

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Abortos involuntarios recurrentes en una mujer en edad  
fértil  
Caso clínico de aprendizaje**

**Valeria Anali Paredes Mayorga**

**Medicina**

Trabajo de titulación presentado como requisito  
para la obtención del título de  
Médico

Quito, 9 de Mayo de 2017

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ  
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**“Abortos involuntarios recurrentes en una mujer en edad fértil”**

**Valeria Anali Paredes Mayorga**

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Darwin Simbaña , Ginecólogo -  
Obstetra

Firma del profesor

---

Quito, 9 de Mayo de 2017

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: Valeria Anali Paredes Mayorga

Código: 100350

Cédula de Identidad: 171500449-3

Lugar y fecha: Quito, mayo de 2017

## RESUMEN

Esta investigación se basará en un estudio retrospectivo sobre un caso clínico de aprendizaje basado en un problema de salud, relacionado a una paciente femenina en edad fértil que presentó como antecedente tres abortos espontáneos, durante los meses de Marzo y Agosto del 2013, y Febrero del 2014. A lo largo de ese periodo de tiempo ella no se realizó estudios de gabinete oportunos para hallar la posible causa de los abortos, sin embargo en su cuarto embarazo (22 de Febrero del 2015) y al producirse sintomatología similar a los abortos previos, la paciente decidió visitar a un Ginecólogo-Obstetra privado en el “Hospital de Clínicas Pichincha”. Así pues, en Marzo del 2015 y después de llevarse a cabo los estudios clínicos de laboratorio e imagen pertinentes para el caso, la paciente obtiene la valoración de aborto espontáneo en la gestación actual siendo convenientemente tratada por el mismo. Debido al cuadro clínico que ella exhibía, el médico decide llevar a cabo una gamma pertinente de estudios de laboratorio complementarios con los cuales se logró concluir que la paciente presenta un diagnóstico general de Abortos recurrentes involuntarios, secundarios al Síndrome Antifosfolípido, por el cual al momento la paciente se encuentra aún en tratamiento farmacológico y no ha intentado nuevamente un embarazo hasta que su enfermedad este controlada.

**Palabras clave:** aborto espontáneo, aborto recurrente involuntario, eventos trombóticos, anticuerpos antifosfolípidos y Síndrome antifosfolípido.

## ABSTRACT

This research will be based a retrospective study about a clinical case of learning based on a health problem, it is related to a female patient of childbearing age, who presented as antecedent three spontaneous abortions during months of March and August, 2013 and February, 2014. Throughout this period of time, she did not perform adequate studies to find possible cause of abortions, however in her fourth pregnancy (February 22, 2015) and when she had a similar symptomatology occurred before previous abortions hence she decided to visit a private Gynecologist-Obstetrician at “Hospital de Clínicas Pichincha”. Thus, in March, 2015 and after clinical studies of laboratory and image carrying out pertinently therefore, patient obtains assessment of spontaneous abortion in current gestation and it was being conveniently treats. So consequently to clinical picture that she exhibits, physician decides to realize complementary laboratory studies, which he was concluded a general diagnosis of recurrent miscarriage secondary to Antiphospholipid Syndrome. At the moment, patient receives pharmacological treatment for Antiphospholipid Syndrome and she has not tried a pregnancy again until her illness is controlled.

**Keywords:** spontaneous abortion, recurrent miscarriage, thrombotic events, antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome.

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	10
OBJETIVOS DE APRENDIZAJE .....	12
PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO .....	14
PREGUNTAS DEL CASO CLÍNICO .....	20
RESPUESTAS Y DISCUSIÓN DE LAS PREGUNTAS .....	25
1) ¿Cuál de las siguientes opciones es la causa más probable del sangrado vaginal del primer trimestre en la paciente? .....	25
2) De acuerdo a la historia clínica de la paciente, ¿qué tipo de aborto/s presenta?, varias opciones son correctas. ....	31
3) En relación a la historia clínica, exámenes de laboratorio e imagen de la paciente ¿Cuáles de las siguientes opciones, sería la etiología más probable del aborto en el presente caso clínico?.....	35
4) Seleccione el/los criterio/s de laboratorio que son necesarios para confirmar la etiología del aborto de la paciente. ....	38
5) Seleccione el/los criterio/s clínico/s que debió/debieron producirse en la paciente del presente caso, de modo que fuera necesario someterla a pruebas de anticuerpos para poder confirmar la etiología del aborto.....	40
6) ¿Cuál de los siguientes mecanismos están vinculados en la fisiopatología de los eventos trombóticos que presentó la paciente en el caso clínico? .....	43
7) ¿Cuál de las siguientes estructuras se ven afectadas por los anticuerpos antifosfolípidos durante el embarazo de la paciente? .....	49
8) ¿Cuáles de las siguientes complicaciones obstétricas están relacionadas con Síndrome Antifosfolípido (SAF)?, varias opciones son correctas.....	52
9) En el caso de que la paciente quisiera embarazarse nuevamente, ¿cuál debería ser el manejo profiláctico adecuado del Síndrome Antifosfolípido (SAF) durante la gestación en relación a los antecedentes trombótico y obstétrico exhibidos por ella?.....	55
10) Seleccione los roles biológicos de la Aspirina y la Heparina en el tratamiento del Síndrome antifosfolípido (SAF) obstétrico.....	57
11) En una mujer embarazo con Síndrome Antifosfolípido (SAF), ¿cuál serían las acciones y procedimientos que deberían ser implementados a lo largo de la vigilancia prenatal?.....	58
12) En base a las comorbilidades más frecuentes del embarazo en el Síndrome Antifosfolípido (SAF), enlistadas a continuación. Seleccione, ¿en cuál de ellas el tratamiento (heparina y/o aspirina) causa un impacto positivo?.....	61
13) Si la paciente en una futura gestación llegara a culminar su embarazo, ¿cuál es la opción de tratamiento más eficaz durante el puerperio?.....	63

14) ¿Cuál de las siguientes enfermedades se podría presentar en la progeñie de una paciente con Síndrome Antifosfolípido (SAF)? .....	64
15) En el caso de que la paciente del caso clínico, solicitará a usted consejería de anticoncepción, ¿cuál de las siguientes opciones anticonceptivas sería la más segura? .....	66
CONCLUSIONES .....	68
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Analítica sanguínea de Septiembre del 2015.....	16
Tabla 2. Hematología y coagulación de Marzo del 2016. ....	16
Tabla 3. Analítica sanguínea de inmunología, Marzo 2016. ....	17



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Botón embrionario con longitud cráneo nalgas.....	19
<b>Figura 2.</b> Saco vitelino.....	19
<b>Figura 3.</b> <i>Signo intradecidual.</i> .....	27
<b>Figura 4.</b> <i>Doble signo decidual.</i> .....	28
<b>Figura 5.</b> <i>Mola hidatidiforme completa.</i> .....	30
<b>Figura 6.</b> <i>Ecografía transvaginal.</i> .....	32
<b>Figura 7.</b> <i>Mecanismos potenciales implicados en la patogénesis de la trombosis en el síndrome antifosfolípido.</i> .....	45
<b>Figura 8.</b> <i>Mecanismo patogénico del Síndrome Antifosfolípido Obstétrico.</i> .....	51

## INTRODUCCIÓN

El adiestramiento de los profesionales médicos en relación a patologías de la salud humana mediante el método de Aprendizaje basado en problemas (ABP), nos permite llevar a cabo un proceso conformado inicialmente por el planteamiento de un caso clínico ya sea verídico o simulado, de cuyo contenido se formulan preguntas que posteriormente serán resueltas por los estudiantes a través de la investigación en fuentes con evidencia médica confiable, causando una comprensión consistente de la patología del incidente clínico.

En el actual trabajo de titulación se estudia, analiza y comprende la intervención del Síndrome antifosfolípido (SAF) en los *abortos involuntarios recurrentes en una mujer en edad fértil*, esta entidad es de presentación frecuente en el área de ginecología-obstetricia, la cual a su vez tiene una amplia gama de posibilidades diagnósticas. Así pues el aborto es una causa importante de morbilidad y mortalidad, incluyendo la angustia emocional significativa que produce en las parejas.

Adicionalmente el aborto es un problema importante de salud en el Ecuador, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2015, en las mujeres ecuatorianas entre 15 a 24 años de edad se observó que su primer embarazo terminó en un aborto en un 4.2%. Además, según el informe estadístico presentado por el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora durante el 2014 existió un total de 1.597 abortos, entre mujeres de 10 años y mayores de 36 años, siendo esta entidad más prevalente en mujeres de 20 a 35 años, información importante de destacar ya que la paciente del caso de aprendizaje, está dentro de este rango de edad.

Asimismo la relevancia de estudiar sobre este tema, recae en el hecho de que desordenes trombofílicos (tal como es el presente caso de síndrome antifosfolípido –SAF-)

hoy en día ejercen un papel en el diagnóstico y es una importante causa tratable de aborto involuntario recurrente. Además de acuerdo a la American College of Obstetricians and Gynecologists, Women's Health Care Physicians en el 2011 aproximadamente el 70% de individuos con SAF son mujeres, esto a su vez es razonablemente frecuente entre las mujeres en edad reproductiva; incluso tomando en cuenta que es una complicación del embarazo precoz común, con un 15% de embarazos reconocidos clínicamente que terminan en aborto involuntario.

Finalmente al desarrollar una valoración médica reflexiva de este caso de aprendizaje los implicados tendrán la oportunidad de desplegar una heterogeneidad de conocimientos y habilidades en el discernimiento de la etiología de un síndrome antifosfolípido.

## OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

### Cognitivos

- Analizar y comprender el caso de aprendizaje, con el fin de adquirir la capacidad de afianzar y consolidar un incremento en el conocimiento sobre el aborto involuntario recurrente en mujeres en edad fértil y su diagnóstico diferencial
- Identificar las características de un Síndrome Antifosfolípido que provocan un aborto recurrente en mujeres en edad fértil y de por medio emplear el método diagnóstico-terapéutico adecuado para un paciente con este cuadro clínico.
- Determinar apropiadamente si la información clínica que se utilizará en la atención y cuidado médico del paciente es competente.

### Procedimentales

- Encaminar el desarrollo del pensamiento crítico a través del aprendizaje basado en un problema cotidiano del área de ginecología-obstetricia, y a su vez encauzar una indagación clínica con respecto al aborto involuntario recurrente en mujeres que presentan anticuerpos antifosfolípidos y están asociados a una variedad de problemas médicos obstétricos como a nivel de órganos y sistemas. Así pues esclarecer el manejo y tratamiento clínico adecuado que conduzca a la resolución del cuadro de salud del paciente.

### Actitudinales

- Impulsar una actitud para ampliar la gama de entidades patológicas que provoquen aborto recurrente sin circunscribirse únicamente a etiologías autoinmunitarias o del área de ginecología-obstetricia Toma conciencia de la importancia del método clínico para el diagnóstico de esta patología.

- Concientizar sobre la trascendencia del método clínico como un medio por el cual se alcanzará exitosamente el diagnóstico de esta enfermedad.
- Ponderar en la ejecución del caso de aprendizaje los principios de ética y deontología médica.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 31 años de edad, acude a consulta particular con su ginecólogo-obstetra por control prenatal y presentar dolor en vientre bajo, el mismo que inicio hace 4 días sin causa aparente, ubicado en hipogastrio que se irradia a columna lumbar, tipo cólico de intensidad por escala visual análoga (EVA) 4/10 y sede espontáneamente; además está acompañado de secreción café escasa, epigastralgia, inapetencia y náuseas matutinas y nocturnas que no llegan al vómito. Paciente posee como antecedentes tres abortos, los cuales no han sido estudiados oportunamente; asimismo hace 3 años presentó una Trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo acompañado de Tromboembolismo pulmonar, por lo que recibió como tratamiento Rivaroxaban 2.5 mg (Xarelto) en combinación con fracción Flavonoica 500 mg (Daflon 500), fármacos que fueron suspendidos por parte de la paciente después de 6 meses de uso; desde este cuadro clínico paciente presenta un estado de trombofilia cuya causa se encuentra en estudio al momento, pero el mismo se encuentra controlado con Warfarina 5 mg (Coumadin).

