



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA**

TEMA:

**ASOCIACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS IGM Y PACIENTES CON
PREECLAMPSIA EN EMBARAZOS MENORES A 34 SEMANAS DE
GESTACIÓN.**

**QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO
JORGE ALBERTO BAÑOS MORENO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**DR GUILLERMO BARRAGÁN RAMÍREZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
CATEDRÁTICO TITULAR DEL PROGRAMA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**DRA THALYA YANNIRA LÓPEZ FOREY
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
ASESOR CLÍNICA**

**DR. SERGIO MUÑOZ JUAREZ
MAESTRO EN INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA EDUCATIVA
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

**DRA MARICELA GUEVARA CABRERA
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO.**

PERIODO DE LA ESPECIALIDAD 2011-2015

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO.

M. C. E. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD DE LA U.A.E.H.

DR. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA
DEL I.C.Sa.

DR. ERNESTO FRANCISCO GONZÁLEZ HERNÁNDEZ
COORDINADOR DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DR. SERGIO MUÑOZ PÉREZ
MAESTRO EN INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA EDUCATIVA
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

DRA. MARICELA GUEVARA CABRERA
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO

DR. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA
DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO

DRA. MICAELA MARICELA SOTO RÍOS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL DE LA SECRETARÍA DE
SALUD DE HIDALGO

DR. GUILLERMO BARRAGAN RAMÍREZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DRA. THALYA YANNIRA LÓPEZ FOREY
MÉDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
ASESORA CLÍNICA



**U A E H
BIBLIOTECA**

*A MIS PADRES,
A MI ESPOSA,
Y A SANTIAGO QUE
SON EL MOTOR DE
MI VIDA.*

Índice

I.	ANTECEDENTE.....	2
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
III.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	18
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	19
V.	HIPÓTESIS.....	20
VI.	MATERIAL Y METODOS.....	20
VII.	ASPECTOS ÉTICOS.....	27
VIII.	RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS.....	28
IX.	RESULTADOS.....	29
X.	DISCUSIÓN.....	36
XI.	CONCLUSIONES.....	38
XII.	ANEXOS.....	39
XIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	42

I.-ANTECEDENTES

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) es una entidad autoinmune adquirida que se relaciona con ciertas características clínicas definidas y asociadas a concentraciones de autoanticuerpos antifosfolipídicos medibles. Se relaciona con secuelas maternas y fetales adversas ⁽¹⁾

Fue descrita inicialmente por Hughes, quien utilizó el término síndrome anticardiolipina en 1983, para evidenciar la asociación de trombosis, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia con anticuerpos anticardiolipínicos en pacientes con anticuerpos anticardiolipina positivos y serología negativa para Lupus Eritematoso sistémico. Posteriormente se demostró la presencia de anticuerpos contra otros fosfolípidos y se introdujo entonces el término síndrome antifosfolipídico. ⁽²⁾

Conley y Hartman informaron por primera vez la asociación entre anticoagulante circulante y lupus eritematosos sistémico (LES). Su primer caso enfatizaba una correlación con el sangrado; de tal manera, que estudios subsecuentes demostraron que estos pacientes generalmente no tienen tendencia al sangrado debido a los inhibidores de la coagulación. El nombre de anticoagulante Lúpico (AL) se sugirió en 1972 por Feinstein Rapaport. Este término es mal nombrado ya que la mayoría de los pacientes no sufren de LES y en ausencia de otras anormalidades hemostáticas los pacientes no sangran. Paradójicamente se ha encontrado que el AL está asociado con trombosis arterial y venosa, así como pérdida fetal recurrente. ⁽²⁾

Más tarde en 1989, Asherman y luego Alarcón, describieron el síndrome antifosfolipídico primario para relacionar básicamente la presencia de este en relación con el embarazo, con graves secuelas materna y fetal. ⁽³⁾

En 1992, Alarcón, en una serie de 667 pacientes, propuso como elemento clínico: pérdida fetal recurrente, trombosis venosa o arterial, trombocitopenia, úlceras vasculares, livedo reticular y anemia hemolítica. Para el diagnóstico se necesitaba una manifestación clínica y títulos altos de anticuerpos, o dos o más manifestaciones clínicas con títulos bajos. ^(2,3)

Por su parte, Asherson (1996) señaló los criterios siguientes: trombosis venosa o arterial, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia, como manifestaciones clínicas y títulos moderados o altos de anticuerpos lúpicos o cardiolipínicos. ⁽³⁾

En 1999 se realizó el consenso de Sapporo, en donde los criterios clínicos se redujeron a dos: trombosis venosa o arterial y complicaciones obstétricas, las cuales se ampliaron a pérdidas preembriogénicas y embriogénicas, para las que se exigían tres y para las pérdidas fetales se pide una. Se añadió la presencia de al menos un parto pretermino con 34 semanas de gestación y feto morfológicamente normal y que se mantuviera como criterios de laboratorio los títulos moderados o altos de anticuerpos lúpicos o cardiolipínicos. ⁽³⁾

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

El síndrome antifosfolípidos es una enfermedad autoinmunitaria adquirida que se relaciona con ciertas características clínicas como muerte fetal en segundo y tercer trimestre, retardo en el crecimiento intrauterino, preeclampsia severa de inicio precoz (antes de las 34 semanas), parto prematuro y con concentraciones moderadas de anticuerpos antifosfolípidos. Se relaciona con secuelas maternas y fetales adversas.⁽¹⁾ Se considera un estado de hipercoagulabilidad adquirido, de origen autoinmune que se manifiesta con la aparición de trombosis venosa o arterial, pérdidas fetales recurrentes y la presencia en el suero de anticuerpos antifosfolípidos, ya sea anticoagulante lúpico(AL), anticuerpos anticardiolipínicos

(AAC) y más recientemente el anticuerpo beta 2 glicoproteína 1 (a2GPI). Estos además de ser marcadores biológicos del síndrome, desempeñan una función importante en la patogenia de la enfermedad. ^(4,5)

Es un factor de riesgo reconocido de numerosas complicaciones obstétricas, ya que se vincula con: trombosis vascular placentaria, vasculopatía decidual, depósitos de fibrina intervellosa e infartos placentarios. Los cambios placentarios pueden resultar en aborto de repetición, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal, preeclampsia severa a edad gestacional temprana y prematuridad. Esta observación indicó, además un papel patogénico de los anticuerpos antifosfolípidos. La prueba directa para el papel patogénico del SAF en la pérdida del embarazo provenía de experimentos por Branch y col. quienes demostraron que la transferencia pasiva de fracciones de IgG de mujeres con aPL y muerte fetal recurrente en embarazos de ratones normales. ^(5, 6)

La muerte fetal en paciente con SAF usualmente es precedida por restricción en el crecimiento intrauterino, oligohidramnios y anomalías en la frecuencia cardíaca fetal que indican hipoxia, las cuales son causadas usualmente por insuficiencia uteroplacentaria, la cual puede ser atribuida a la vasculopatía que se desarrolla en las ramas terminales de las arterias uterinas (arterias espirales), las cuales nutren los espacios intervellosos de la placenta. Independientemente de la edad gestacional en la que se produce la muerte del feto relacionada con SAF, los hallazgos histopatológicos placentarios son sugestivos de inmadurez e insuficiencia. ^(6,7)

La preeclampsia y eclampsia forman parte de un espectro de trastornos hipertensivos del embarazo, que tienen en común a la hipertensión durante la gestación. Se considera una enfermedad de carácter multisistémico que complica del 2 al 8% de los embarazos que ocurren en los países industrializados y hasta el 10% su incidencia aumenta ante la existencia de diversos factores: es cinco a seis veces más frecuente en primigestas, complica del 15 al 20% de los embarazos gemelares. ⁽⁸⁾

La preeclampsia, según The American College of Obstetricians and Gynecologists define a aquellas pacientes que después de la vigésima semana de embarazo presenta presión arterial sistólica mayor o igual a 140 y una diastólica mayor o igual a 90 mmHg en dos ocasiones con un intervalo de cuatro horas, proteinuria mayor de 300mg/l en orina de 24hrs en embarazos mayores de 20 semanas de gestación que previamente hayan sido normotensas. ^(8, 9)

La presentación antes de las 34 semanas de gestación y en la variedad severa o complicada se asocia generalmente a una enfermedad de base: glomerulonefritis, trastornos de la coagulación en su fase fibrinolítica, diabetes insulino dependiente, enfermedad autoinmunes, etc. ^(8,9)

Se ha postulado que existe relación entre el síndrome antifosfolípidos y la preeclampsia, especialmente cuando se presenta antes de las 34 semanas de gestación y/o con complicaciones graves como el accidente cerebrovascular, la cardiomiopatía, la amaurosis transitoria y otros fenómenos trombóticos.

