamiento anterior parece no estar afectado por el consumo de anticonceptivos orales, por cuanto que la prueba de independencia de χ^2 mostró que no hay asociación estadísticamente significativa entre el consumo de anticonceptivos orales y los niveles elevados de AL ($\chi^2=2,28$; $p=0,1973$), presencia de IgM para ACL ($\chi^2=0,52$; $p=0,6217$) y presencia de IgM para Antiβ2GPI ($\chi^2=3,56$; $p=0,0717$), es necesario aclarar que esta última asociación podría declararse significativa al nivel de significación de 10%, en cuyo caso indicaría que es ligeramente más probable encontrar pacientes con IgM positivo para Antiβ2GPI entre aquellas que consumen anticonceptivos orales, ver figura 5.

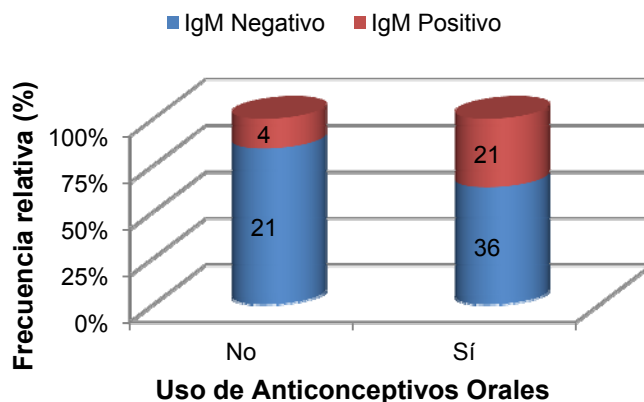


Figura 5. Frecuencias absolutas y relativas para la presencia de IgM para Anti β 2GPI clasificadas según el uso de anticonceptivos orales.

Por otra parte, la prueba de independencia de χ^2 mostró que no hay asociación estadísticamente significativa entre los niveles de niveles elevados AL y PT ($\chi^2=0,01$; $p=1,0000$) y PTT ($\chi^2=0,13$; $p=1,0000$) prolongados, este comportamiento se mantiene para la presencia de IgM para ACL y PT ($\chi^2=2,88$; $p=0,1490$) y PTT ($\chi^2=2,30$; $p=0,2482$) prolongados, y para la presencia de IgM para Anti β 2GPI y PT ($\chi^2=0,46$; $p=0,5508$) y PTT ($\chi^2=1,59$; $p=0,2839$) prolongados.

DISCUSIÓN

Tradicionalmente la presencia de dos o más abortos espontáneos en una paciente, evento conocido como aborto recurrente, ha sido considerada como uno de los elementos diagnósticos en el SAF, patología de base netamente autoinmune que implica alteraciones en diferentes componentes y sistemas del organismo, sobre todo en el ámbito cardiovascular. El aborto en líneas generales y en todas sus formas clínicas, constituyen una causa frecuente de consulta en la emergencia obstétrica del Hospital Central de Maracay, y la presencia de aborto recurrente obliga a la

determinación de serología para descartar este síndrome, sin embargo; en un primer caso de aborto este protocolo no aplica.

Al estudiar a este grupo de pacientes se pudo encontrar, por una parte que algunos elementos del comportamiento epidemiológico, resultaron similares a los encontrados en otras investigaciones relacionadas con el aborto, independientemente de su frecuencia, por ejemplo la elevada proporción de pacientes menores de 30 años, y el antecedente de consumo frecuente de anticonceptivos orales ^(4,19). Otros factores considerados de riesgo para eventos trombóticos como los antecedentes familiares o personales de ECV y LES, hipertensión o diabetes, no tuvieron relevancia estadística en esta investigación, por lo tanto esta asociación tampoco pudiera suponerse solo con el interrogatorio en líneas generales.