En el examen físico se halló:

### Signos vitales

**Presión arterial:** 100/70 mmHg

**Frecuencia cardíaca:** 60 latidos por minuto

**Frecuencia respiratoria:** 20 respiraciones por minuto

**Temperatura:** 36.8 °C (grados centígrados)

**Saturación de oxígeno:** 93% a aire ambiente

**Peso:** 62.8 kg

**Talla:** 1.61 m

**IMC:** 24.23

Paciente hidratada y hemodinámicamente estable.

## **Sistema genitourinario**

### **Examen pélvico.**

#### ***Palpación superficial.***

Hipogastrio ligeramente doloroso a la palpación profunda.

#### ***Región inguinal y genital.***

En genitales externos se observa:

- Presencia, disposición y distribución normal del vello pubiano.
- Grosor de los labios mayores y menores normales con coloración rosa, humectados sin pigmentaciones sobreañadidas, no secreciones y ninguna lesión.
- Clítoris de tamaño normal.
- Al palpar las glándulas de Skene y Bartholin se observa ausencia de secreciones anormales del meato urinario y no hay aparición de secreciones o dolor indicativo de inflamación, respectivamente.
- Ausencia de himen
- Grado de abertura vulvar dentro de parámetros normales.
- Al inspeccionar el introito vaginal no se halla abultamientos, descartándose así cistocele (herniación de la vejiga dentro de la vagina), rectocele (herniación del recto dentro de la vagina) ó ambos (rectocistocele); además no hay salida de orina con maniobra de mansalva
- Ausencia hernia inguinal.

#### ***Examen especular.***

Cérvix central con ligera secreción sanguinolenta a través de orificio cervical externo, sin presencia de leucorrea.

***Tacto vaginal.***

Cérvix central, reblandecido, puntiforme, cerrado y ligeramente doloroso a la palpación. Útero en antero-verso-flexión de aproximadamente 7 cm. Anexos (ovarios) aparentemente normales.

**Exámenes de laboratorio**

**Tabla 1. Analítica sanguínea de Septiembre del 2015.**

Pruebas	Resultado	Unidad	Valor de referencia
Anticoagulante lupídico	45.12	seg	31.00 – 44.00
<b>Inmunología.</b>			
Pruebas	Resultado	Unidad	Valor de referencia
Cardiolipina AC. IgG	10.22	U/ml	Método: MICROELISA NEGATIVO: MENOR A 10 U/mL POSITIVO: MAYO O IGUAL A 10 U/mL
Cardiolipina AC. IgM	7.36	U/ml	Método: MICROELISA NEGATIVO: MENOR A 7 U/mL POSITIVO: MAYOR O IGUAL A 7 U/mL

**Tabla 2. Hematología y coagulación de Marzo del 2016.**

Pruebas	Resultado	Unidad	Valor de referencia
<b>Biometría Hemática.</b>			
Glóbulos blancos	4540	mm <sup>3</sup>	4400 – 11500
Neutrófilos	2324	mm <sup>3</sup>	2000 – 8000
Linfocitos	1798	mm <sup>3</sup>	1000 – 4400
Monocitos	359	mm <sup>3</sup>	80 – 880
Eosinófilos	50	mm <sup>3</sup>	80 – 440
Basófilos	5	mm <sup>3</sup>	0 – 110
Granulocitos inmaduros #	0.005	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	
Neutrófilos %	51.2	%	50.0 – 70.0
Linfocitos %	39.6	%	25.0 – 40.0
Monocitos %	7.9	%	2.0 – 10.0
Eosinófilos %	1.1	%	2.0 – 4.5
Basófilos	0.1	%	0.00 – 1.0



Granulocitos inmaduros %	0.10	%	0.00 – 0.50
Recuento de G. Rojos	4620	$10^3/\text{mm}^3$	4000 – 5400
Hemoglobina	14.7	g/dL	12.0 – 15.4
Hematocrito	41.9	%	35.0 – 47.0
Volumen corpuscular medio	90.7	fl	76.0 – 96.0
HB corpuscular media	31.8	pg	27.0 – 33.0
Concentración HB corpuscular	35.1	g/dL	32.0 – 36.0
Plaquetas	79	$10^3/\text{mm}^3$	150 - 450
Volumen medio plaquetario	10.2		8.0 – 14.0
Observaciones: Trombocitopenia verificada en lámina			
<b>Tiempos de Coagulación</b>			
Tiempo de Protrombina	13.8	seg	10.4 – 14.1
INR	1.15		0.80-1.20
TTP	73.4	seg	23.4 – 36.2

**Tabla 3. Analítica sanguínea de inmunología, Marzo 2016.**

<b>Pruebas</b>	<b>Resultado</b>	<b>Unidad</b>	<b>Valor de referencia</b>
Anticoagulante lipídico	45.30	seg	31.00 – 44.00
Cardiolipina AC. IgG	10.35	U/ml	Método: MICROELISA NEGATIVO: MENOR A 10 U/mL POSITIVO: MAYO O IGUAL A 10 U/mL
Cardiolipina AC. IgM	7.45	U/ml	Método: MICROELISA NEGATIVO: MENOR A 7 U/mL POSITIVO: MAYOR O IGUAL A 7 U/mL
PCR semicuantitativo Método: AGLUTINACIÓN DE PARTÍCULAS LÁTEX	2.00	mg/L	0.00 - 6.00
Latex Factor Reumatoideo (FR)	4.0	UI/mL	Método: AGLUTINACIÓN DE PARTÍCULAS LÁTEX METODO VALOR DE REFERENCIA NO REACTIVO: 0-8 UI/mL
ANTI BETA 2 Glicoproteína IgG	<5.0	U/ml	Método: MICROELISA POSITIVO: MAYOR A 8 U/ml.

			NEGATIVO: MENOR A 5 U/ml ZONA GRIS: 5 - 8 U/ml
ANTI BETA 2 Glicoproteína IgM	<5.0	U/ml	Método: MICROELISA < 5 U/ml: NEGATIVO. 5-8 U/ml: ZONA GRIS. > 8 U/ml: POSITIVO.

## Exámenes de gabinete

### Ecografía doppler endovaginal.

Por medio de una ecografía endovaginal se visualiza útero gestante, presencia de saco gestacional de 1.02 cm localizado en fondo uterino con buena reacción decidual. Saco vitelino de 0.29 cm y presencia de botón embrionario con longitud cráneo nalgas (LCN) de 0.58 cm para 6 semanas con 3 días de embarazo. Además a través de flujos doppler se confirma ausencia de frecuencia cardíaca fetal.

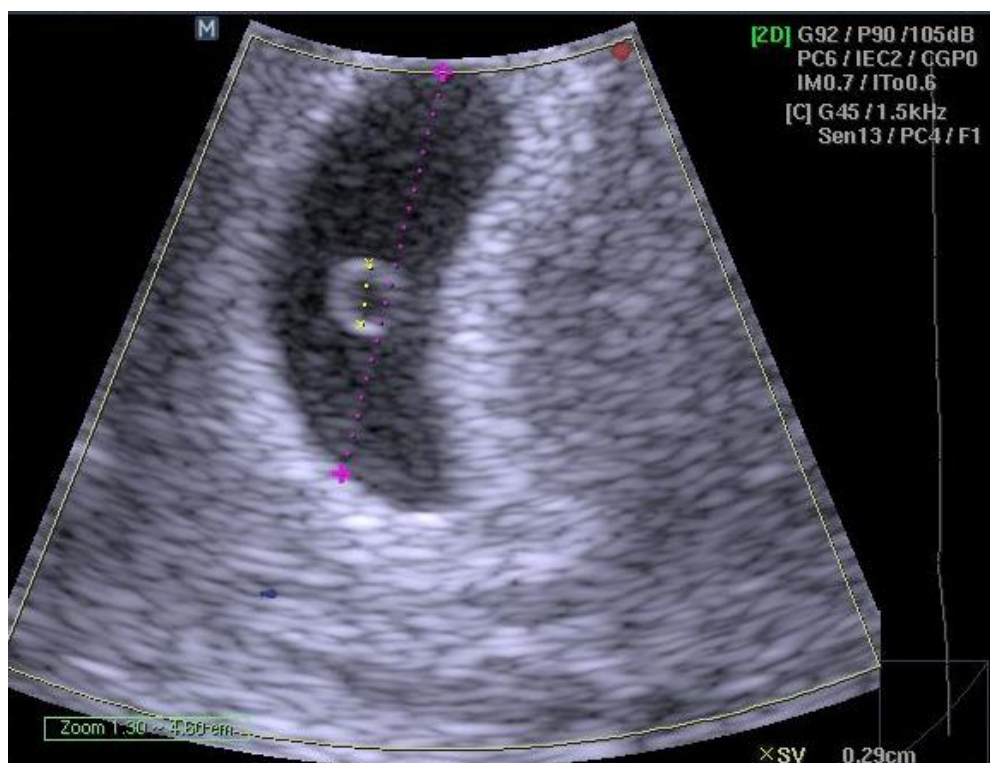
### *Impresión diagnóstica.*

1. Embarazo de 6 semanas con 3 días.
2. Aborto diferido.

**Figura 1.** Botón embrionario con longitud cráneo nalgas de 0.58 centímetros. Longitud cráneo nalgas (LCN).



**Figura 2.** Saco vitelino de 0.3 cm. Saco vitelino (SV).



## **PREGUNTAS DEL CASO CLÍNICO**

**1) ¿Cuál de las siguientes opciones es la causa más probable del sangrado vaginal del primer trimestre en la paciente?**

- a. Embarazo ectópico.
- b. Enfermedad trofoblástica gestacional.
- c. Aborto espontáneo.

**2) De acuerdo a la historia clínica de la paciente, ¿qué tipo de aborto/s presenta?, varias opciones son correctas.**

- a. Amenaza de aborto.
- b. Aborto inevitable.
- c. Aborto retenido.
- d. Aborto incompleto.
- e. Aborto involuntario recurrente.

**3) En relación a la historia clínica, exámenes de laboratorio e imagen de la paciente ¿Cuáles de las siguientes opciones, sería la etiología más probable del aborto en el presente caso clínico?**

- a. Incompetencia cervical.
- b. Síndrome Antifosfolípido.
- c. Agentes infecciosos.
- d. Trombofilias heredadas.

**4) Seleccione el/los criterio/s de laboratorio que son necesarios para confirmar la etiología del aborto de la paciente.**

- a. Anticoagulante lúpico en plasma.

- b. Anticuerpos anticardiolipina de inmunoglobulina G (IgG) y/o isotipo de inmunoglobulina M en suero o plasma.
- c. Anti- $\beta$ 2 glicoproteína I de inmunoglobulina G (IgG) y/o isotipo de inmunoglobulina M en suero o plasma.
- d. A y B.
- e. A y/o B y/o C.

**5) Seleccione el/los criterio/s clínico/s que debió/debieron producirse en la paciente del presente caso, de modo que fuera necesario someterla a pruebas de anticuerpos para poder confirmar la etiología del aborto.**

- a. Trombosis vascular.
- b. Morbilidad del embarazo.
- c. Preeclampsia pretérmino.
- d. Insuficiencia placentaria.
- e. A y B.
- f. C y D.

**6) ¿Cuál de los siguientes mecanismos están vinculados en la fisiopatología de los eventos trombóticos que presenta la paciente en el caso clínico?**

- a. Activación celular.
- b. Sistema anticoagulante y fibrinolítico.
- c. Activación del complemento.
- d. Todas las anteriores.

**7) ¿Cuál de las siguientes estructuras se ven afectadas por los anticuerpos antifosfolípidos durante el embarazo de la paciente?**

- a. Células de la Placenta.

- b. Células del Miometrio.
- c. Células del Endometrio.
- d. A y B.
- e. A y C.