La preeclampsia es un desorden común que afecta alrededor del 8% de los embarazos. El SAF es considerado un factor de riesgo para preeclampsia severa, y diversos estudios demuestran un aumento en la prevalencia de SAF en esta población específica. Por otra parte en el proyecto denominado The Euro-phospholipid, el 9.5% de embarazadas con SAF desarrollaron preeclampsia durante el embarazo, una de las alteraciones más común asociada a este síndrome, seguida de la eclampsia, la cual complica el 4.4% de éstos embarazos. ⁽⁴⁾

En una revisión bibliográfica del 2013 basada en el análisis de 20 pacientes, el anticuerpo antifosfolípidos (aPL) se observó en el 4% de los casos con preeclampsia, el 8% de preeclampsia severa y 16.5% de eclampsia. ⁽⁴⁾ Tratando de establecer de esta manera una relación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y el desarrollo de preeclampsia, objetivo de este trabajo.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas en pacientes embarazadas saludables ha sido reportada en un intervalo del 1 al 4%. Harris y colaboradores trataron de determinar la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina y correlacionarlos con el resultado del embarazo en 1.449 mujeres. Los resultados se compararon con 40 pacientes con el síndrome antifosfolipídico. La persistencia de las pruebas de anticuerpos anticardiolipina positivos también se determinó. Veintiséis de 1.449 pacientes (1,79%) fueron inmunoglobulina G anticardiolipina positivos, y 63 (4,3%) eran inmunoglobulina M anticardiolipina positivo. Veintitrés de 26 resultados positivo para inmunoglobulina G anticardiolipina y 55 de 63 resultados positivos para anticardiolipina IgM eran bajos. La positividad para la anticardiolipina no se correlacionó con complicaciones o resultados adversos. ⁽¹⁰⁾ El isotipo y el nivel de inmunoglobulina G distingue pacientes con síndrome antifosfolípidos de mujeres sanas con pruebas de anticardiolipinas positivas. ⁽¹⁰⁾

En las mujeres embarazadas sanas pruebas anticardiolipina positivos ocurren con poca frecuencia, a niveles bajos, y rara vez se asocian con resultados adversos del embarazo. Esta prueba sólo debe solicitarse cuando se sospecha el síndrome antifosfolipídico. ⁽¹⁰⁾

Los autores recomiendan que las pruebas de anticuerpos anticardiolipinas no se utilicen como tamizaje de mujeres sanas, ya que es infrecuentemente positivo en esta población, y aun cuando fuera positivo, son inusualmente bajos y de significancia incierta. ⁽¹¹⁾

Mientras que en mujeres con pérdidas de embarazo las cifras pueden acercarse a 15%. ⁽¹²⁾

En mujeres con preeclampsia, el estudio de estos anticuerpos ha sido controversial. Por un lado, existen grupos que refieren la presencia de estos anticuerpos con un margen de frecuencia de 7 a 9 % ⁽⁹⁾, mientras que otros grupos reportan márgenes de frecuencia que van hasta el 30% ⁽¹⁰⁾. Se han reportado

diferencias pronosticas en cuanto a que la presencia de IgG anticardiolipina tiene mayor predilección a producir problemas trombóticos, mientras que los IgM antifosfatidilserina no se asocian a pérdidas fetales por infarto placentario. ⁽¹²⁾

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con preeclampsia ha sido referida en varios estudios. Se ha mostrado claramente que los anticuerpos antifosfolípidos se elevan más en pacientes con preeclampsia que en pacientes con embarazo normal, surgiendo la interrogante de si la elevación de los anticuerpos es responsable del desarrollo de preeclampsia o si por el contrario la elevación de anticuerpos antifosfolípidos es consecuencia de la preeclampsia. ^(9,11)

Por lo expuesto se considera que el estudio del panel completo de anticuerpos antifosfolípidos en la preeclampsia, pudiera ser la base para encontrar algunos de los factores de riesgo responsables de los resultados perinatales adversos. ⁽¹²⁾

BASES INMUNOLÓGICAS

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos (inmunoglobulinas del tipo G, M o ambas) dirigidos a los fosfolípidos con carga negativa que se caracterizan por interferir in vitro con el complejo activador de la protrombina (protrombina, factores Xa, V, calcio) probablemente inhibiendo la interacción de dichos factores y los fosfolípidos; otra característica es que pueden ocasionar falsos positivos biológicos con el VDRL. ⁽¹³⁾

Paradójicamente los pacientes que presentan el anticoagulante lúpico o los anticuerpos anticardiolipinas no sufren hemorragias, sino al contrario, tienen tendencia a la trombosis incluso de tipo catastrófico. Existen factores exógenos y endógenos para la producción de autoanticuerpos: infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes o consumo de drogas. Un modificador del efecto biológico de los anticuerpos antifosfolípidos es la resistencia del huésped. Los pacientes con más altas concentraciones en la superficie endotelial de antitrombina 111, proteína C y S o prostaciclina sintetasa pueden ser menos

susceptibles a las consecuencias adversas potenciales de los anticuerpos antifosfolípidos. ⁽¹³⁾

FISIOPATOLOGIA

Los anticuerpos antifosfolípidos son una familia de autoanticuerpos que se unen a fosfolípidos de carga negativa o a proteínas unidas a fosfolípidos aniónicos. Los fosfolípidos son constituyentes básicos de las membranas celulares plasmáticas. Cuando existe daño o perturbación a la membrana celular los fosfolípidos se exteriorizan, forman neoantígenos y promueven la unión a anticuerpos antifosfolípidos. ^(3,4)

Existen múltiples anticuerpos antifosfolípidos reportados en la bibliografía; la mayor parte de ellos no son trombogénicos y su significado es incierto. Sólo dos son patogénicos, se relacionan con trombosis y causan daño de manera directa, aun cuando se transfieren pasivamente a animales de experimentación. ⁽¹⁾

El anticuerpo anticoagulante lúpico se describió en 1952 en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, se describió así porque prolongaba los tiempos de coagulación in vitro. De manera paradójica in vivo, este anticuerpo no se relaciona con hemorragia sino con trombosis. Es más específico para síndrome antifosfolipídico y su diagnóstico in vitro depende de la prolongación de las pruebas de coagulación dependiente de fosfolípidos, como el tiempo parcial de tromboplastina activado o el veneno viperino de Russell. ⁽¹⁾

Estos anticuerpos están dirigidos contra proteínas plasmáticas (cofactores como la β 2-glicoproteína 1, protrombina y anexina V) y promueven la unión a los fosfolípidos aniónicos. ⁽¹⁾

El segundo anticuerpo es el anticardiolipina, que se determina por inmunoensayos convencionales. Este anticuerpo no es muy específico para el síndrome antifosfolipídico cuando se encuentra en concentraciones positivas bajas; sin embargo en concentraciones medias o altas sí se relaciona con dicho síndrome. Se ha reportado que los anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2-

glucoproteína 1 (B2GP1) son los que en realidad son patogénicos y los que se relacionan con trombosis. ⁽¹⁾

La restricción del crecimiento intrauterino, las enfermedades hipertensivas del embarazo (preeclampsia, eclampsia) y las muertes fetales, procesos todos ellos comunes a las gestaciones asociadas a la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos, constituyen un grupo de trastornos con una patología similar en el lecho placentario: trombosis en la circulación útero-placentaria, con la consiguiente inadecuada perfusión sanguínea que lleva a una placentación anómala en el embarazo inicial y posteriormente al infarto placentario. Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos también presentan evidencia de vasculopatía de las arterias espirales. ^(4, 7)

Los mecanismos patogénicos para la trombosis placentaria son:

- Interferencia con fosfolípidos endoteliales y plaquetarios. La actividad de los anticuerpos antifosfolípidos es capaz de originar daño al endotelio, pues altera el mecanismo de regulación de las moléculas de adhesión, el de las prostaglandinas y aumenta la liberación y actividad de citoquinas. ^(7,14)
- Hiperagregabilidad de la membrana plaquetaria inducida por los anticuerpos antifosfolípidos. ^(7, 14)
- Interferencia con la síntesis endotelial de prostaciclina. Básicamente existe una depresión de la actividad de prostaciclina, potente vasodilatador y antiagregante que facilita el fenómeno trombótico. Es posible que el mecanismo intermediario esté relacionado con la inhibición de la síntesis de ácido araquidónico de la célula endotelial. ^(7,14)
- Síntesis endotelial aumentada del factor de Von Willebrand y del factor activador plaquetario. ^(7,14)
- Inhibición de la actividad anticoagulante de las proteínas C y S, y/o antitrombina III sobre los fosfolípidos endoteliales. ^(7,14)
- Deterioro de la fibrinólisis. ^(7,14)

Las placentas de mujeres con desordenes relacionados con el SAF, muestran infartos extensos con vasculopatía decidual, lo cual se argumenta como parte de la patogenia de la enfermedad. Los estudios sugieren que los AAF inducen abortos al unirse a fosfolípidos del trofoblasto y esto impide la implantación endometrial. Una trombosis progresiva de la microcirculación de la placenta, provoca insuficiencia placentaria, retardo del crecimiento y finalmente pérdidas fetales. Se ha establecido también una relación entre la insuficiencia placentaria originada por el SAF y el riesgo aumentado del desarrollo de preeclampsia-eclampsia, así como de sus complicaciones, al encontrar alteraciones en la placentación y vasculopatía de las arterias espirales. (3, 7, 15)

Recientemente se han postulado mecanismos no trombóticos, pues se ha demostrado que en un número de abortos que se presentan en el síndrome antifosfolípidos no han evidenciado trombosis, infartos placentarios ni vasculopatía, sino que han aparecido cambios inflamatorios. De lo anterior se ha planteado la existencia de un mecanismo alternativo en el que los anticuerpos ligados a beta 2 glicoproteína 1, activan las vías clásicas y alternativas del complemento, de forma tal que desencadenan una reacción inflamatoria humoral y celular que daña las células del trofoblasto y es el agente causal de múltiples eventos en cascada que identifican al síndrome. (3, 15)

El síndrome antifosfolípidos aún no está debidamente definido y existen muchas controversias en cuanto a su patogénesis, diagnóstico y tratamiento. (15)

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo para determinar el resultado materno y perinatal en pacientes embarazadas con síndrome antifosfolípidos, atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala en el periodo comprendido de enero del 2000 y junio del 2005. Se incluyeron 35 casos. El promedio de edad materna fue de 29 años, con un rango de edad de 18 a 38 años. Cinco pacientes habían tenido solo un óbito y tres pacientes habían tenido dos muertes fetales previas. De 11 óbitos, nueve ocurrieron antes de las 30 semanas de gestación y se asociaron con preeclampsia severa, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y restricción del crecimiento intrauterino

grave. Los otros dos casos ocurrieron al término del embarazo, sin causa aparente. Cuatro pacientes habían manifestado preeclampsia severa y una eclampsia antes de las 34 semanas de gestación. ⁽¹⁾