Con la aplicación de pruebas de laboratorio para complementar la estimación de riesgo trombótico, se encontró que el tiempo de trombina prolongado se presentó en un 19% de los casos, pero que los otros parámetros como tiempo parcial de tromboplastina o inclusive el conteo de plaquetas se mantuvieron dentro de valores normales. Considerándose entonces un riesgo trombótico bajo a pesar de la asociación importante con el uso de ACO.

En relación a la determinación de los anticuerpos ACL, llama la atención la importante prevalencia de positividad de los mismos en forma de IgM con títulos bajos, tanto los ACL como AL, ubicándose en un 26% y coincidiendo con otros estudios que reportaron 27,7 % de mujeres positivas para los AAF ⁽¹⁸⁾. Pese a que se considera que títulos bajos pudieran ser un evento transitorio aislado, la sola presencia de estos anticuerpos obliga a una determinación seriada en un lapso de 12 semanas para reevaluar su presencia o no y así poder orientar el diagnóstico, siendo imperioso mantener a estas pacientes en seguimiento estricto. Por otra parte, la determinación del AL que se evidenciaba elevado en 31,71 %, e IgM ACL 37,80 % y Anti β 2GPI 30,49%, supone un riesgo adicional, puesto que la presencia de estas tres pruebas positivas elevan el riesgo de desarrollar un evento trombótico en el futuro ⁽⁴⁾ Finalmente se encontró una asociación significativa entre la presencia de ACL, AL y

Anti β 2GPI, entendiendo que, la determinación de ACL positiva conlleva una mayor probabilidad de positividad de los otros marcadores.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El SAF es una enfermedad autoinmune de particular participación en la esfera reproductiva de la mujer, por lo tanto es de vital importancia en el contexto de la atención integral ginecológica, su diagnóstico oportuno, que se traducirá en la disminución de la morbimortalidad asociada.

Los factores epidemiológicos, incluyendo los antecedentes personales y familiares de eventos trombóticos o de enfermedades asociadas como el LES, hipertensión y diabetes, entre otras, no son suficientes en algunos casos para sospechar la presencia de este síndrome y suelen tomarse como eventos aislados. En este sentido, la determinación de los AAF presume una herramienta importante en la detección de estos casos y en la búsqueda de los diferentes criterios diagnósticos. Anteriormente la presencia de aborto recurrente o habitual en una paciente representaba un signo de alarma para este síndrome, y los criterios se han ido modificando en función de esto hasta el punto de considerar dos abortos consecutivos como punto de partida para el protocolo diagnóstico, sin embargo no existe evidencia o estudios que comprueben que desde un primer aborto ya estos anticuerpos puedan detectarse y así contribuir con la precocidad del diagnóstico. Esta investigación planteó esa interrogante, y se encontraron resultados alentadores que sugieren que la determinación en estos casos pudiera ser congruente. Sin embargo, es recomendable la ampliación de la muestra, la utilización de un grupo control, evaluar la asociación con otros medicamentos y llevar el seguimiento de los casos en el lapso establecido por los criterios diagnósticos para la confirmación de los títulos y la estandarización de las pruebas de laboratorio en las instituciones públicas y privadas. Esto permitiría incluir a las pacientes en un protocolo de actuación multidisciplinario oportuna y eficazmente.