**8) ¿Cuáles de las siguientes complicaciones obstétricas están relacionadas con Síndrome Antifosfolípido (SAF)?, varias opciones son correctas.**

- a. Trombocitopenia autoinmune.
- b. Pérdida recurrente del embarazo
- c. Preeclampsia
- d. Livedo Reticularis.
- e. Restricción del crecimiento intrauterino.

**9) En el caso de que la paciente quisiera embarazarse nuevamente, ¿cuál debería ser el manejo profiláctico adecuado del Síndrome Antifosfolípido (SAF) durante la gestación en relación a los antecedentes trombótico y obstétrico exhibidos por ella?**

- a. Prednisona en combinación con dosis bajas de Aspirina.
- b. Dosis bajas de Aspirina en combinación con Heparina de bajo peso molecular.
- c. Inmunoglobulina intravenosa.
- d. Suplementos de calcio en combinación con Vitamina D.

**10) Seleccione los roles biológicos de la Aspirina y la Heparina en el tratamiento del Síndrome antifosfolípido (SAF) obstétrico.**

- a. Disminuir la producción del Tromboxano A<sub>2</sub>.
- b. Incrementar la producción de Interleucina-3.

- c. Disminuir la formación de la Prostaglandina I<sub>2</sub>.
- d. Prevenir la formación de coágulos.
- e. Propiedades antiinflamatorias y antiapoptóticas.
- f. Todas las anteriores.

**11) En una mujer embarazada con Síndrome Antifosfolípido (SAF), ¿cuál serían las acciones y procedimientos que deberían ser implementados a lo largo de la vigilancia prenatal?**

- a. Cuantificación de la Gonadotropina coriónica humana.
- b. Realizar controles médicos prenatales frecuentes.
- c. Tamizaje en pareja y detección de anomalías cromosómicas.
- d. Detección temprana de Preeclampsia y Restricción de crecimiento intrauterino.
- e. Medición del volumen del líquido amniótico y niveles de anti-factor Xa.
- f. Todas las anteriores.
- g. B y D.

**12) En base a las comorbilidades más frecuentes del embarazo en el Síndrome Antifosfolípido (SAF), enlistadas a continuación. Seleccione, ¿en cuál de ellas el tratamiento (heparina y/o aspirina) causa un impacto positivo?**

- a. Preeclampsia.
- b. Pérdida del embarazo.
- c. Restricción de Crecimiento Intrauterino.
- d. Prematuridad.

**13) Si la paciente en una futura gestación llegara a culminar su embarazo, ¿cuál es la opción de tratamiento más eficaz durante el puerperio?**

- a. Heparina de bajo peso molecular.
- b. Fármacos inmunosupresores.
- c. Corticosteroides.
- d. Plasmaféresis.

**14) ¿Cuál de las siguientes enfermedades se podría presentar en la progenie de una paciente con Síndrome Antifosfolípido (SAF)?**

- a. Discapacidades del desarrollo neurológico.
- b. Trombosis
- c. Prematuridad y/o neonatos pequeños para la edad gestacional.
- d. Lupus eritematoso sistémico.
- e. A y C.
- f. B y D.

**15) En el caso de que la paciente del caso clínico, solicitará a usted consejería de anticoncepción, ¿cuál de las siguientes opciones anticonceptivas sería la más segura?**

- a. Anticonceptivos orales combinados.
- b. Parches e implantes transdérmicos.
- c. Dispositivo intrauterino de liberación de Cobre ó Levonorgestrel.
- d. Anillo vaginal.
- e. Anticonceptivos inyectables mensuales, bimestrales y trimestrales.



## RESPUESTAS Y DISCUSIÓN DE LAS PREGUNTAS

1) **¿Cuál de las siguientes opciones es la causa más probable del sangrado vaginal del primer trimestre en la paciente?**

- a. Embarazo ectópico.
- b. Enfermedad trofoblástica gestacional.
- c. Aborto espontáneo.

**Respuesta (c).**

El **sangrado vaginal** y dolor pélvico generalmente son motivos de consulta para el ginecólogo-obstetra, durante el primer trimestre de embarazo. Se ha considerado que hasta un 15% a 20% de embarazos se dificultan por sangrado vaginal (Mazzariol, Roberts, Oh, Ricci, Koenigsberg & Stein, 2015).

### **c. Aborto espontáneo.**

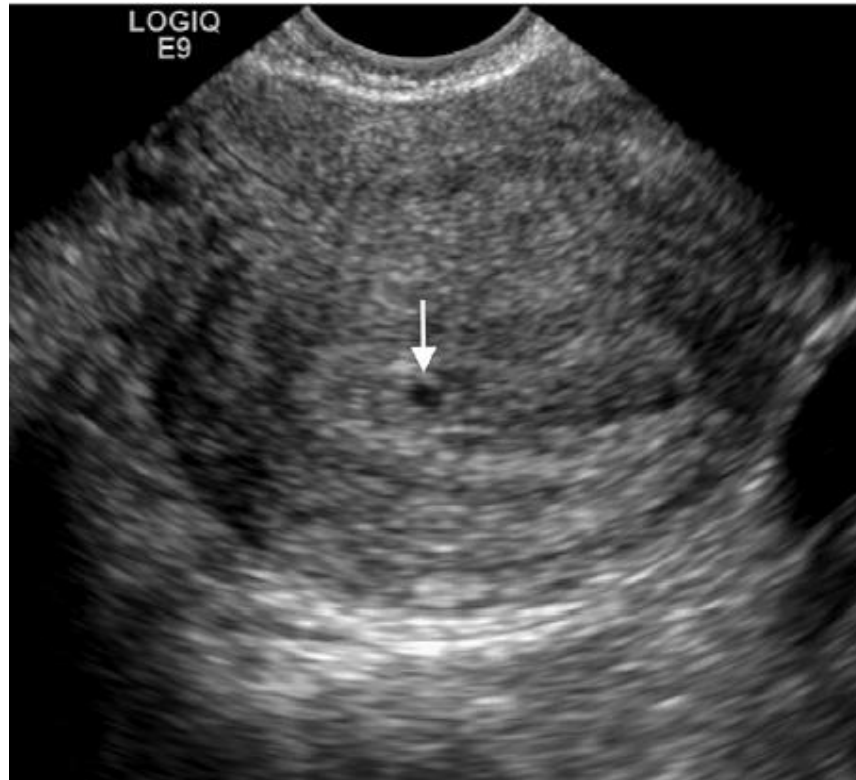
La paciente exhibe dolor en vientre bajo tipo cólico de intensidad por escala visual análoga (EVA) 4/10 acompañado de secreción café escaza (sangrado vaginal), así pues este escenario clínico es fuertemente sugestivo de un aborto espontáneo. En un aborto espontáneo los productos no viables de la concepción son expulsados del útero de forma espontánea (Cash & Glass, 2014). Su patogénesis varía según la causa (Cash & Glass, 2014). En la mayoría de los casos, es debido a la muerte del embrión como resultado de la disminución en los niveles hormonales y el posterior desprendimiento de la decidua uterina (Cash & Glass, 2014). También podría producirse por anomalías cromosómicas que son incompatibles con la vida (Cash & Glass, 2014).

Se caracteriza por sangrado vaginal que “puede o no estar asociado con cólicos o contracciones uterinas (Cash & Glass, 2014). Cuando el embarazo es de más de 8 semanas (la paciente presenta un embarazo de 6 semanas) la presencia de sangrado uterino, contracciones uterinas y/o dolor son indicativos de una amenaza de aborto hasta que se demuestre lo contrario (Cash & Glass, 2014). Más del 80% de los abortos espontáneos suceden en las primeras 12 semanas (Cunningham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse & Spong, 2010).

#### **a. Embarazo ectópico.**

La ecografía transvaginal es muy útil para diagnosticar un embarazo ectópico, ya que el signo ecográfico más temprano de un embarazo intrauterino es la visualización de un saco gestacional excéntrico extraluminal y redondeado ubicado dentro del endometrio, llamado el signo intradecidual, observado a las 4 ½ semanas de edad menstrual (*Figura 3*) (Mazzariol, et al., 2015). En adición alrededor de las 5 semanas menstruales, el signo del saco decidual doble también conocido como reacción decidual se puede hallar en una ecografía (*Figura 4*) (Mazzariol, et al., 2015). En consecuencia, al visualizar un saco gestacional con reacción decidual en la ecografía doppler transvaginal de la paciente, inmediatamente se descarta un embarazo ectópico más aún cuando en el examen ecográfico se halla un botón embrionario.

**Figura 3. Signo intradecidual.** Corte transversal del útero - saco gestacional excéntrico dentro del endometrio (flecha).



**Fuente:** Mazzariol, F. S., Roberts, J., Oh, S. K., Ricci, Z., Koenigsberg, M. & Stein, M. W. (2015). Pearls and pitfalls in first-trimester obstetric sonography. *Clinical Imaging*, 39(2), 176–185. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.10.009.

**Figura 4. Doble signo decidual.** Vista superior del útero - la decidua vera periférica hiperecogénica (punta de flecha) y la decidua capsularis interna (flecha larga) con lumen endometrial intermedio hipoeicoico (flecha corta).



**Fuente:** Mazzariol, F. S., Roberts, J., Oh, S. K., Ricci, Z., Koenigsberg, M. & Stein, M. W. (2015). Pearls and pitfalls in first-trimester obstetric sonography. *Clinical Imaging*, 39(2), 176–185. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.10.009.

Hay un acuerdo universal de que la ecografía transvaginal y los niveles de gonadotropina coriónica humana (hCG) en serie son esenciales en el diagnóstico de embarazo ectópico, por lo tanto al no poder visualizar un saco gestacional intrauterino en la ecografía transvaginal con una hCG 1000 mUI/m, tiene como resultado un valor predictivo positivo de 86% y especificidad del 93% para el embarazo ectópico (Blackwell, 2010). Otros hallazgos ecográficos útiles son masas anexiales complejas anormales y sacos gestacionales anexiales con o sin embriones (Blackwell, 2010). Sin embargo, hay que tener en cuenta que un diagnóstico falso negativo puede ser el resultado de una reacción decidual densa llamada saco

pseudogestacional que imita un embarazo intrauterino (Blackwell, 2010).

### **b. Enfermedad trofoblástica gestacional.**

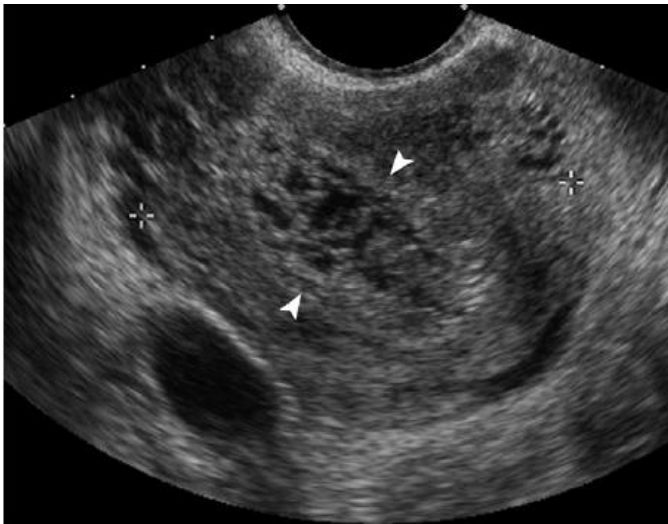
Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) es una causa poco frecuente de sangrado durante el primer trimestre (Mazzariol, et al., 2015). Por el contrario, el sangrado vaginal durante el embarazo temprano es la presentación clínica más frecuente de los pacientes con la ETG (Mazzariol, et al., 2015). Los signos clínicos clásicos tales como hiperemesis, hipertensión, y crecimiento uterino excesivo pueden no estar presentes hasta el segundo trimestre (Mazzariol, et al., 2015). Además, estos pacientes pueden mostrar niveles de  $\beta$ -HCG de rango normal durante el primer trimestre (Mazzariol, et al., 2015).