ASPECTOS TÉCNICOS

Debido a la falta de estandarización de las pruebas para la determinación de los anticuerpos antifosfolípidos y a la marcada variabilidad de laboratorio a laboratorio, se han publicado recientemente diferentes líneas básicas y criterios recomendados para su determinación. ⁽⁵⁾

La cardiolipina es parte del antígeno usado en la práctica del VDRL. Los anticuerpos anticardiolipinas se detectan habitualmente mediante técnicas de ELISA que determinan las inmunoglobulinas G o inmunoglobulinas M contra la cardiolipina, empleando cardiolipina disuelta en etanol como antígeno. Actualmente se dispone de varios estuches comerciales para su determinación. ⁽¹⁶⁾

Las pruebas de determinación de los anticuerpos anticardiolipinas, en comparación con los del anticoagulante lúpico, son más sensibles, tienen menos errores intraobservador y pueden realizarse empleando suero congelado. Sin embargo aun así, existe una amplia variación de los resultados para una muestra dada, tanto interensayo como interlaboratorio. En un intento por lograr una mejor concordancia de los resultados, se ha recomendado una manera semicuantitativa de expresar los resultados que deben ser dados como positivos altos, medios, bajos o negativos. ^(16,14)

La elevación de la IgM se asocia con efecto agudo de la enfermedad en problemas inmunológicos, lo que sugiere que la elevación observada en la fase aguda y su posterior normalización después del puerperio se presenta por efecto de la preeclampsia. ^(16,1)

La IgG también conocida como inmunoglobulina de memoria, no mostro diferencia significativa al hacer la comparación entre los grupos en las determinaciones al ingreso y a las nueve semanas del parto, se encontró elevación que no mostró ser

significativa, lo que indica el evento inmunológico, el cual se supone es efecto de la preeclampsia. ⁽¹⁶⁾

En el estudio realizado por Branch y cols. Con 43 mujeres gestantes que presentaron preeclampsia severa antes de las 34 semanas de gestación, se encontró que un 16% de las pacientes tenía niveles significativos de anticuerpos antifosfolípidos y ninguno de los controles normotensos de edad gestacional similar tuvieron anticuerpos antifosfolípidos. También encontraron complicaciones periparto en 3 de las 7 mujeres con los anticuerpos antifosfolípidos (infarto cerebral, episodios de ceguera mononuclear transitoria, TEP y amnesia); estos autores sugieren que los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran en una porción sustancial de casos con preeclampsia severa de presentación temprana y tiene importantes implicaciones clínicas. ⁽¹⁷⁾

DIAGNÓSTICO

Criterios de laboratorio

La primera afirmación para los diagnósticos de laboratorio es que han sido planteados anticuerpos antifosfolipídicos contra un número importante de lípidos con carga negativa y de proteínas unidas a estos; sin embargo, para el diagnóstico, solo son aceptados internacionalmente los anticuerpos para el anticoagulante lúpico, los anticardiolipina y los anti beta 2 glicoproteína I. ^(18, 19)

Las inmunoglobulinas que actúan como anticuerpos son básicamente IgG, IgM e IgA. Esta última como elemento relevante de expresión de anticuerpos anticardiolipídicos, se mantiene dudosa y no debe realizarse el diagnóstico de SAF solo teniendo en cuenta su presencia. Esencialmente los anticuerpos anticardiolipínicos han sido estandarizados en la Universidad de Louisville, Kentucky. Así se ha usado el suero con antifosfolípidos, al que se le han dado determinados valores numéricos llamados unidades GPL para las IgG y MPL para las IgM. De ésta manera, los resultados han sido informados en términos semicuantitativos: negativos, positivos bajos, medianamente positivos y altamente positivos. ^(18,19)

El anticuerpo lúpico se ha determinado indirectamente en plasma, mediante pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos.⁽⁴⁾

Los anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I son comúnmente determinados por pruebas inmunoabsorventes e incluyen IgG e IgM. Al respecto internacionalmente se informan como unidades Know, es decir, SGU y SMU para las inmunoglobulinas G y M, respectivamente.^(3, 18,19)

Durante el Consenso de Sapporo, se logró reducir por primera vez, los elementos clínicos a trombosis arterial o venosa y pérdidas gestacionales, lo cual se mantiene en el Consenso del 2006 y son aprobados actualmente por el American College of Obstetrician and Gynecologists, pero se modificaron los de laboratorio en el intervalo de tiempo para su confirmación.^(18, 19)

Criterios clínicos.

- Uno o más episodios de trombosis venosa o arterial.^(18, 19)
- Morbilidad obstétrica:
 - Uno o más muertes fetales inexplicables en fetos morfológicamente normales (con más de 10 semanas de gestación) corroborado por ecografía o por examen directo al feto.^(18,19)
 - Uno o más nacimientos prematuros antes de las 34 semanas de gestación en neonatos morfológicamente normales, debido a eclampsia, preeclampsia severa o a insuficiencia placentaria.^(18,19)
 - Tres o más pérdidas espontáneas antes de las 10 semanas de gestación con causas cromosómicas paternas o maternas excluidas y sin alteraciones anatómicas u hormonales de la madre.^(18,19)

Criterios actuales de laboratorio.

- El anticoagulante lúpico deberá estar presente en plasma en 2 o más ocasiones con un mínimo de 12 semanas de separación y se interpretan como presentes o ausentes.^(18,19)

- Anticuerpos anticardiolipínicos IgG y/o IgM, presente en suero o plasma con títulos medianos o altos (títulos de más de 40 unidades GPL o MLP o mayor del percentil 99) en 2 ocasiones, con 12 semanas de separación como mínimo. ^(18, 19)
- Antí beta 2 glicoproteína I de IgG o IgM en suero o plasma, en valores mayores del percentil 99 en dos o más ocasiones y como mínimo 12 semanas de separación. ^(18, 19)

Un criterio clínico y uno de laboratorio confirman el diagnóstico del síndrome.

TRATAMIENTO EN EL EMBARAZO Y EN EL PERIODO POSTPARTO

El tratamiento de estos pacientes es controvertido, pero en las pacientes gestantes se seguirán las pautas más actualizadas.

En 1982, Lobbe sugirió el uso de aspirina combinada con prednisona cuando existía pérdida fetal recurrente, pero se le conceden efectos adversos importantes a la prednisona, tales como osteoporosis, intolerancia a la glucosa y depresión inmune. ⁽³⁾

Branco (1984), introdujo el uso de la heparina para el tratamiento de la pérdida fetal recurrente, en dosis de 15,000 U/día en el primer trimestre y 20000 U/día en los dos restantes. Como efectos adversos de la heparina pueden mencionarse la hemorragia y la trombocitopenia. ^(3, 20, 22)

Otros tratamientos utilizados han sido la inmunoglobulina humana recombinante de tercera generación, en dosis de 0.5 g/kg, administrada por vía intravenosa durante dos días seguidos y repetir cada 4 semanas (desde la sexta semana hasta la 35), pero en estudios recientes se señalan resultados controversiales, de manera que no se le considera una terapia efectiva. Según la American College Of Obstetricians Gynecologists (ACOG) no se recomienda por su alto costo, además de que siempre se ha utilizado asociada a la heparina sin aportar beneficios adicionales. ^(20, 21)

El clopidogrel es un antiagregante incorporado recientemente, que bloquea los

receptores de adenosín fosfato y se recomienda en dosis de 75mg diarios; así mismo, han sido empleados los intercambios de plasma para reducir las concentraciones de anticuerpos antifosfolípidos, sin resultados clínicos sustentables. ^(20, 21)

Una referencia del Consenso del 2006 estableció que los pacientes con SAF que hayan presentado algún evento clínico, deberán llevar tratamiento con heparina durante largo plazo y que sólo después de permanecer 6 meses asintomáticos y sin presencia de anticuerpos, podrá suspenderse la terapia y evaluarse el uso de aspirina o clopidogrel. ⁽¹⁹⁾

Lineamientos terapéuticos generales.

En pacientes que necesitan tratamiento con heparina se recomienda una dosis de 7 500 U por vía subcutánea, cada 12 hrs en el primer trimestre y de 10 000U cada 12hrs en el segundo y tercer trimestre. ^(20,22)

La mayoría de los esquemas terapéuticos con aspirina se recomiendan en dosis bajas (80mg diarios). ^(20,21)

El tratamiento con heparina deberá iniciarse lo más precoz posible durante el embarazo y mantenerse hasta 24-48hrs antes del parto. Podrán usarse tanto las heparinas no fraccionadas (HNF) como las fraccionadas (HBPM). Con estas han sido reducidos los riesgos de trombocitopenia, osteopenia y osteoporosis, descritos en el tratamiento con HNF. Los cumarínicos deberán emplearse después del parto.

El empleo de la combinación de heparina con aspirina ha mostrado resultados adecuados, con una supervivencia fetal de 71% aproximadamente, comparado con aspirina sola. ^(20,21)

La monitorización de la anticoagulación puede ser difícil, puesto que se produce interferencia de los anticuerpos antifosfolipídicos con las pruebas de coagulación. En este sentido, las HBPM ofrecen mayor seguridad y no requieren control analítico. ⁽²⁰⁾

Recomendaciones actuales

Si existe antecedente de pérdida fetal recurrente en el primer trimestre, pérdida fetal en el segundo o tercer trimestre, así como trombosis placentaria o presencia de trombocitopenia materna, entonces está indicada aspirina (80mg/día) en la etapa preconcepcional. ⁽²³⁾

La ACOG recomienda tener en cuenta dos grupos:

- Las pacientes con SAF y antecedente de trombosis. ⁽²³⁾
- Las pacientes con SAF sin antecedente de trombosis. ⁽²³⁾

En las primeras los expertos recomiendan anticoagulación profiláctica con heparina durante todo el embarazo y 6 semanas después del parto; sin embargo, el tratamiento en mujeres que no han presentado evento trombotico no ha sido bien definido. ⁽²³⁾

Para mujeres con SAF y una historia de feto muerto o pérdida gestacional recurrente, sin antecedente de trombosis, se recomiendan dosis bajas profilácticas de heparina y aspirina durante todo el embarazo y 6 semanas después del parto. ⁽²³⁾

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con preeclampsia ha sido referida en varios estudios previos ^(1,12). Se ha mostrado que los anticuerpos antifosfolípidos se elevan más en pacientes con preeclampsia que en pacientes con embarazo normal, ^(1,12) surgiendo la interrogante de si la elevación de los anticuerpos es responsable del desarrollo de preeclampsia o si por el contrario la elevación de anticuerpos antifosfolípidos es consecuencia de la preeclampsia. Así mismo, no se conoce con certeza si la elevación de estos anticuerpos tiene mayores repercusiones materno-perinatales en las pacientes con preeclampsia, ni cuál o cuáles son los anticuerpos involucrados.