REFERENCIAS

- 1.- Cabero L, Saldivar D, Cabrillo E. Fisiopatología y tratamiento del síndrome antifosfolipídico. En: Obstetricia y Medicina Materno-Fetal. Argentina: Editorial Panamericana, 2007;(86:679-686).
- 2.- Campillo R. Embarazo y Lupus Eritematoso Sistémico. Rev Cubana Med Gen Integr 2001;17(6):580-3. Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol17_6_01/mgi1262001.htm
- 3.- Charles E. Antiphospholipid Syndrome Review. Clin Lab Med 29 (2009) 305–319. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271209000419>
- 4.- Gallo M. Síndrome Antifosfolípido. En: Enfermedades Autoinmunes y Embarazo. España: Editorial AMOLCA, 2013; 5:30-48.
- 5.- Luna C, Schnidt G. Síndrome Antifosfolípido: A propósito de un caso. Rev. Soc. Bol. Ped. 2002; 41 (3): 129-133. Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752002000300004
- 6.- Donadini M, Crowther M. Antiphospholipid Syndrome: A Challenging Hypercoagulable State with Systemic Manifestations. Hematol Oncol Clin N Am 24 (2010) 669–676. Disponible en:
<http://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588%2810%2900084-5/abstract>
- 7.- Raimondi R, Der Parsehian S. Síndrome Antifosfolípido en el embarazo: Características clínicas, diagnóstico, patogénesis y tratamiento. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2010; 29(4). Disponible en:
<http://www.redalyc.org/pdf/912/91218071004.pdf>
- 8.- Galindo C, Bernárdez F, Hernández I, Ayala A. Síndrome Antifosfolipídico y Reproducción Humana. Ginecol Obstet Mex 2007;75:277-85. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2007/gom075g.pdf>
- 9.- De Mata De. Incidencia de anticuerpos antifosfolipidos en pacientes con abortos espontáneos. Guatemala; 2009. Disponible en:
http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8859.pdf
- 10.- Hoppensteadt D, Fabbrini N, Messmore H, Fareed J. Laboratory Evaluation of the Antiphospholipid Syndrome. Hematol Oncol Clin N Am 22 (2008) 19–32. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858807001748>
- 11.- Mathai E. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico. Ginebra; Organización Mundial de la Salud; 2006. Disponible en:

http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/antenatal_care/miscarriage/emcom/es/

- 12.-Ramírez M, Oñate N, González C, González C, Sanoja A. Anticuerpos antifosfolipidos y anticuerpos antinucleares en pacientes con pérdidas de embarazo y pacientes con infertilidad primaria. *Salus online* 9 (2) 2005. Disponible en: http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/antifosfolipido_embarazo.pdf
- 13.-Dhir V, Pinto B. Antiphospholipid syndrome: A review. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci* 2014;19:19-27. Disponible en: http://jmgims.co.in/temp/JMahatmaGandhiInstMedSci19119-7051015_193510.pdf
- 14.-Simone N, Meroni P, Asta M, Nicuolo F, Alessino M, Caruso A. Pathogenic role of anti- β 2-glycoprotein I antibodies on human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin. *Human Reproduction Update*, Vol.13, No.2 pp. 189–196, 2007. Disponible en: <http://humupd.oxfordjournals.org/content/13/2/189.short>
- 15.-Ramos A. Caracterización del síndrome de anticuerpos antifosfolipidos en abortos espontáneos y recurrentes detectados en el hospital nacional especializados de maternidad Dr. Raúl Arguello Escolán 2010-2011. El Salvador; 2012. Disponible en: http://www.medicina.ues.edu.sv/index.php?option=com_docman&task=doc_download&qid=724&Itemid=76.
- 16.-Marchetti T, Cohen M, De Moerloose P. Obstetrical Antiphospholipid Syndrome: From the Pathogenesis to the Clinical and Therapeutic Implications. *Clinical and Developmental Immunology*. Vol 2013, Article ID 159124, 9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/159124>
- 17.-Anzola Y. Anticuerpos anticardiolipinas en mujeres con abortos recurrentes atendidas en gineco-obstetricia del Hospital “Licenciado José María Benítez” La Victoria Estado Aragua Febrero-Agosto 2007.
- 18.-Ghosh A, Ghosh M, Bhattacharya SM. Anti-phospholipid antibodies as a cause of recurrent pregnancy loss: a study in Calcutta, India. *J Obstet Gynaecol*. 2006 Jul;26(5):407-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846864>
- 19.-Al Samarrai A, Hilmi F, Al-Allawi N, Murad A. Antiphospholipid antibodies in iraqi women with recurrent mid-trimester abortions. *J Lab Physicians*. 2012 Jul;4(2):78-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amel+AA+Samarrai%2C+Ferial+Una+Hilmi%2C+Nasir+AS+AL-Alawi>