Se suele realizar una ecografía transvaginal antes que la ETG sea sospechada clínicamente, y los hallazgos ecográficos del primer trimestre son con frecuencia no específicos (Mazzariol, et al., 2015). En la 9ª 12 semanas de edad menstrual, una mola hidatiforme completa puede aparecer como una compleja masa intrauterina heterogénea con múltiples vesículas diminutas, denominada como un aspecto de *tormenta de nieve* (Figura 5), con aumento de la vascularización y la derivación arteriovenosa (Mazzariol, et al., 2015). Una mola completa no tendrá presente un feto (Mazzariol, et al., 2015). Un embrión puede ser visto en un mola completa de un embarazo gemelar o en un mola parcial. En casos de mola hidatiforme parcial, una placenta ampliada con "quistes" dispersos puede producir una apariencia de *queso suizo* (Mazzariol, et al., 2015). Un nivel anormalmente alto de  $\beta$ -HCG ayuda al diagnóstico de una mola (Mazzariol, et al., 2015). Con altos niveles de  $\beta$ -HCG, agrandamiento de los ovarios que muestran quistes luteínicos tecaes se ven hasta en la mitad de estos pacientes (Mazzariol, et al., 2015).

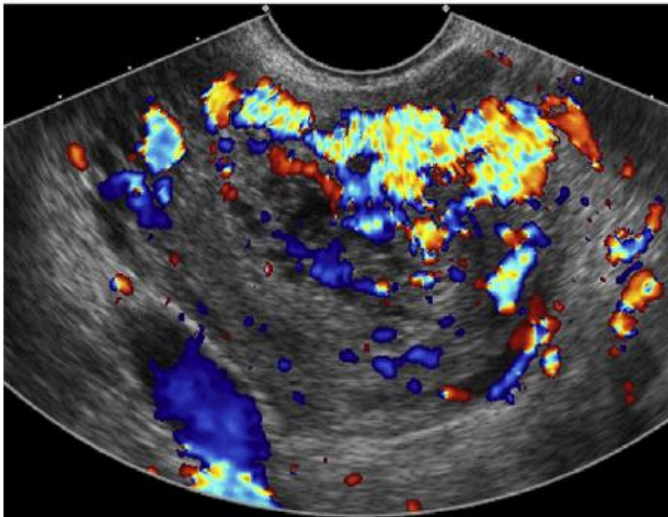
En base a todo lo expuesto anteriormente la paciente no presenta ni la clínica y mucho menos los hallazgos ecográficos y de laboratorio propios de ETG.

**Figura 5. Mola hidatidiforme completa.** (a) Vista longitudinal del útero retroverso. Pequeña masa endometrial que contiene pequeñas vesículas (entre puntas de flechas). (b) Aumento del flujo vascular.

(a)



(b)



**Fuente:** Mazzariol, F. S., Roberts, J., Oh, S. K., Ricci, Z., Koenigsberg, M. & Stein, M. W. (2015). Pearls and pitfalls in first-trimester obstetric sonography. *Clinical Imaging*, 39(2), 176–185. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.10.009.

2) **De acuerdo a la historia clínica de la paciente, ¿qué tipo de aborto/s presenta?, varias opciones son correctas.**

- a. Amenaza de aborto.
- b. Aborto inevitable.
- c. Aborto retenido.
- d. Aborto incompleto.
- e. Aborto involuntario recurrente.

**Respuesta (c) y/ó (e).**

**c. Aborto retenido**

Aborto retenido se refiere a un embarazo en el que hay una muerte fetal sin intervención exterior, pero la actividad uterina está ausente para expulsar los productos de la concepción antes de las 20 semanas de gestación (Fang, Kong, Yang, Ma & Qu, 2011); el embarazo temprano parece ser normal, con amenorrea, náuseas y vómitos, cambios en los senos y el crecimiento uterino (Cunningham et al., 2010). Después de la muerte embrionaria el cuello uterino permanece cerrado, no hay ninguno o sólo un ligero sangrado y puede haber o no otros síntomas de amenaza de aborto (Zhang, Li, Gu, Zhao, Wang & Jia, 2011). Con la ecografía, la confirmación de una gestación anembrionada (*Figura 6*) o de la muerte fetal o embrionaria es posible (es decir ausencia de latido cardíaco) (Cunningham et al., 2010). Lo expuesto en el apartado de arriba coincide con la clínica, examen físico como también hallazgos ecográficos presentados por la paciente.

**Figura 6. Ecografía transvaginal.** Muestra una gestación anembrionaria.



**Fuente:** Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Hauth, J. C., Rouse, D. J & Spong, C. Y. (Vigemisotercera Edición). (2010). *Williams Obstetrics*. New York: The McGraw-Hill Companies.

Se han definido para el aborto retenido múltiples factores etiológicos, incluyendo anomalías cromosómicas de los padres, anormalidades uterinas, trombofilia hereditaria, trastornos endocrinológicos, inmunológicos, infecciones, factores nutricionales y ambientales (Fang, Yu, Ma, Sun, Ma, Ji & Kong, 2013).

#### **e. Aborto involuntario recurrente.**

La paciente posee como antecedente tres abortos espontáneos incluyendo el aborto retenido al momento, por este motivo ella también presenta por cuarta vez un aborto involuntario recurrente, que es un trastorno distinto, definido por dos o más embarazos clínicos fallidos (De Jong, Goddijn & Middeldorp, 2013). La mayoría de las mujeres con abortos involuntario recurrentes tienen pérdida fetal o embrionaria temprana, y la minoría de las pérdidas son después de 14 semanas (Cunningham et al., 2010). Está es una complicación común del embarazo temprano, con el 15% de los embarazos identificados que clínicamente



terminan en aborto involuntario (Chetty & Colin, 2014). Se asocia con anomalías cromosómicas de los padres, desordenes trombofílicos maternos, anomalías endometriales o uterinas estructurales o funcionales, disfunción inmune materna, y anormalidades endocrinas (Chetty & Colin, 2014). Sin embargo en la mayoría de las parejas con aborto involuntario recurrente no se encuentra ninguna causa (Chetty & Colin, 2014).

**a. Amenaza de aborto.**

El diagnóstico clínico de amenaza de aborto se realiza cuando hay salida de sangre por la vagina ó líquido hemático a través del orificio cervical cerrado durante la primera mitad del embarazo (Cunningham et al., 2010). Por lo común, la primera manifestación es la expulsión de sangre, pero horas a días después hay dolor de tipo cólico en el abdomen (Cunningham et al., 2010). El dolor puede manifestarse en forma de contracciones claramente arrítmicas; también lo puede hacer en forma de lumbalgia persistente que se acompaña de una sensación de compresión dentro de la pelvis o una molestia sorda, en la línea media a nivel suprapúbico (Cunningham et al., 2010). Es más hay presencia de síntomas positivos del embarazo como náuseas, vómitos, fatiga, sensibilidad en los senos y frecuencia urinaria, además de un cuello uterino largo, cerrado y grueso (Cash & Glass, 2014).

En la ecografía se observa un embarazo hasta de 20 semanas con presencia de latido cardíaco, sangrado vaginal y cuello uterino cerrado (Mazzariol, et al., 2015). Así pues la amenaza de aborto no es la repuesta correcta, porque en la ecografía de la paciente a través de flujos doppler se confirma ausencia de frecuencia cardíaca fetal.

**b. Aborto inevitable.**

Esta respuesta es incorrecta debido a que la paciente no exhibe el siguiente cuadro clínico que denota casi siempre un aborto inevitable, el cual es, rotura franca de las membranas que se manifiesta por la expulsión de líquido amniótico, en presencia de sangrado vaginal moderado a profuso, dolor tipo cólico en útero o dolor abdominal, síntomas de embarazo que pueden estar disminuidos o ausentes y dilatación cervical y/o borramiento (Cunningham et al., 2010) (Cash & Glass, 2014). A menudo, comienzan en muy breve plazo las contracciones del útero que culminan en el aborto o surge infección (Cunningham et al., 2010). En el estudio ecográfico de aborto inevitable se halla una dilatación cervical progresiva con productos de la concepción que aún no son expulsados (Mazzariol, et al., 2015).

**d. Aborto incompleto.**

La paciente no exhibe un aborto incompleto en razón de que este tipo de aborto se exterioriza con sangrado vaginal moderado o profuso, a veces durante varias semanas que sobreviene cuando la placenta, en su totalidad o en parte, se desprende del útero; a menudo son ausentes los cólicos dolorosos uterinos o contracciones y síntomas de embarazo (Cunningham et al., 2010) (Cash & Glass, 2014). Durante un aborto incompleto, el orificio cervical interno se abre y permite el paso de la sangre, de esta manera el feto y la placenta pueden permanecer enteramente en el útero o en parte pueden ser extruidos a través de la os dilatada (Cunningham et al., 2010). Antes de las 10 semanas, el feto y la placenta son expulsados comúnmente juntos, pero más tarde se liberan por separado (Cunningham et al., 2010). Ecográficamente se observa algunos productos de la concepción expulsados, pero algunos permanecen en el útero (Mazzariol, et al., 2015).

3) **En relación a la historia clínica, exámenes de laboratorio e imagen de la paciente ¿Cuáles de las siguientes opciones, sería la etiología más probable del aborto en el presente caso clínico?**

- a. Incompetencia cervical.
- b. Síndrome Antifosfolípido.
- c. Agentes infecciosos.
- d. Trombofilias heredadas.

**Respuesta (b).**

**b. Síndrome Antifosfolípido.**

Debido a que la paciente tiene anticuerpos antifosfolípidos positivos (anticoagulante lupídico y anticuerpo anticardiolipina), como antecedente clínico un evento trombótico (trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo) y cuatro abortos involuntarios recurrentes incluyendo el actual; todo es concluyente con un Síndrome Antifosfolípido primario, que es una importante causa tratable de aborto involuntario recurrente (Chetty & Colin, 2014).

El Síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune adquirido asociado con eventos trombóticos vasculares y el fracaso del embarazo (Chetty & Colin, 2014). La enfermedad puede ocurrir como una entidad discreta (SAF primario) o en asociación con otras enfermedades autoinmunes (SAF secundario), por lo general el lupus eritematoso sistémico (LES) (Chetty & Colin, 2014).

En SAF se hallan anticuerpos antifosfolípidos, que son una familia de alrededor de 20 anticuerpos que se dirigen contra las proteínas plasmáticas unidas a fosfolípidos e incluyen al

anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína I; están presentes en el 15% de las mujeres con aborto involuntario recurrente (Chetty & Colin, 2014). Estas mujeres tienen un riesgo mayor del 90% de pérdida del feto si no se tratan (Chetty & Colin, 2014). Los mecanismos fisiopatológicos por el que los anticuerpos antifosfolípidos causan morbilidad en el embarazo incluyen: inhibición de la función trofoblástica y su diferenciación, activación de las vías del complemento que causan lesiones en la placenta mediadas por inflamación, y más tarde la trombosis de la vasculatura uteroplacentario (Chetty & Colin, 2014).

**a. Incompetencia cervical.**

Se la describe como una entidad discreta obstétrica que se caracteriza por la dilatación cervical indolora en el segundo trimestre (Cunningham et al., 2010). Puede ser seguida del prolapso y dilatación de las membranas en la vagina, y en última instancia la expulsión de un feto inmaduro (Cunningham et al., 2010). A no ser tratada efectivamente esta secuencia puede repetirse en futuros embarazos (Cunningham et al., 2010). Aunque la incompetencia cervical es una causa reconocida de aborto involuntario en el segundo trimestre, su incidencia es desconocida ya que no hay una prueba objetiva que pueda identificar a las mujeres con incompetencia del cuello uterino cuando no está embarazada (Chetty & Colin, 2014). Por desgracia, las mujeres con embarazos que abortan en el segundo trimestre a menudo tienen historias clínicas y hallazgos que hacen que sea difícil distinguir la verdadera incompetencia cervical de otras causas de pérdida de segundo trimestre de la gestación (Cunningham et al., 2010). Basado en lo anterior se puede definir que la paciente del presente caso no presenta una incompetencia cervical.