En un estudio realizado en unidad de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico "La Raza" IMSS, encontraron que la elevación de la IgM se asocia con efecto agudo de la enfermedad en problemas inmunológicos, lo que sugiere que la elevación observada en la fase aguda y su posterior normalización después del puerperio se presenta por efecto de la preeclampsia ⁽¹²⁾. Los resultados permiten suponer que por algún mecanismo inmunológico, la preeclampsia desencadena la formación de AAF isotipo IgM durante la fase aguda de la enfermedad, los cuales pueden ser responsables o coadyuvantes del estado pretrombótico y de los cambios vasculares que con llevan a complicaciones maternas y perinatales graves. Razón por la cual me surge la siguiente pregunta de investigación: ¿La elevación de IgM en pacientes con embarazo menor a 34 semanas de gestación atendidas en el Hospital General de Pachuca, se asocia con la presencia de preeclampsia y complicaciones materno-fetales?

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Establecer la asociación de anticuerpos antifosfolípidos IgM y preeclampsia en pacientes con embarazo menor a 34 semanas de gestación.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demostrar si los niveles de anticuerpos antifosfolípidos guardan relación con la presencia de complicaciones de Preeclampsia en pacientes con embarazo menor a 34 semanas de gestación.
- Determinar las complicaciones que se presentan en pacientes con preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación.
- Determinar el número de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos IgM en pacientes con preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación
- Identificar los factores sociodemográficos en pacientes con preeclampsia con embarazo menor a las 34 semanas de gestación
- Identificar los antecedentes asociados al síndrome antifosfolípidos en pacientes con preeclampsia con embarazo menor a las 34 semanas de gestación

IV. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades Hipertensivas del embarazo y en especial la Preeclampsia son la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal y materna en México y segunda en países desarrollados.³¹

La preeclampsia su incidencia a nivel internacional y nacional es similar; en pacientes sin factores de riesgo del 3 a 8% y en pacientes con factores de riesgo de 15 a 20% pero la mortalidad es del 9% en países en vías de desarrollo.³¹

En mujeres con preeclampsia se ha demostrado un aumento en la determinación de anticuerpos antifosfolípidos. Existen grupos que refieren la presencia de estos anticuerpos con un margen de frecuencia de 7 a 9%, mientras que otros grupos reportan márgenes de frecuencia que van hasta 30%. La elevación de la IgM se asocia con efecto agudo de la enfermedad en problemas inmunológicos, lo que sugiere que la elevación observada en la fase aguda y su posterior normalización después del puerperio se presenta por efecto de la preeclampsia.^(1,12)

Al demostrar la elevación de los niveles de anticuerpos antifosfolípidos Ig M en pacientes con Preeclampsia nos orienta sobre la fisiopatología de la enfermedad y las complicaciones que esta patología genera y si tienen relación con los niveles elevados.^(1,12)

En el Hospital General de Pachuca en el año 2013 se presentaron 209 pacientes con Preeclampsia de acuerdo a registros de archivo clínico del Hospital, de las cuales 93 casos se presentaron en embarazos menores a 34 semanas de gestación. La preeclampsia en nuestro Hospital es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materno-fetal, la etiología de esta enfermedad aún no se conoce con precisión por eso es importante realizar investigación que nos permitan mejorar el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno para mejorar las condiciones de salud materno-fetales.

V.- HIPÓTESIS

H₁: Los niveles elevados de Anticuerpos Antifosfolípidos Ig M se asocian a preeclampsia y complicaciones de la misma.

H₀: Los niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos IgM no se asocian a preeclampsia y complicaciones de la misma.

VI.- MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1 LUGAR DONDE SE REALIZÓ LA INVESTIGACIÓN

- Hospital General de Pachuca, en el servicio de Ginecología y Obstetricia.

VI.2. DISEÑO DE ESTUDIO

- El diseño fue observacional, transversal y analítico.

VI.3. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

a) En el área de Urgencias del servicio de Ginecología y Obstetricia así como el área de Hospitalización y Terapia Intensiva.

TIEMPO: se realizó la búsqueda y recolección de datos en los meses que van de Septiembre a Noviembre del 2014.

PERSONAS: Pacientes embarazadas que cuenten con una edad gestacional menor a 34 semanas de gestación con diagnóstico Preeclampsia.

VI.4. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:
 - Pacientes embarazadas con edad gestacional mayor a 20semanas y menor a 34 semanas de gestación confirmada por ultrasonido.
 - Cifras tensionales elevadas en más de dos ocasiones con diferencia de 6 horas entre las mediciones.
 - Pacientes con hipertensión arterial crónica con preeclampsia o eclampsia sobreagregada.
 - Pacientes con embarazo menor a 34 semanas de gestación con diagnóstico de preeclampsia y complicaciones como insuficiencia renal, Síndrome de HELLP y eclampsia.
 - Pacientes con embarazo menor a 34 semanas de gestación con diagnóstico de preeclampsia, que decidan su atención en el hospital.
 - Pacientes con embarazo menor 34 semanas de gestación con toma de muestra para determinación de IgM

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
 - Pacientes que presenten cifras tensionales normales
 - Pacientes que solo presenten una cifra tensional elevada aislada.
 - Pacientes con embarazo menor a 34 semanas de gestación que no se haya tomado muestra para determinación de IgM

- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:
 - Pacientes con embarazo menor a 34 semanas de gestación que por la gravedad del cuadro se produzca su muerte antes de la toma de muestra para determinación de anticuerpos IgM.
 - Pacientes con embarazo menor a 34 semanas de gestación que no acepten participar en el estudio.

VI.5. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y LA TECNICA DE MUESTREO

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

- N = Total de la población
- Z_{α} = 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)
- q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95)
- d = precisión (5%).

Tamaño de muestra 40 pacientes

Muestreo: Muestreo aleatorio simple

VI.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable independiente: Acs IgM

Variable dependiente: preeclampsia

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente y dimensiones
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo.	Tiempo en años que una persona ha vivido desde que nació.	Cuantitativa continua de razón	Expediente Grupos quinquenales. Medidas de tendencia central y de dispersión
Gestas	Cantidad de veces que se ha embarazado una mujer.	Las ocasiones que una mujer se ha embarazado	Cuantitativa discreta de razón	Expediente Porcentaje
Partos	Finalización del embarazo obteniendo el producto por vía vaginal, en productos mayores de 22 semanas de gestación.	Obtención del producto de la concepción mayor de 22 semanas de gestación por vía vaginal	Cuantitativa discreta de razón	Expediente Porcentaje
Cesárea	Finalización del embarazo por	Interrupción del embarazo por	Cuantitativa discreta de	Expediente

	vía abdominal en productos mayores de 22 semanas de gestación	vía abdominal en productos mayores de 22 semanas de gestación	razón	
Abortos	Es la expulsión o extracción del producto de la concepción antes de las 22 semanas de gestación.	Obtención del producto de la concepción por expulsión o extracción antes de las 22 semanas de gestación.	Cuantitativa discreta de razón	Expediente
Preeclampsia	Complicación medica del embarazo también llamada toxemia del embarazo y se asocia a hipertensión inducida durante el embarazo	Complicación del embarazo caracterizada por hipertensión y proteinuria	Cualitativa Dicotómica 1.- si 2.- no	Expediente clínico
Síndrome de Hellp	Complicación obstétrica severa considerada como una variedad de preeclampsia	Se caracteriza por anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia	Cualitativa Dicotómica 1.- si 2.- no	Expediente clínico

Eclampsia	Complicación obstétrica en la que existe presencia de convulsiones tónico clónica, focales o generalizadas, o la presencia de coma.	Presencia de convulsiones tónico clónicas focales o generalizadas en pacientes que cursan con hipertensión inducida por el embarazo	Cualitativa Dicotómica 1.- si 2.- no	Expediente clínico
Insuficiencia renal	Patología que se produce cuando los riñones no son capaces de filtrar adecuadamente las toxinas y otras sustancias de desecho de la sangre	Disminución en el índice de filtrado glomerular, lo que se manifiesta en una presencia elevada de creatinina en el suero	Cualitativa Dicotómica 1.- si 2.- no	Expediente clínico
Anticuerpos antifosfolipidos IgM	Grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra diferentes tipos de fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos	Determinación de anticuerpos antifosfolipidos IgM en suero de la paciente con diagnóstico de preclampsia para establecer el síndrome antifosfolipidos	Cuantitativa continua de razón.	Expediente clínico

VI.7 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

A su ingreso la paciente obstétrica con embarazo menor a 34 semanas de gestación, que cumplió con los criterios de inclusión, que ingresó al servicio de urgencias, se recabó sus datos generales, nombre edad, ocupación, estado civil, escolaridad, diagnóstico de ingreso, se solicitó su autorización para la toma de anticuerpos antifosfolípidos IgM en suero, se tomó 10 ml de sangre la cual se colocó en los respectivos tubos con previa identificación con los datos de la paciente, se envió al laboratorio del hospital, posteriormente se recabaron los laboratorios que incluye el perfil preeclámptico así como resultado de IgM, y se vigiló durante su estancia la presencia de complicaciones. La información se tomó del expediente clínico, los datos fueron vaciados en el documento elaborado para la recolección de los mismos y posteriormente se ingresó a la base de datos.

VI.8 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se utilizará para el siguiente estudio SPSS como software para el análisis de la información.

Análisis univariado: se realizarán tablas de frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión para las variables sociodemográfica.

Análisis bivariado: se utilizará la prueba de significación estadística razón de momios para las variables dependiente e independiente.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se considera como de riesgo mínimo.

Para los aspectos en materia ética sobre la investigación en seres humanos nos basamos en los artículos del REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD, título segundo, artículo 13, 14, 16 y 17 que de acuerdo a este último se clasificaría como:

Artículo 17- Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

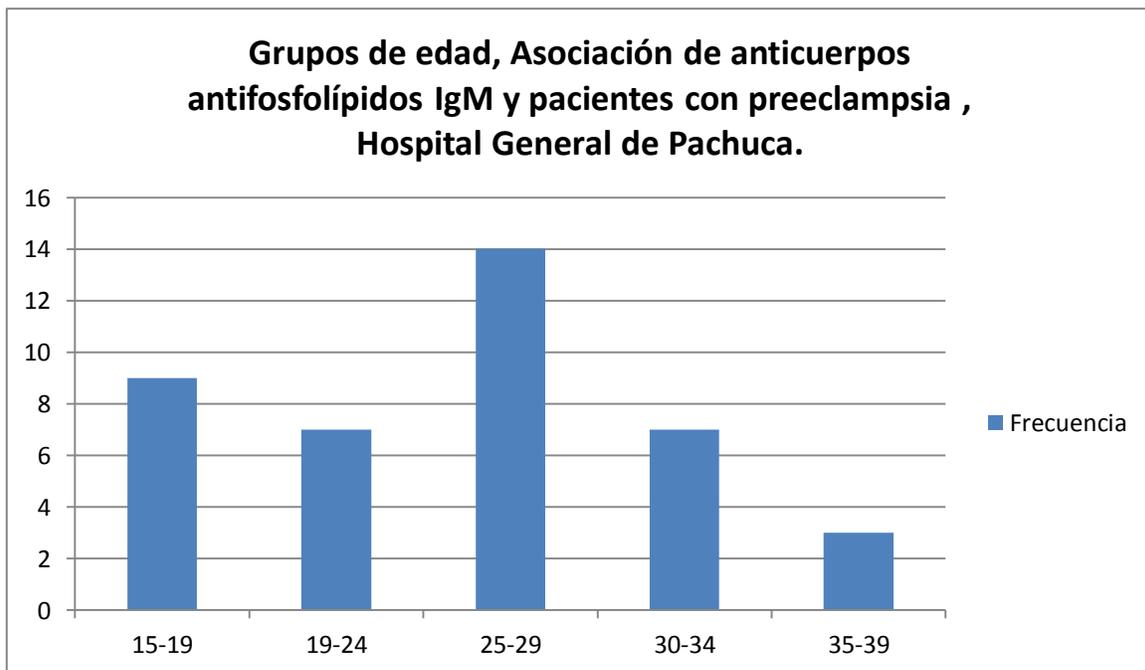
La relevancia de este tipo de investigaciones con llevan un sin número de beneficios para las personas enfermas, contribuye a la comprensión de la etiología y patogenia de una enfermedad, así como al desarrollo de nuevas investigaciones en este campo, para mejorar la atención de las pacientes.

VIII. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

- RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS
 - Captación de pacientes con diagnósticos de Preeclampsia y embarazo menor a 34 semanas, por parte del investigador principal (Médico residente Jorge Alberto Baños Moreno) que cumplan los criterios de inclusión
 - Personal médico (residentes de Ginecología y Obstetricia de primer, segundo y tercer año) así como el investigador principal tomarán las muestras para estudios de laboratorio y llenarán las hojas de recolección de datos.
 - Apoyo logístico por parte del asesor clínico Dra. Thalya Yannira López Forey.
 - Apoyo logístico por parte del asesor Universitario Dra. Maricela Guevara Cabrera.
- RECURSOS FINANCIEROS
 - Los gastos que se derivaron de la presente investigación fueron financiados por los mismos investigadores.
 - Las muestras fueron procesadas en el laboratorio particular Coahuila, ya que este laboratorio ofreció un menor precio para la realización de prueba, su costo será de 360 pesos.
 - Se usó PC propiedad del investigador principal, para captura y recolección de datos.
 - Hojas blancas (100) usadas para impresiones de formatos de recolección de información y consentimientos informados fueron proporcionadas por el investigador principal, así mismo se usará impresora marca HP propiedad del investigador principal
 - Monto total de la investigación 25,000 pesos m/n.

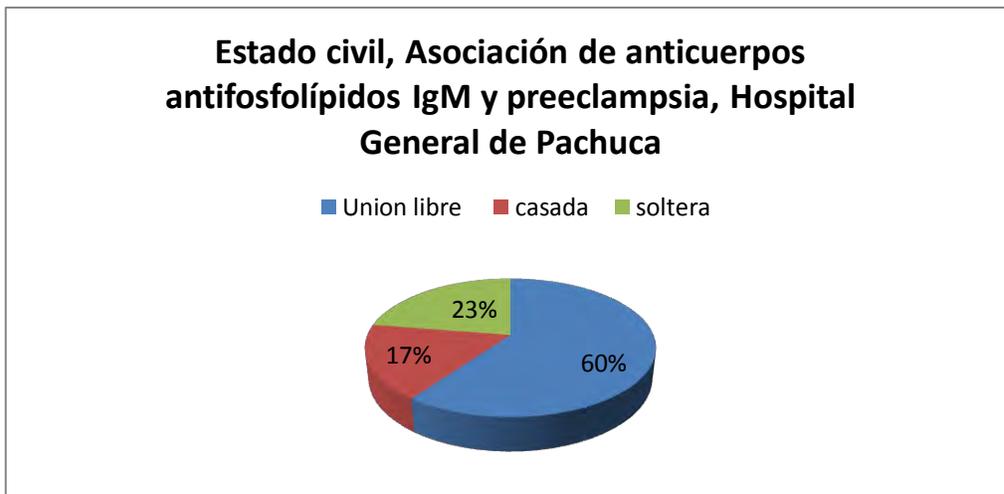
IX. RESULTADOS

Grafica No. 1



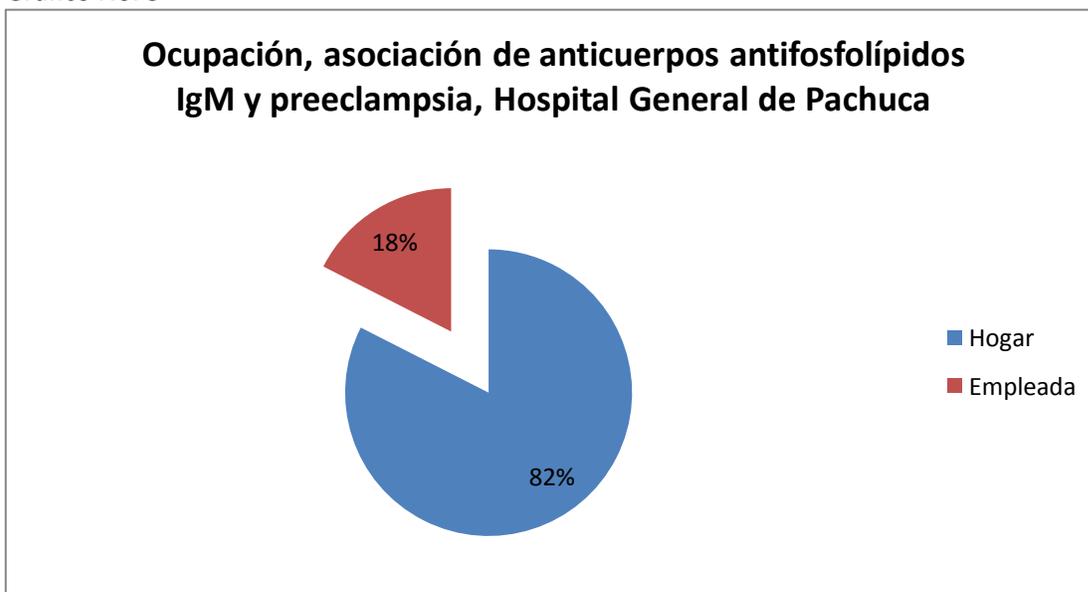
Fuente: Base de datos del propio estudio.