**c. Agentes infecciosos.**

Cualquier infección grave que conduce a bacteriemia o viremia puede causar aborto involuntario esporádico, pero el papel de la infección en el aborto involuntario recurrente sigue siendo poco claro (Chetty & Colin, 2014). Para causar pérdida recurrente del embarazo, un agente infeccioso tendría que persistir en el tracto genital sin ser detectado mientras no causa síntomas significativos (Chetty & Colin, 2014). Pero infecciones como *Toxoplasmosis*, *Rubéola*, *Citomegalovirus*, *Herpes* y *Listeria* no cumplen con estos criterios (Chetty & Colin, 2014).

Vaginosis bacteriana ha sido reportada como factor de riesgo de aborto involuntario en el segundo trimestre de embarazo y del parto prematuro (Chetty & Colin, 2014). Sin embargo, no hay una clara asociación con aborto involuntario en el primer trimestre de embarazo (Chetty & Colin, 2014). Algunos estudios han demostrado una asociación entre la infección por *Chlamydia Trachomatis* y aborto involuntario espontáneo (Chetty & Colin, 2014). Así el aborto involuntario podría ser inducido por una persistente infección asintomática por *C. trachomatis* que se extiende al tejido fetal o al endometrio (Chetty & Colin, 2014).

Al analizar la información anterior con la historia clínica y exámenes de gabinete de la paciente, se puede avalar que el aborto involuntario recurrente de ella no es causado por un agente infeccioso.

**d. Trombofilias heredadas.**

Respuesta incorrecta porque las trombofilias hereditarias (Factor V de Leiden, Resistencia a la proteína C activa, Mutación del gen de la protrombina y Deficiencia de la proteína S) están fuertemente asociadas con el aborto involuntario en el segundo trimestre de

embarazo y el aborto de la paciente es durante el primer trimestre. Las trombofilias hereditarias también se relacionan a complicaciones tardías y aumentan del riesgo de aborto involuntario recurrente (Chetty & Colin, 2014). El mecanismo de estos efectos es incierto, pero se presume que incluyen trombosis de la circulación útero-placentaria (Chetty & Colin, 2014).

**4) Seleccione el/los criterio/s de laboratorio que son necesarios para confirmar la etiología del aborto de la paciente.**

- a. Anticoagulante lúpico en plasma.
- b. Anticuerpos anticardiolipina de inmunoglobulina G (IgG) y/o isotipo de inmunoglobulina M en suero o plasma.
- c. Anti- $\beta$ 2 glicoproteína I de inmunoglobulina G (IgG) y/o isotipo de inmunoglobulina M en suero o plasma.
- d. A y B.
- e. A y/o B y/o C.

**Respuesta (e).**

**e. A y/o B y/o C.**

Es la respuesta correcta ya que una paciente con Síndrome Antifosfolípido (SAF) puede confirmar su diagnóstico al presentar ó uno de los tres criterios de laboratorio, ó una combinación de los mismos (es decir, dos de ellos o los tres); además el diagnóstico de SAF requiere dos resultados positivos de la/s prueba/s del/de los anticuerpo/s al menos 12 semanas de diferencia (Branch, Holmgren & Goldberg, 2011).

**a. Anticoagulante lúpico en plasma.**

El anticoagulante lúpico en plasma se debe medir en dos o más ocasiones por lo menos con 12 semanas de diferencia, y así podrá ser interpretado como presencia o ausencia de SAF (Branch et al., 2011). Las pruebas para el anticoagulante lúpico se realizan idealmente antes de que el paciente sea tratado con anticoagulante y está presente en muchos individuos sin LES, no se asocia con la anticoagulación, pero sí con la trombosis (Branch et al., 2011). La presencia de anticoagulante lúpico se evalúa indirectamente, y se necesita una serie de pruebas para el diagnóstico de laboratorio (Branch et al., 2011).

Respuesta incorrecta, porque no es el **único** anticuerpo que un paciente con SAF necesita o puede presentar para confirmar su diagnóstico.

**b. Anticuerpos anticardiolipina de inmunoglobulina G (IgG) y/o isotipo de inmunoglobulina M en suero o plasma.**

Los anticuerpos anticardiolipina de inmunoglobulina G (IgG) y/o isotipo de inmunoglobulina M en suero o plasma, presente en título medio o alto (por ejemplo, mayor que 40 GLP o MPL, o mayor que el percentil 99), en dos o más ocasiones, por lo menos con 12 semanas de diferencia, podrá ser interpretado como presencia o ausencia de SAF (Branch et al., 2011). Es recomendado que los isotipos inmunoglobulina M (IgM) e IgG sean cuantificados (Branch et al., 2011).

Respuesta incorrecta, porque no es el **único** anticuerpo que un paciente con SAF necesita o puede presentar para confirmar su diagnóstico.

**c. Anti-β2 glicoproteína I de inmunoglobulina G (IgG) y/o isotipo de inmunoglobulina M en suero o plasma.**

La Anti-β2 glicoproteína I de inmunoglobulina G (IgG) y/o isotipo de inmunoglobulina M en suero o plasma (en título mayor que el 99 percentil para un población normal como se define por el laboratorio que realiza la prueba), presentes en dos o más ocasiones, por lo menos con 12 semanas de diferencia, podrá ser interpretado como presencia o ausencia de SAF (Branch et al., 2011). Tanto los isotipos IgG e IgM deberían ser cuantificados (Branch et al., 2011).

Respuesta incorrecta, porque no es el **único** anticuerpo que un paciente con SAF necesita o puede presentar para confirmar su diagnóstico

**d. A y B.**

No es la respuesta correcta ya que no es la única combinación de anticuerpos que un paciente con SAF puede presentar para confirmar su diagnóstico.

**5) Seleccione el/los criterio/s clínico/s que debió/debieron producirse en la paciente del presente caso, de modo que fuera necesario someterla a pruebas de anticuerpos para poder confirmar la etiología del aborto.**

- a. Trombosis vascular.
- b. Morbilidad del embarazo.
- c. Preeclampsia pretérmino.
- d. Insuficiencia placentaria.
- e. A y B.



f. C y D.

**Respuesta (e).**

**e. A y B**

Esta es la opción correcta y se debe a que las pruebas de detección de anticuerpos antifosfolípidos deben realizarse en mujeres con tromboembolismo arterial o venoso sin explicación previa, o con un nuevo tromboembolismo arterial o venoso que no hayan sido evaluados previamente; por otra parte las indicaciones obstétricas para la prueba de anticuerpos antifosfolípidos incluyen antecedentes de una pérdida fetal o tres o más pérdidas embrionarias o fetales recurrentes (Branch et al., 2011). De tal manera al repasar la historia clínica de nuestra paciente se verifica que presentó un evento trombótico (trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo) y cuatro abortos involuntarios recurrentes incluyendo el actual; como resultado ambos antecedentes provocan la necesidad de llevar a cabo en la paciente las pruebas de detección de anticuerpos antifosfolípidos para detectar la etiología de su aborto.

Para concluir definitivamente con el diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido (SAF) se requiere que al menos **un criterio clínico** (trombosis vascular y/o morbilidad del embarazo) y **un criterio de laboratorio** (anticoagulante lúpico en plasma; y/o anticuerpos anticardiolipina de inmunoglobulina G (IgG) y/o isotipo de inmunoglobulina M en suero o plasma; y/o Anti- $\beta$ 2 glicoproteína I de inmunoglobulina G (IgG) y/o isotipo de inmunoglobulina M en suero o plasma) estén presentes en la historia clínica de una paciente.

**a. Trombosis vascular.**

Un criterio clínico para el diagnóstico de SAF es: Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa, o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano (Branch et al., 2011).

La mayoría de los eventos tromboticos (65-70%) son venosos (Branch et al., 2011). Aproximadamente el 2% de todos los pacientes con *trombosis venosa* tendrá un resultado positivo para los anticuerpos anticoagulante lúpico (Branch et al., 2011). Aunque el sitio más frecuente de trombosis venosa es una extremidad inferior, la trombosis puede ocurrir en casi cualquier vaso sanguíneo en el cuerpo, y la oclusión en lugares inusuales debería incitar a los médicos a considerar el diagnóstico de SAF (Branch et al., 2011). El riesgo de trombosis es significativamente incrementado durante el embarazo en paciente con SAF (Branch et al., 2011). En un gran estudio de cohorte, hasta un 25% de eventos tromboticos en pacientes con SAF ocurrieron durante el embarazo o el periodo de posparto (Branch et al., 2011).

*Trombosis arterial* también está asociada con anticuerpos antifosfolípidos y puede ocurrir en sitios atípicos, tales como las arterias retinal, subclavia, digital o braquial (Branch et al., 2011). *Accidente cerebrovascular* es la consecuencia más común de una oclusión arterial, el vaso más frecuentemente afectado es la Arteria cerebral media (Branch et al., 2011). Los ataques isquémicos transitorios y amaurosis fugaz también se asocian con anticuerpos antifosfolípidos (Branch et al., 2011). Oclusiones coronarias también han sido reportadas (Branch et al., 2011).

Esta opción es incorrecta ya que la trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo, no es la única presentación clínica que nuestra paciente con SAF presenta.

#### **b. Morbilidad del embarazo.**

Otro criterio clínico para el diagnóstico de SAF es:

i) Una o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal en o más allá de la décima semana de gestación, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o por examen directo del feto, ó (Branch et al., 2011).

ii) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la 34<sup>a</sup> semana de gestación debido a la eclampsia o la preeclampsia grave, o características compatibles con la insuficiencia placentaria, ó (Branch et al., 2011).

iii) Tres o más pérdidas de embarazos espontáneas consecutivas e inexplicadas antes de la décima semana de embarazo, con anomalías anatómicas o hormonales maternas y causas cromosómicas paternas y maternas excluidas (Branch et al., 2011).

Aunque la paciente tuvo cuatro abortos involuntarios recurrentes, esta opción es incorrecta ya que no es la única presentación clínica que nuestra paciente con SAF presenta.

**c. Preeclampsia pretérmino. / d. Insuficiencia placentaria. / f. C y D**

A pesar de que la preeclampsia pretérmino grave y la insuficiencia placentaria de inicio temprano son complicaciones obstétricas en una paciente con SAF, la literatura disponible no apoya la selección de las mujeres con estos trastornos para realizar los anticuerpos antifosfolípidos (Branch et al., 2011).

**6) ¿Cuál de los siguientes mecanismos están vinculados en la fisiopatología de los eventos trombóticos que presento la paciente en el caso clínico?**

- a. Activación celular.
- b. Sistemas anticoagulante y fibrinolítico.
- c. Activación del complemento.
- d. Todas las anteriores.

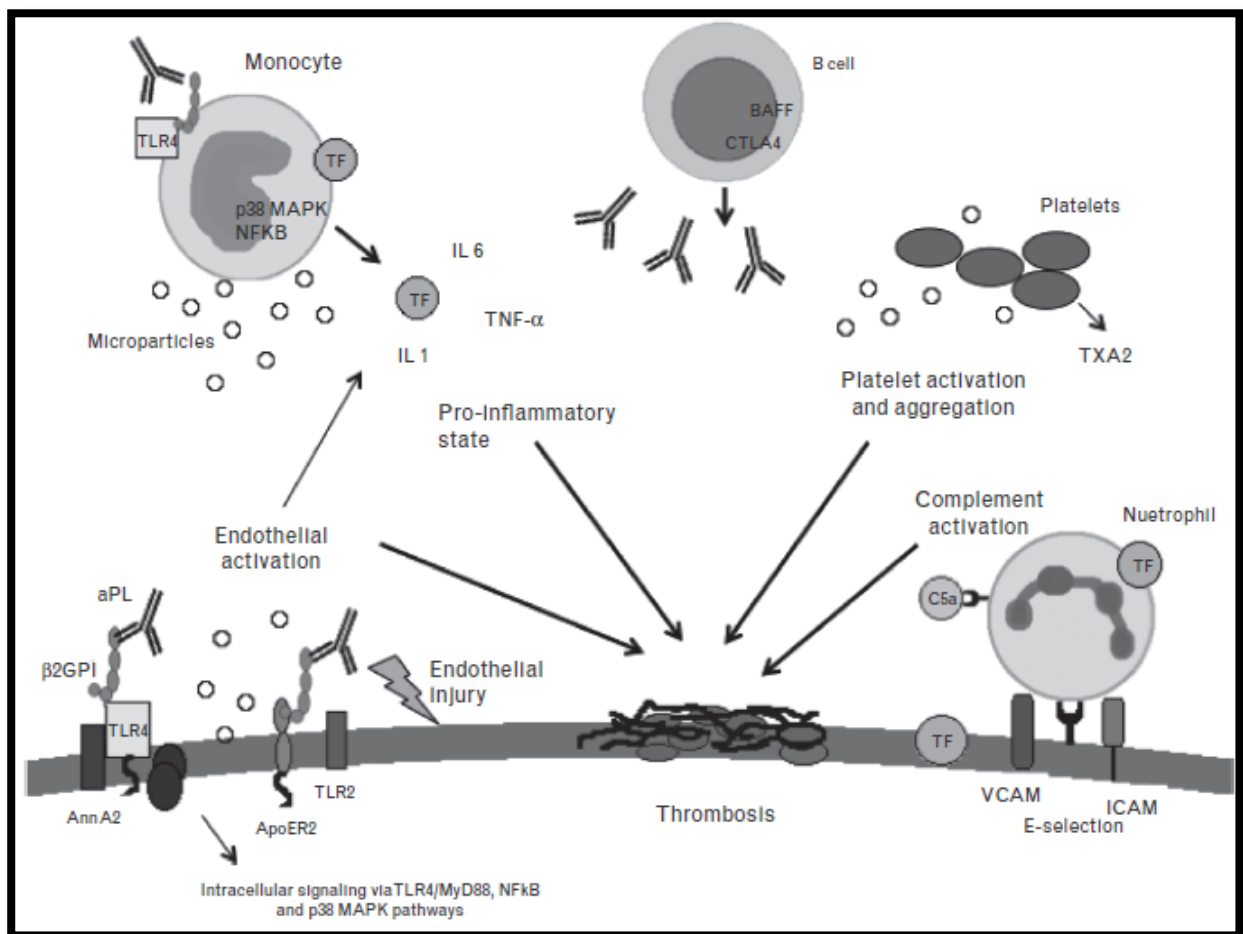
**Respuesta (d).**

**d. Todas las anteriores.**

Un modelo de trombosis de “**Dos Hits**” en Síndrome Antifosfolípidos (SAF) ha sido planteado como hipótesis, en la que un “*primer golpe*” crea un estado protrombótico seguido por un “*segundo golpe*”, posiblemente inflamatoria, que altera al endotelio e inicia la trombosis (Chaturvedi & McCrae, 2014). Los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a los eventos trombóticos incluyen la activación de monocitos, células endoteliales y/o plaquetas mediada por anticuerpos antifosfolípidos (aPL); activación del complemento; y/o inhibición de los sistemas anticoagulantes naturales y fibrinolíticos por los aPL (*Figura 7*) (Chaturvedi & McCrae, 2014). Por consiguiente esta es la respuesta correcta.

**Figura 7. Mecanismos potenciales implicados en la patogénesis de la trombosis en el síndrome antifosfolípido.** Se postula la afectación de endotelio, plaquetas y monocitos.

aPL, anticuerpos antifosfolípidos; BAFF, factor activador de células B;  $\beta$ 2GPI,  $\beta$ 2 - glicoproteína I; ICAM, molécula de adhesión intracelular; MAPK, proteína quinasa activada por mitógeno; MyD88, factor de diferenciación mieloide 88; TF, factor tisular; TLR4, receptor tipo-Toll-4; VCAM, molécula de adhesión celular vascular.



**Fuente:** Chaturvedi, S. & McCrae, K. R. (2014). Recent advances in the antiphospholipid antibody Syndrome. *Current Opinion Hematology*, 21(5), 371-379. doi: 10.1097/MOH.0000000000000067.

### **a. Activación Celular.**

En primer lugar dentro de la fisiopatología del SAF los aPL se unen y activan células endoteliales vasculares, monocitos y plaquetas de una manera dependiente de la  $\beta$ 2-glicoproteína I ( $\beta$ 2GPI) (Chaturvedi & McCrae, 2014). Generalmente los aPL son de baja afinidad y no se unen a  $\beta$ 2GPI en una solución, pero sólo lo hacen después de que hay deposición a alta concentración en una superficie apropiada (Chaturvedi & McCrae, 2014). En adición, la evidencia sugiere que los anticuerpos anti-  $\beta$ 2GPI se unen a  $\beta$ 2GPI previamente unidos a las células (Chaturvedi & McCrae, 2014).

Las células endoteliales desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la fluidez sanguínea través de la expresión de proteínas anticoagulantes y la elaboración de sustancias antitrombóticas como prostaciclina, glicosaminoglicanos y óxido nítrico (Chaturvedi & McCrae, 2014). Sin embargo, la activación de las células endoteliales a través de las interacciones aPL-  $\beta$ 2GPI conduce a la pérdida de estas propiedades anticoagulantes con transformación a un fenotipo pro-adhesivo y pro-coagulante caracterizado por una expresión aumentada de moléculas de adhesión (E-selectina, molécula de adhesión intracelular-1 y molécula de adhesión celular vascular-1 ) y factor tisular, secreción incrementada de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas, y liberación de micropartículas procoagulantes y proinflamatorias (Chaturvedi & McCrae, 2014).

La Anexina A2, un receptor de superficie celular para el plasminógeno y el activador del plasminógeno, media la unión de  $\beta$ 2GPI a las células (Chaturvedi & McCrae, 2014). Es más un estudio reciente sugirió que los anticuerpos anti-  $\beta$ 2GPI inducen la señalización a través de un complejo multiproteico que incluye anexina A2, calreticulina, nucleolina y el receptor Toll-like 4 (TLR4) (Chaturvedi & McCrae, 2014).

La  $\beta$ 2GPI co-localizada con Anexina 2 y TLR4 en las balsas lipídicas de los monocitos y los anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI estimulan la expresión del factor tisular de los monocitos (Chaturvedi & McCrae, 2014). Además que el factor tisular es el principal iniciador de la vía de coagulación extrínseca y es probablemente un mediador clave de la trombosis relacionada con SAF (Chaturvedi & McCrae, 2014).

No obstante la **activación celular** no es la única causa del fenotipo protrombótico en una paciente con SAF, pues se requiere tanto de esta, como también la activación del sistema del complemento y la interferencia de los sistemas de coagulación y fibrinólisis.

#### **b. Sistemas anticoagulante y fibrinolítico.**

En segundo lugar en la fisiopatología del SAF los anticuerpos antifosfolípidos promueven la trombosis por interferencia con la actividad anticoagulante de la proteína C, proteína S, anexina V y antitrombina (Chaturvedi & McCrae, 2014). También inhiben la activación y actividad de la proteína C, tanto en la fase fluida como en las superficies celulares, y al hacerlo pueden aumentar la generación de trombina (Chaturvedi & McCrae, 2014). Asimismo los anticuerpos antiprotrombina de pacientes con SAF tienen actividad anticoagulante lúpica, inhiben la inactivación de la trombina por la antitrombina, inducen la expresión del factor tisular y muestran propiedades protrombóticas *in vivo* (Chaturvedi & McCrae, 2014). Igualmente los anticuerpos antifosfolípidos pueden inhibir las interacciones de la antitrombina con los glicosaminoglicanos anticoagulantes en las superficies celulares (Chaturvedi & McCrae, 2014).

Se han identificado niveles elevados de factor de coagulación XI como factor de riesgo de trombosis en la población general (Chaturvedi & McCrae, 2014). Por consiguiente se ha observado que los pacientes con SAF tienen niveles más altos de la forma Tiol libre

activa del factor XI que en comparación con sus controles de edad y sexo (Chaturvedi & McCrae, 2014).

En condiciones normales Anexina A5 se une a la fosfatidilserina en las superficies celulares y forma un escudo que inhibe la formación de complejos de coagulación (Chaturvedi & McCrae, 2014). Por otro lado los complejos anticuerpos anti-  $\beta$ 2GPI con  $\beta$ 2GPI pueden interrumpir este escudo, exponiendo la fosfatidilserina procoagulante y promoviendo la trombosis (Chaturvedi & McCrae, 2014).

Incluso la  $\beta$ 2GPI puede tener actividad fibrinolítica intrínseca, y varios estudios han sugerido que aPL puede inhibir la fibrinólisis a través de interacciones con el activador del plasminógeno tisular y/o plasminógeno (Chaturvedi & McCrae, 2014).

A pesar de que los anticuerpos antifosfolípidos promueven la trombosis por interferencia de los **sistemas de anticoagulación y fibrinólisis** no es el único desencadenante del fenotipo protrombótico en una paciente con SAF, pues se requiere tanto de esta alteración, como también la activación del sistema del complemento y celular.

### c. **Activación del Complemento.**

Por último también la activación del sistema del complemento ha sido implicada en el desarrollo de trombosis y pérdida fetal en SAF, porque los fragmentos de complemento activado se unen a las células y activan a través del complejo de ataque de membrana C5b-9 o efectos mediados por el receptor C5a (Chaturvedi & McCrae, 2014). Es más la activación del complemento por aPL puede generar un potente mediador inflamatorio C5a, que recluta neutrófilos y monocitos y conduce a la exposición del factor tisular por células endoteliales y neutrófilos (Chaturvedi & McCrae, 2014).



Aunque la activación del sistema del complemento forma parte de la fisiopatología de SAF no es el único, ya que un evento trombótico se desencadena por la activación de monocitos, células endoteliales y/o plaquetas mediada por aPL; activación del complemento; y/o inhibición de los sistemas anticoagulantes naturales y fibrinolíticos por los aPL.

**7) ¿Cuál de las siguientes estructuras se ven afectadas por los anticuerpos antifosfolípidos durante el embarazo de la paciente?**

- a. Células de la Placenta.
- b. Células del Miometrio.
- c. Células del Endometrio.
- d. A y C.
- e. A y B.

**Respuesta (d).**

**d. A y C.**

Es la opción correcta porque tanto las células de la placenta y endometriales son el objetivo del daño de los anticuerpos antifosfolípidos en el embarazo.

Para empezar durante el embarazo, los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) se dirigen a la placenta, especialmente a las células del citotrofoblásticas, el cual se diferencia en dos tipos de células, por un lado el trofoblasto veloso se fusionará para formar el sincitiotrofoblasto (una barrera de protección entre la madre y el feto) y por otro lado el trofoblasto extraveloso (que invadirá y colonizará progresivamente el endometrio materno) (Marchetti, Cohen & De Moerlosse, 2013). En un embarazo normal en la formación del

sincitiotrofoblasto, los fosfolípidos aniónicos se externalizan a la superficie de las células trofoblásticas, lo que conduce a la unión del  $\beta$ 2GP1 a través del dominio V (Marchetti et al., 2013). Esta unión ofrece un potencial sitio de acciones para los aPL mediante el cambio de la conformación de la proteína de una forma circular a una abierta y exponiendo los dominios I a IV a la superficie, lo cual inducirá trombosis en la placenta (Marchetti et al., 2013).