Gráfico: No. 2



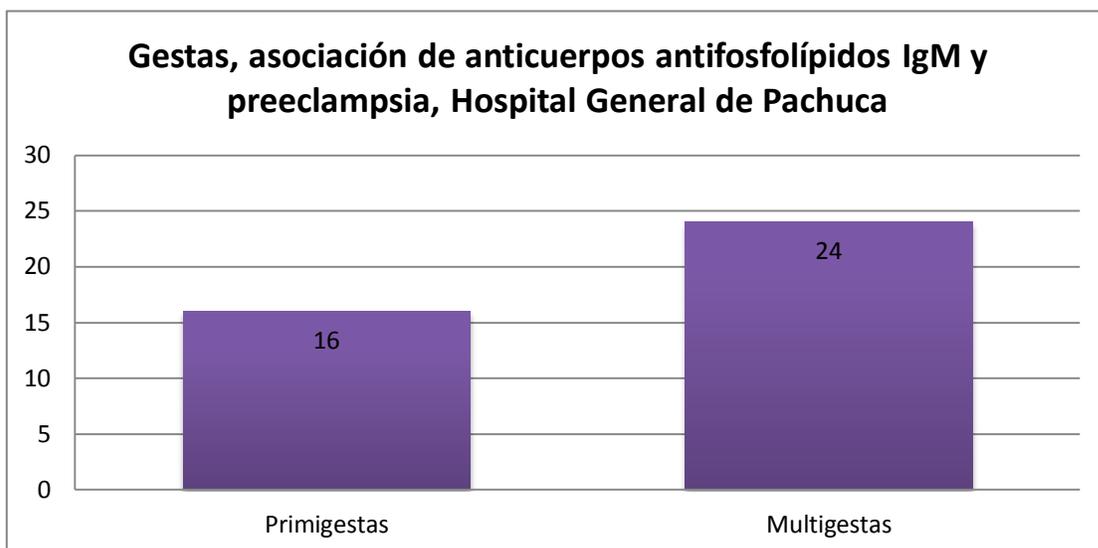
Fuente: Base de datos del propio estudio

Gráfico No. 3



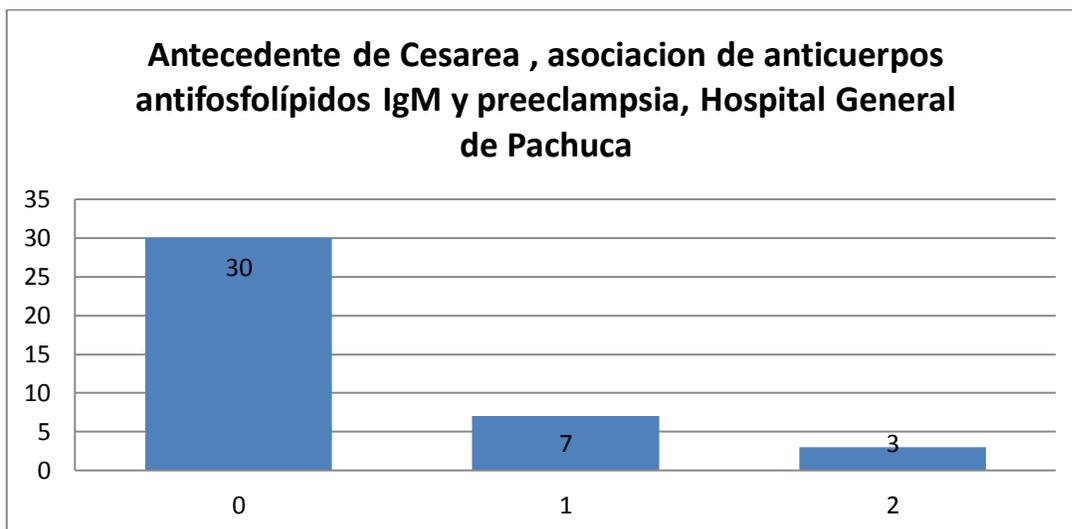
Fuente: Base de datos del propio estudio

Grafico No.4



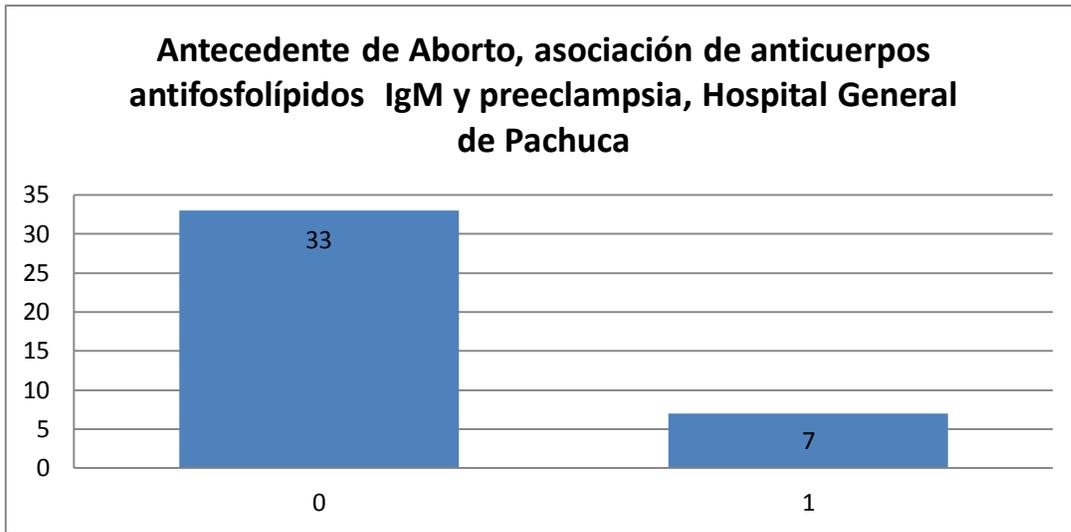
Fuente: Base de datos del propio estudio

Grafico No.5



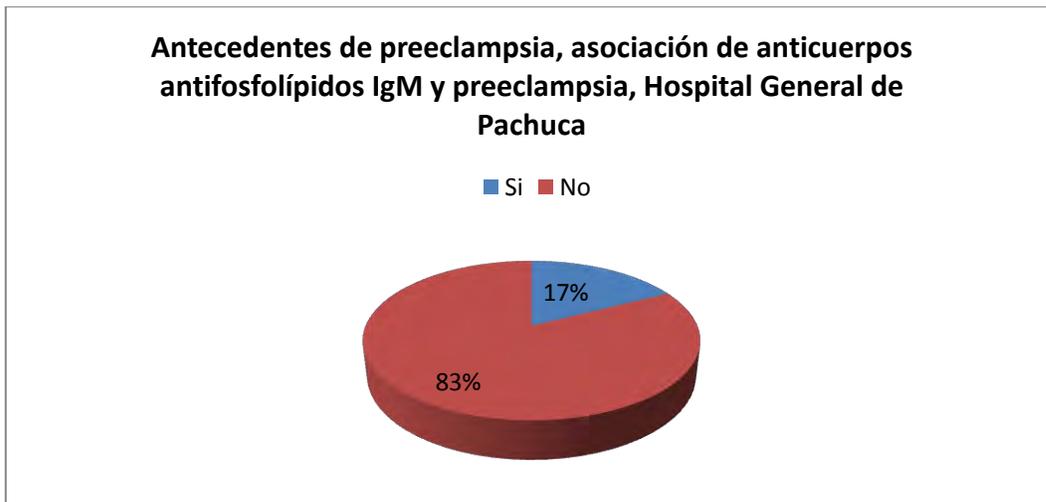
Fuente: Base de datos del propio estudio

Grafico No. 6



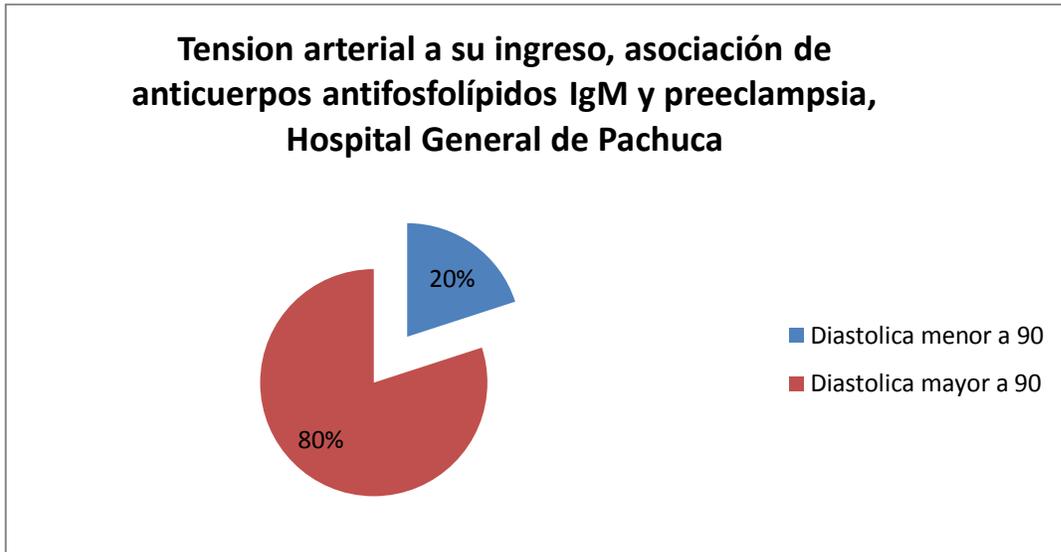
Fuente: Base de datos del propio estudio

Grafico No. 7



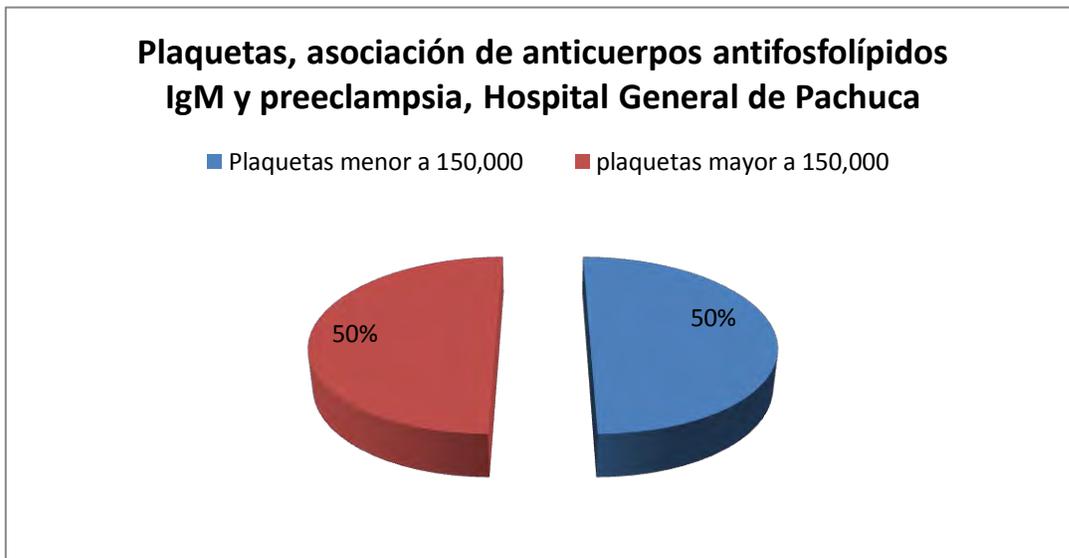
Fuente: Base de datos del propio estudio

Grafico No.8



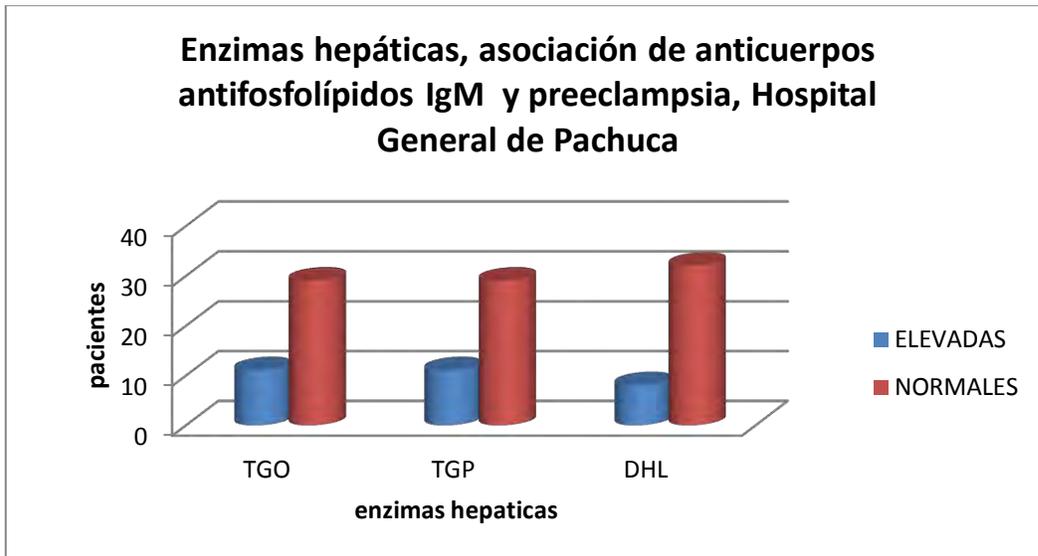
Fuente: Base de datos del propio estudio

Gráfico: No.9



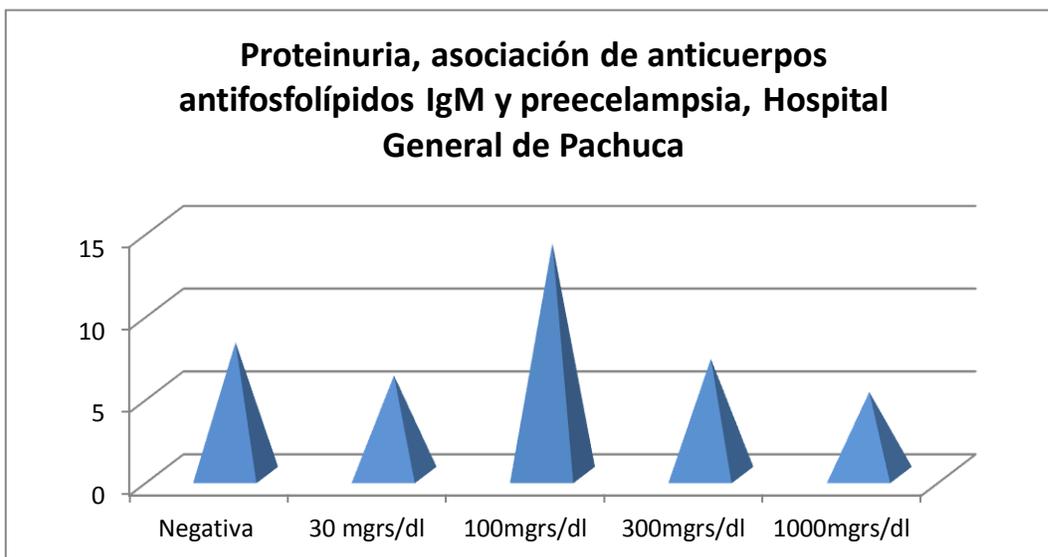
Fuente: Base de datos del propio estudio

Grafico No. 10



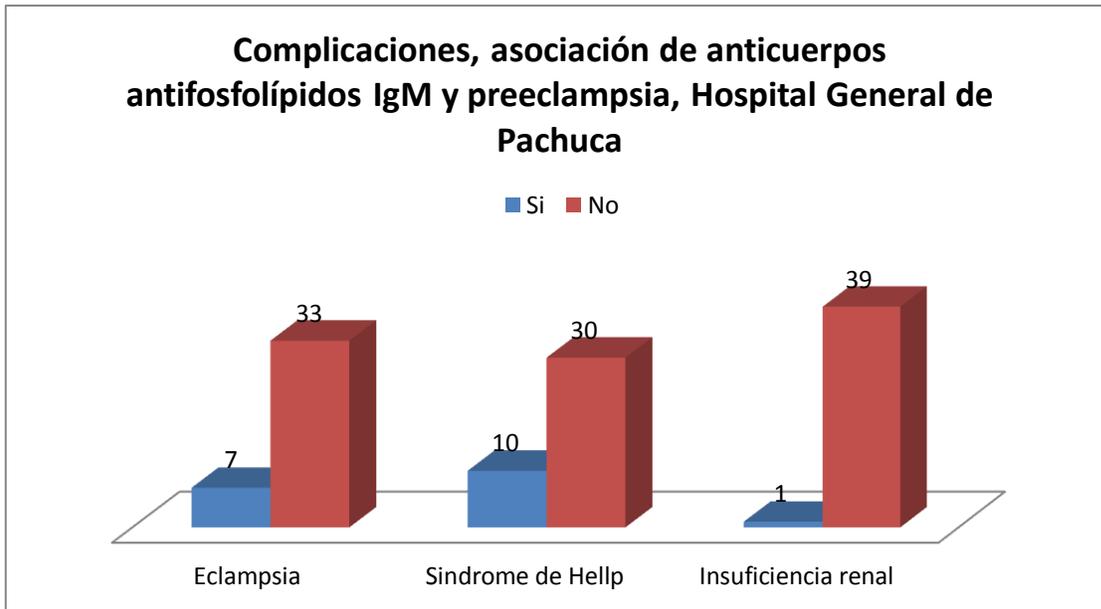
Fuente: Base de datos del propio estudio

Grafico No. 11



Fuente: Base de datos del propio estudio

Grafico No.12



Fuente: Base de datos del propio estudio

Tabla No. 1 Asociación de anticuerpos antifosfolípidos IgM en pacientes con preeclampsia, Hospital General de Pachuca

ANTICUERPOS IgM	Preeclampsia	Eclampsia	Síndrome de Hellp	Insuficiencia renal
positivos	0	0	0	0
Negativos	40	7	10	1
total	40	7	10	1

X. DISCUSIÓN

Se realiza un protocolo de estudio en el Hospital General de Pachuca denominado, “Asociación de anticuerpos antifosfolípidos Ig M y pacientes con preeclampsia en embarazos menores a treinta y cuatro semanas de gestación.” El cual fue basado en la experiencia de la literatura , referida una de ellas; en estudio publicado en el año 2013 titulado “ Diagnóstico y manejo obstétrico del Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: donde nos encontramos?” en el cual se realizó un análisis de 20 pacientes con diagnóstico de preeclampsia se determinó anticuerpos antifosfolípidos los cuales resultaron positivos en el 4% de los casos con preeclampsia, el 8% de preeclampsia severa y el 16.5% de eclampsia, así como este artículo varios en nuestra referencia bibliográfica hacen alusión a la asociación que existe entre el síndrome anitifosfolípidos y la preeclampsia; por lo cual surge la inquietud de establecer en el Hospital General de Pachuca en pacientes con preeclampsia la asociación con anticuerpos antifosfolípidos Ig M en embarazos menores a treinta y cuatro semanas.

Con un tamaño de muestra de 40 mujeres con diagnóstico a su ingreso hospitalario embarazo menor a treinta y cuatro semanas y preeclampsia según los criterios de la Guía de Práctica clínica “Diagnóstico de la enfermedad hipertensiva en el embarazo” por cifras tensionales tensión arterial diastólica mayor a 90mmHg y /o tensión arterial sistólica mayor a 140 mmHg en dos ocasiones con diferencia de 6 hrs entre cada toma, o por laboratorio plaquetas menor a 150 000, TGO y TGP por arriba de 70mg/dl o dos veces la cifra basal, DHL igual o mayor a 600mg/dl, se realizó la determinación de concentración en suero de anticuerpos antifosfolípidos IgM en una ocasión tomando como positivo igual o mayor a 40 U/ml.

En el estudio pacientes embarazadas por grupos de edad la muestra consiste en 40 pacientes, teniendo en primer término las que se localizan entre el rango de edades entre 25 a 29 años representando 14 pacientes, en segundo lugar 8 pacientes entre 15 a 19 años.

Según su estado civil sobresalen significativamente las mujeres en unión libre en un 60%, soltera en un 23% y casada en un 17%.

En cuanto al tipo de ocupación a lo que se dedican las mujeres embarazadas destacan las amas de casa en un 82% y en segundo lugar empleadas en un 18%.

En cuanto al número de gestas se reporta en el estudio 16 pacientes primigestas y 24 pacientes multigestas, 17% de ellas con antecedente en alguno de sus embarazos de preeclampsia.

En cuanto a los resultados de laboratorio obtenidos el 50% de las pacientes se demostró concentraciones de plaquetas menor a 150 000, aumento de las enzimas hepáticas (TGO, TGP, DHL) en el 25% de las pacientes, en el examen general de orina la presencia de proteinuria fue en 32 pacientes de 40 estudiadas.