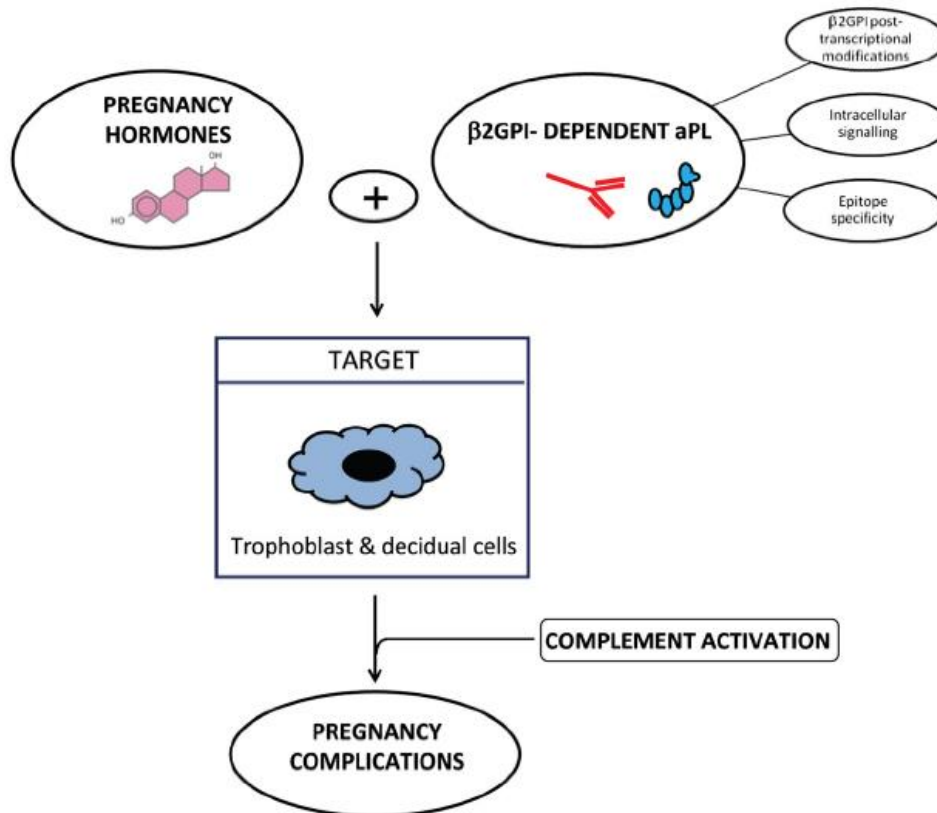
Mientras que la inflamación (incluyendo los depósitos de fibrina) está más representada que la trombosis en el análisis histológico de la placenta de las mujeres con SAF, lo que sugiere otro mecanismo en los embarazos afectados por SAF (Marchetti et al., 2013).

El proceso de inflamación de acuerdo a estudios *in vitro* y *in vivo* es mediado por la iniciación de la *cascada del complemento* y la *inmunomodulación* (Marchetti et al., 2013).

Se determinó que la inmunomodulación mediada por los receptores tipo Toll (TLR) 4 ha sido implicada en la activación patológica de la línea celular HTR-8, una línea celular del trofoblasto extraveloso mediante los aPL, dando lugar a una inflamación incontrolada y apoptosis (Marchetti et al., 2013). Se ha demostrado que los aPL podrían mediar una modulación no inflamatoria y no trombótica del trofoblasto, alterando directamente sus propias propiedades, las cuales implican tres mecanismos diferentes, definidos como (a) migración, (b) invasión, y (c) diferenciación (Marchetti et al., 2013).

Finalmente las células endometriales también se ven afectadas debido al deterioro en la diferenciación endometrial así como la inhibición de la angiogénesis endometrial por aPL (Marchetti et al., 2013). En adición se ha descubierto que los anticuerpos anti $\beta$ 2GP1 purificados de pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) inhiben la angiogénesis, la secreción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la activación de NF $\kappa$ B, de una manera dependiente a la dosis de los anticuerpos anti $\beta$ 2GP1 en las células endometriales (*Figura 8*) (Marchetti et al., 2013).

**Figura 8. Mecanismo patogénico del Síndrome Antifosfolípido Obstétrico.** Los anticuerpos antifosfolípidos de pendientes de  $\beta$ 2GPI pueden dirigirse a las células trofoblásticas y deciduales.  $\beta$ 2GPI,  $\beta$ 2 - glicoproteína I.



**Fuente:** Meroni, P. L., Chighizola, C. B., Rovelli, F. & Gerosa, M. (2014). Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Research & Therapy*, 16(2), 209. doi: 10.1186/ar4549.

**a. Células de la placenta. / b. Células del Miometrio. / c. Células del Endometrio.**  
/ e. A y B.

No son las opciones correctas debido a que las células del miometrio no intervienen en la patogénesis de los anticuerpos antifosfolípidos. En cambio, las células de la placenta o del endometrio no intervienen de forma aislada sino que ambas son afectadas por los anticuerpos antifosfolípidos.

8) **¿Cuáles de las siguientes complicaciones obstétricas están relacionadas con Síndrome Antifosfolípido (SAF)?, varias opciones son correctas.**

- a. Trombocitopenia autoinmune.
- b. Pérdida recurrente del embarazo.
- c. Preeclampsia.
- d. Livedo Reticularis.
- e. Restricción del crecimiento intrauterino.

**Respuesta (b) y/ó (c) y/ó (e).**

**b. Pérdida recurrente del embarazo.**

Esta es una complicación obstétrica del SAF y además forma parte de la clínica de la paciente del presente caso clínico. En sí la complicación fetal más frecuente en el SAF es la pérdida recurrente del embarazo, aunque es difícil establecer la frecuencia de SAF en pacientes con pérdida recurrente del embarazo debido a la alta variabilidad en la definición de esta condición (número de las pérdidas del embarazo requeridas, 2 o 3) (D'Ippolito, Meroni, Koike, Veglia, Scambia & Di Simone, 2014). Sin embargo se estima que entre el 7% y el 25% de las pérdidas recurrentes de embarazo se debe a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (antes de las 10 semanas de embarazo) (D'Ippolito et al., 2014). En una cohorte de 76 mujeres con anticuerpos antifosfolípidos se observó que el 50% de las pérdidas durante el embarazo ocurrieron durante el período fetal en comparación con el 10% en aquellas mujeres sin anticuerpos antifosfolípidos; también el 84% de las mujeres sin anticuerpos antifosfolípidos tenían al menos una muerte fetal en comparación con el 24% de las mujeres sin anticuerpos antifosfolípidos (Branch et al., 2011).

### **c. Preeclampsia.**

Otra complicación obstétrica en pacientes con SAF es la preeclampsia. Aunque el 11-17% de las mujeres con preeclampsia darán positivo para anticuerpos antifosfolípidos, la asociación es más fuerte en mujeres con preeclampsia pretérmino grave (menos de 34 semanas de gestación) (Branch et al., 2011). Un estudio transversal realizado en Florida con 141 286 mujeres que realizaron el estudio en 2001 mostró que las mujeres con altos títulos de aPL ( $n = 88$ ) tenían un mayor riesgo de preeclampsia o eclampsia (razón de odds ajustada o AOR 2,93), insuficiencia placentaria (AOR 4,58), y prolongación de la estancia en el hospital ( $>$  tres días, AOR 3.93) (Marchetti et al., 2013). En adición una evaluación prospectiva de más de 1.000 mujeres encontró que las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos tenían un mayor riesgo de hipertensión inducida por el embarazo (odds ratio 5.5) e hipertensión severa inducida por el embarazo (odds ratio 8.1) (Branch et al., 2011).

Las complicaciones de la preeclampsia incluyen condiciones más raras como la Eclampsia y Hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y el Síndrome de bajo recuento de plaquetas (HELLP); la incidencia del síndrome HELLP en pacientes con SAF es difícil de determinar; sin embargo, parece más grave y ocurre más temprano en el embarazo que en los pacientes no afectados por SAF (Marchetti et al., 2013).

### **e. Restricción de Crecimiento Intrauterino.**

Esta complicación obstétrica ocurre en 15-30% en la mayoría de las series de los estudios realizados en pacientes con SAF (Branch et al., 2011). A pesar que todavía falta un diagnóstico preciso de restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) en el campo obstétrico (De Jesús, Rodrigues, De Jesús, & Levy, 2014). La definición habitual se basa en el peso al

nacer por debajo del percentil 10, incluyendo en el mismo grupo, los recién nacidos pequeños, pero adecuadamente crecidos que suelen hacerlo bien, y otros para quienes el tamaño pequeño es una manifestación del RCIU (De Jesús et al., 2014). La RCIU en pacientes con SAF es debida a la insuficiencia placentaria (D'Ippolito et al., 2014).

Así pues al existir aun controversia sobre definir que es realmente la RCIU esto ha conllevado a un obtener solo un pequeño número de estudios que evalúan la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con RCIU, por lo tanto ha sido difícil estimar la frecuencia real de anticuerpos antifosfolípidos en madres con neonatos restringidos al crecimiento sin otras características de SAF (De Jesús et al., 2014).

**a. Trombocitopenia autoinmune.**

La Trombocitopenia autoinmune es considerada como una complicación médica del SAF y no una complicación obstétrica. La cual ocurre en un 40-50% de individuos con SAF (Branch et al., 2011).

**d. Livedo Reticularis.**

El Livedo Reticulares es considerado como una complicación médica del SAF y no una complicación obstétrica. Esta condición es una afección de la piel con un patrón reticular o moteado; violáceo, rojo o azul; persistente; no reversible con recalentamiento a nivel de la piel del tronco, brazos o piernas (Marchetti et al., 2013). Podría ser causada por una disminución del flujo sanguíneo en las vénulas dérmicas, en parte debido a microtrombosis e inflamación de la pared del vaso (Marchetti et al., 2013).

9) **En el caso de que la paciente quisiera embarazarse nuevamente, ¿cuál debería ser el manejo profiláctico adecuado del Síndrome Antifosfolípido (SAF) durante la gestación en relación a los antecedentes trombótico y obstétrico exhibidos por ella?**

- a. Prednisona en combinación con dosis bajas de Aspirina.
- b. Dosis bajas de Aspirina en combinación con Heparina de bajo peso molecular.
- c. Inmunoglobulina intravenosa.
- d. Suplementos de calcio en combinación con Vitamina D.

**Respuesta (b).**

**b. Dosis bajas de Aspirina en combinación con Heparina de bajo peso molecular.**

Los objetivos del tratamiento para SAF durante el embarazo son mejorar el pronóstico materno y fetal-neonatal. Por este motivo en mujeres como nuestra paciente, que presentan antecedentes de eventos trombóticos (trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo) y 4 abortos recurrentes, en una futura gestación se recomendaría realizar un régimen terapéutico (tromboprofiláctico secundario) con dosis bajas de *Aspirina* (81-100 mg/día) más *Heparina de bajo peso molecular* en dosis de anticoagulación (por ejemplo, 1 mg/kg ó 100 U/kg de Dalteparina subcutánea cada 12 horas ó 1,5 mg/Kg /día de Enoxaparina subcutánea ó 200 U/kg/día de Dalteparina subcutánea) (Saavedra et al., 2015). Esta combinación farmacológica ha mostrado ser más eficaz en comparación con la aspirina sola a dosis bajas para reducir la tasa de aborto gestacional (> 50%); además en un metaanálisis de cinco estudios prospectivos (334 pacientes con abortos espontáneos recurrentes con anticuerpos antifosfolípidos positivos) mostró una tasa de nacidos vivos de

74,2 vs. 55,8% con dosis profilácticas de heparina más aspirina a dosis bajas vs. aspirina sola en dosis bajas, respectivamente (Saavedra et al., 2015).

**a. Prednisona en combinación con dosis bajas de Aspirina.**

Los corticosteroides como la Prednisona y dosis bajas de Aspirina en varias series de casos que usan la autocomparación histórica han reportado una tasa de 60-70% de embarazos exitosos en mujeres con síndrome antifosfolípido (Branch et al., 2011). No obstante un metaanálisis de ensayos terapéuticos no mostró reducción de la pérdida de embarazo en mujeres tratadas con prednisona y dosis bajas de aspirina (Branch et al., 2011). Por lo tanto la eficacia de la prednisona en embarazos complicados por SAF permanece incierta y debido a los riesgos asociados con el uso profiláctico de prednisona para esta indicación (presión alta, diabetes gestacional, prematuridad) su uso se desaconseja como consecuencia esta combinación farmacológica tampoco es recomendable para nuestra paciente (Branch et al., 2011) (Saavedra et al., 2015).