Dentro de las complicaciones que reportan las pacientes en el estudio fue Síndrome de HELLP en 25%, eclampsia en 17.5% e insuficiencia renal aguda en 2.5%.

La hipótesis que motiva el desarrollo de este protocolo de estudio es determinar la asociación entre preeclampsia y anticuerpos antifosfolípidos IgM sin embargo en estudio no se encontró un aumento diagnóstico en las concentraciones de anticuerpos antifosfolípidos IgM asociado a la presencia de preeclampsia o alguna de sus complicaciones. Confirmando nuestra hipótesis nula.

XI. CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio reportan que no existe asociación entre la presencia de preeclampsia durante el embarazo y concentraciones elevadas de anticuerpos antifosfolípidos IgM a diferencia de lo referido en el estudio de Marchetti. ⁽⁴⁾

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con preeclampsia ha sido referida en varios estudios previos. Se han demostrado que estos anticuerpos se elevan en pacientes con preeclampsia a diferencia de pacientes con embarazo normal. Surgiendo la interrogante si la elevación de los anticuerpos está directamente relacionada con el desarrollo de la preeclampsia.

En este estudio ninguno de los pacientes cumplió con el criterio de concentraciones de anticuerpos antifosfolípidos IgM mayor a 40 U/ml sin embargo dos pacientes presentaron concentraciones levemente positivas (8.9 y 14 U/ml) las cuales desarrollaron como complicación Síndrome de HELLP lo que concuerda con la bibliografía de Briones ⁽¹²⁾, en el que menciona que la formación de anticuerpos antifosfolípidos IgM pueden ser responsables de los cambios vasculares que conllevan a las complicaciones maternas y perinatales graves.

El estudio de los anticuerpos antifosfolípidos ha sido controversial. Por un lado, existen grupos que refieren la presencia de estos anticuerpos con un margen de frecuencia de 7 a 9% de mujeres con preeclampsia, mientras que en otros grupos reportan márgenes de frecuencia que van hasta un 30%. Consideramos que esta controversia ha subsistido porque la mayoría de estos grupos se ha enfocado a estudiar solo uno y ocasionalmente dos de los anticuerpos, lo que hace necesario abordar un estudio más completo que abarque la totalidad del panel de estos anticuerpos en la preeclampsia.

Por lo expuesto consideramos que el estudio del panel completo de anticuerpos antifosfolípidos en la preeclampsia, pudiera ser la base para encontrar alguno de los factores de riesgo responsables de los resultados perinatales adversos.

Concluyendo en este estudio que los anticuerpos antifosfolípidos IgM no representan un reflejo de la presencia o el desarrollo de preeclampsia y alguna de sus complicaciones.

Así mismo, no se conoce con certeza si la elevación de anticuerpos antifosfolípidos tiene mayores repercusiones maternoperinatales en las pacientes con preeclampsia ni cual o cuales son los anticuerpos involucrados por lo que es necesario mayor estudio de los mismos.

XII. ANEXOS.

ASOCIACION ENTRE ELEVACION DE IgM Y PREECLAMPSIA Y SUS COMPLICACIONES

HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

1.- DATOS GENERALES DE LA PACIENTE:

Nombre _____

Edad _____ ocupación _____ Estado civil _____
Escolaridad _____

2.- ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS:

Embarazos _____ partos _____ cesáreas _____ Abortos _____

3.- ANTECEDENTES DE PREECLAMPSIA / ECLAMPSIA, SX DE HELLP:

SI _____

NO _____

Edad gestacional a la que se presentó: _____

4.- CIFRAS TENSIONALES A SU INGRESO: _____

5.- RESULTADOS DE LABORATORIO:

HB ___ HTO ___ PLAQUETAS ___ TGO ___ TGP ___ DHL ___ PROTEINURIA ___

DETERMINACION DE IgM _____

6.- COMPLICACIONES:

Eclampsia: si _____ no _____

Sx de Hellp: si _____ no _____

Insuficiencia Renal: si _____ no _____

7.- FECHA DE INGRESO _____

8.- FECHA DE EGRESO _____

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se está llevando a cabo un estudio sobre DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA Y EMBARAZO MENOR A 34 SEMANAS DE GESTACION CON SEGUIMIENTO EN SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA.

Objetivo: Establecer la asociación entre anticuerpos antifosfolípidos IgM en pacientes con embarazo menor a 34 semanas y Preeclampsia y sus complicaciones.

Propósito: identificar a pacientes que ingresan por servicio de Urgencias de Ginecología y Obstetricia con diagnóstico de preeclampsia con un embarazo menor a 34 semanas de gestación y determinar anticuerpos antifosfolípidos IgM y la relación que existe entre ellos.

Procedimientos del estudio: El investigador y el personal médico del Hospital tomará una muestra de sangre al contar con diagnóstico mencionado, la muestra se tomará por venopunción de aproximadamente 5 ml Este proceso no intervendrá en el tratamiento de su paciente.

Riesgos: dentro de las complicaciones que pueden ocurrir por parte del procedimiento en el sitio de la punción venosa se encuentran la presencia de sangrado, formación de Hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel), Infección (un riesgo leve en cualquier momento que se presente ruptura de la piel), o flebitis (inflamación de las venas), las cuales en caso de presentarse se dará tratamiento y seguimiento por parte del investigador.

El proceso será estrictamente confidencial. La participación o no participación en el estudio no afectará la atención del paciente. No conlleva ningún riesgo adicional a su enfermedad. La determinación de IgM no tendrá ningún costo para los familiares ni para la paciente.

Beneficios: se recibe el beneficio de poder contribuir a un estudio el cual apoyará a los pacientes en optimizar su atención médica, mejorar el estudio de la enfermedad, para que sean diagnosticados de forma temprana y posteriormente se podrán establecer tratamientos más adecuados. No recibirá ninguna compensación por participar y los costos de la prueba de laboratorio para determinación de IgM serán cubiertos por el investigador.

Si tiene alguna pregunta sobre esta investigación, se puede comunicar con:
Investigador Principal: Dr. Jorge Alberto Baños Moreno, Médico residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia. Teléfono 771 15213 68

Asesor clínico: Dra. Thalya Yannira López Forey, Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, adscrita al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de Pachuca. Teléfono:

Dr. Raúl Camacho Gómez. Presidente del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación. Teléfono (01 771) 71 70 225 ext. 8231

O localizar en el Hospital General de Pachuca, Carretera Pachuca Tulancingo No. 101, col. Ciudad de los Niños, Pachuca Hgo. C.P. 42070.

AUTORIZACION

He leído el procedimiento descrito arriba. El (la) investigador(a) me ha explicado el estudio y ha contestado mis preguntas. Voluntariamente doy mi consentimiento para que mi familiar _____, participe en el estudio.

Nombre y firma del Familiar

Nombre y Firma del Paciente

BIBLIOGRAFÍA

1. Romero Arauz J.F. y col. Síndrome antifosfolipídico asociado con embarazo. *Ginecol Obstet Mex.* 2006; 74:367-75.
2. Iglesias A, Félix J, Toro C. La historia del síndrome antifosfolipídico. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2008; 15(3):150-167.
3. Nápoles D. Gestational category of the antiphospholipid syndrome. *MEDISAN* 2013; 17(3):333-343.
4. Marchetti T, Cohen M, Gris J. Diagnosis and management of obstetrical antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Pol Arch Med Wewn.* 2013; 123(12):713-720.
5. Der Parsehian S. Síndrome antifosfolípido en obstetricia y ginecología. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 1999; 18(1) 14-19.
6. Gharavi A, Pierangeli S. Mechanism of pregnancy Loss in Antiphospholipid Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44(1):11-19.
7. De Wolf F, Carreras L, Moerman P. Decidual Vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 142: 829-834.
8. Leis M, Rodríguez M. Diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78(6): 461-525.
9. Hypertension in Pregnancy. *ACOG Practice Bulletin.* 2013.
10. Harris E, Spinnato J. Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Nov; 165(5):1272-7.
11. Gómez J, García H, Quintero A. Asociación entre cardiolipina y anti b2 glicoproteína 1 con preeclampsia antes de las 35 semanas de gestación. *Rev*

- Col Obstet Gin. 2001; 52(1).
12. Briones J, Díaz M, Barrios E. Anticuerpos antifosfolípidos IgM en preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2003; 71:449-454.
 13. Cañas C, Jiménez C, Chalem P. Síndrome antifosfolípido/cofactor. *Acta Med Colomb* 1997; 22(4):188-198.
 14. Galindo G, Bernárdez F, Hernández I. Síndrome antifosfolípido y reproducción humana. *Ginecol Obstet Mex* 2007; 75(5): 277-285.
 15. Kupferminc M. Thrombophilia and preeclampsia: the evidence so far. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48:407-15.
 16. Harris E, Pierangeli S, Birch D. Anticardiolipin wet workshop report. Fifth International symposium on antiphospholipid antibodies. *Am J Pathol.* 1994 May; 101(5): 616-24.
 17. Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1333-44.
 18. D'Ippolito S, Luigi P, Koike T. Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev* 2014; 30:1-8.
 19. Danza A, Ruiz G, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2012; 26:65-76.
 20. Bramham K, Thomas M, Khamashta M. First trimester low dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *BLOOD* June 2011; 117(25):6948-51.
 21. Orizondo R. Las pérdidas fetales en el síndrome antifosfolípido: nuevo mecanismo patogénico y opciones terapéuticas. *Rev Cub Obstet Ginecol* 1999; 25(3):146-52.
 22. Guilherme R, Rodrigues G. Pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome: What is the impact of Treatment? *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16:403-4011.

23. ACOG Practice Bulletin #68: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol 2005
Nov;106(5):1113-21
24. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia / eclampsia, lineamiento técnico, secretaria de salud, cuarta edición 2007.