**c. Inmunoglobulina Intravenosa.**

De modo que, el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa no ha demostrado ser mejor que la heparina y la aspirina a dosis bajas en mujeres con SAF y abortos espontáneos recurrentes, con una tasa de nacidos vivos de 39,5 vs 72,5% ( $P = 0,003$ ), respectivamente; y adicionalmente el fármaco es extremadamente caro, por consiguiente el uso sistemático de inmunoglobulina intravenosa no es recomendado en mujeres embarazadas con SAF y tampoco como profilaxis gestacional de nuestra paciente (Branch et al., 2011) (Saavedra et al., 2015).

**d. Suplementos de calcio en combinación con Vitamina D.**



La combinación entre calcio y vitamina D no provoca un efecto profiláctico para prevenir el aborto recurrente en nuestra paciente, pero esta combinación si se recomienda añadir al tratamiento profiláctico de Aspirina con Heparina de bajo peso molecular, con el fin de disminuir el riesgo de osteopenia (Saavedra et al., 2015).

**10) Seleccione los roles biológicos de la Aspirina y la Heparina en el tratamiento del Síndrome antifosfolípido (SAF) obstétrico.**

- a. Disminuir la producción del Tromboxano A2.
- b. Incrementar la producción de Interleucina-3.
- c. Disminuir la formación de la Prostaglandina I2.
- d. Prevenir la formación de coágulos.
- e. Propiedades antiinflamatorias y antiapoptóticas.
- f. Todas las anteriores.

**Respuesta (f).**

**f. Todas las anteriores.**

Existen múltiples funciones biológicas de la Aspirina y la Heparina que aportan su eficacia en el tratamiento de SAF. En efecto varios estudios han demostrado que dosis bajas de *Aspirina* podrían disminuir la producción de Tromboxano A2 y formación de Prostaglandina I2, dos moléculas implicadas en la hipertensión del embarazo y preeclampsia (Marchetti et al., 2013). También se ha demostrado que la aspirina aumenta la producción de interleucina-3 (IL-3), la misma que parece ser necesaria para la invasión del trofoblasto y la formación de placenta (Marchetti et al., 2013). En cambio la *Heparina* como Heparina de

bajo peso molecular son moléculas anticoagulantes que previenen la formación de coágulos y pueden utilizarse con seguridad durante el embarazo; aunque sus funciones no se limitan a sus propiedades antitrombóticas, también se ha demostrado que son moléculas antiinflamatorias y antiapoptóticas (Marchetti et al., 2013).

**11) En una mujer embarazada con Síndrome Antifosfolípido (SAF), ¿cuál serían las acciones y procedimientos que deberían ser implementados a lo largo de la vigilancia prenatal?**

- a. Cuantificación de la Gonadotropina coriónica humana.
- b. Realizar controles médicos prenatales frecuentes.
- c. Tamizaje en pareja y detección de anomalías cromosómicas.
- d. Detección temprana de Preeclampsia y Restricción de crecimiento intrauterino.
- e. Medición del volumen del líquido amniótico y niveles de anti-factor Xa.
- f. Todas las anteriores.
- g. B y D.

**Respuesta (f).**

**f. Todas las anteriores.**

Esta es la respuesta correcta porque todos los literales forman parte y son necesarios para una correcta vigilancia prenatal en una mujer embarazada con SAF.

**a. Cuantificación de la Gonadotropina coriónica humana.**

A lo largo del primer trimestre de embarazo los valores de la Gonadotropina coriónica humana (hCG) se pueden seguir para evaluar la viabilidad del embarazo, si los niveles de hCG aumentan normalmente (es decir, duplicándose cada 2 días) en el primer mes, se predice un pronóstico exitoso en el 80-90% de los casos; por otra parte un pronóstico pobre se predice cuando los aumentos de la hCG son anormales (70-80% de los casos) (Galarza, Kourilovitch, Sánchez, Durán & Asanza, 2013).

**b. Realizar controles médicos prenatales frecuentes.**

En mujeres gestantes con SAF, generalmente se sugiere que se realice seguimiento médico en consulta al menos cada 4-6 semanas para el cribado de preeclampsia, monitorización del crecimiento fetal después de 20 semanas y monitorización de la actividad de la enfermedad materna (especialmente si hay Lupus eritematoso concurrente con SAF) (Soh & Nelson, 2010).

**c. Tamizaje en pareja y detección de anomalías cromosómicas.**

Se debe realizar evaluaciones tempranas de la pareja y detección de cualquier anomalía cromosómica, además las mujeres deben someterse a exámenes de detección tanto de problemas tromboticos como de sangrado, especialmente aquellas que reciben anticoagulantes (Soh & Nelson, 2010).

**d. Detección temprana de Preeclampsia y Restricción de crecimiento intrauterino.**

Para las mujeres embarazadas con SAF se recomienda realizar visitas prenatales cada 2 semanas hasta mediados de la gestación y luego semanalmente para la detección temprana de proteína en la orina, hipertensión y flujometría (Saavedra et al., 2015). Adicionalmente se sugiere que las mujeres también deben ser conscientes de los síntomas de la preeclampsia, y deben tener en cada visita registros de mediciones de su presión arterial y tiras para la proteinuria en la orina (Soh & Nelson, 2010).

Desde el segundo trimestre de gravidez la Ecografía Doppler puede ser útil como predictor de preeclampsia y fallo placentario en pacientes con SAF primario o secundario a Lupus Eritematoso sistémico, para este fin es útil la ecografía doppler de la arteria uterina y umbilical desde el segundo trimestre y mensualmente (Saavedra et al., 2015).

Así que las ondas de la arteria uterina se evalúan entre la semanas 20 y 22 de gestación, en aquellas mujeres que tienen una forma de onda entallada requieren una vigilancia más estrecha con evaluaciones regulares del crecimiento, en el caso de haber evidencia en este estudio de restricción de crecimiento intrauterino se debe cuantificar el flujo Doppler de la arteria umbilical (ausencia o reversión del flujo diastólico final indicativo de pronóstico fetal deficiente), medición en serie del crecimiento fetal, y perfil y peso biofísico medidos (Soh & Nelson, 2010).

#### **e. Medición del volumen del líquido amniótico y niveles de anti-factor**

##### **Xa**

Para determinar el momento óptimo del parto y la necesidad de glucocorticoides prenatales para la maduración del pulmón fetal, es útil medir el volumen de líquido amniótico (Soh & Nelson, 2010).

Este parámetro debe realizarse en mujeres gestantes que tengan evidencia de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml / min) para determinar la dosis apropiada de anticoagulación (Soh & Nelson, 2010).

**g. B y D.**

Respuesta incorrecta porque todos los literales forman parte y son necesarios para una correcta vigilancia prenatal en una mujer embarazada con SAF.

**12) En base a las comorbilidades más frecuentes del embarazo en el Síndrome Antifosfolípido (SAF), enlistadas a continuación. Seleccione, ¿en cuál de ellas el tratamiento (heparina y/o aspirina) causa un impacto positivo?**

- a. Preeclampsia.
- b. Perdida del embarazo.
- c. Restricción de Crecimiento Intrauterino.
- d. Prematuridad.

**Respuesta (b).**

**b. Perdida del Embarazo**

Generalmente se recomiendan dosis bajas de aspirina más dosis completa de heparina en pacientes con pérdida fetal (después de 10 semanas de embarazo) durante el embarazo hasta 6 semanas después del parto; en ambas situaciones, hay un aumento significativo en las tasas de nacidos vivos desde tan bajo como el 4% antes del diagnóstico y tratamiento de SAF,

hasta el 85% después del tratamiento (De Jesús et al., 2014). Por lo tanto el tratamiento convencional del SAF durante la gestación tiene un impacto positivo sobre esta comorbilidad.

#### **a. Preeclampsia.**

El tratamiento recomendado para Preeclampsia en el SAF “es el mismo (baja dosis de aspirina más heparina) que para los pacientes con pérdida de embarazo, pero la alta prevalencia de preeclampsia en los pacientes con SAF a pesar del tratamiento, puede representar una vía diferente del trastorno hipertensivo no relacionado con el embarazo” (de Jesús et al., 2014, p 4); como resultado la “preeclampsia sigue siendo frecuente en pacientes con SAF que reciben dosis bajas de aspirina y heparina, resultando en una significativa morbilidad materna y fetal en estos embarazos” (de Jesús et al., 2014, p 4). En conclusión, el tratamiento convencional del SAF durante el embarazo no tiene impacto sobre esta comorbilidad.

#### **c. Restricción de Crecimiento Intrauterino.**

Una publicación que evaluaba la eficacia de la profilaxis con aspirina de dosis baja y heparina no fraccionada en la prevención de Restricción de crecimiento intrauterino en pacientes con SAF proporcionó resultados negativos; así pues se percibió que el 32% del grupo de estudio “tenían recién nacidos con bajo peso al nacer (por debajo del percentil 10) en comparación con el 2,5% del grupo control , y la media del peso al nacer en los recién nacidos fue también menor que la de los controles (2,798 vs. 3,124 gramos, respectivamente) (De Jesús et al., 2014). En base lo expuesto, se podría enunciar que el tratamiento de aspirina con heparina, tiene un impacto negativo en esta comorbilidad.

#### **d. Prematuridad.**

El parto prematuro es la complicación neonatal más frecuente del SAF durante el embarazo (20-25% de los pacientes; en un rango del 11-66% sobre la base de diferentes estudios), causado principalmente por intervención médica debido a la preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino (De Jesús et al., 2014). Dado que las frecuencias de preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino siguen siendo altas en las mujeres con SAF, es difícil determinar las estimaciones actuales de nacimientos prematuros en esos pacientes; por consiguiente no se recomienda el tratamiento específico para prevenir el parto prematuro, ya que es una consecuencia común de otras complicaciones obstétricas relacionadas con la SAF (De Jesús et al., 2014).

**13) Si la paciente en una futura gestación llegara a culminar su embarazo, ¿cuál es la opción de tratamiento más eficaz durante el puerperio?**

- a. Heparina de bajo peso molecular.
- b. Fármacos inmunosupresores.
- c. Corticosteroides.
- d. Plasmaféresis.

**Respuesta (a).**

#### **a. Heparina de bajo peso molecular.**

Teniendo en cuenta que durante las primeras 6 semanas del período postparto, las mujeres tienen un riesgo elevado de presentar tromboembolismo venoso, por ello a fin de minimizar el riesgo de tromboembolismo materno en mujeres con SAF obstétrico, se

recomienda continuar con la *Heparina de bajo peso molecular* durante 6-12 semanas del período postparto y en aquellos pacientes con antecedentes de trombosis, la administración de *Warfarina* se iniciará por vía oral, siendo ambos medicamentos seguros durante la lactancia (Saavedra et al., 2015). Es más después del parto esta profilaxis incluso se podría realizar de manera segura con *Cumarina* (Branch et al., 2011).

**b. Fármacos inmunosupresores. / c. Corticosteroides. / d.**

**Plasmaféresis.**

Todas estas opciones son incorrectas ya que datos limitados apoyan el uso de corticosteroides, fármacos inmunosupresores o plasmaféresis en el tratamiento de pacientes con Síndrome Antifosfolípido (SAF) con trombosis, inclusive algunas de estas terapias pueden tener efectos secundarios graves cuando se administran durante períodos prolongados, y los anticuerpos antifosfolípidos no siempre son suprimidas por estos agentes (Merashli, Noureldine, Uthman & Khamashta, 2015). Por eso el uso de estos fármacos probablemente esté justificado como terapia de rescate sólo en pacientes con episodios repetidos de trombosis a pesar de la adecuada terapia anticoagulante o en SAF catastrófico (Merashli et al., 2015).

**14) ¿Cuál de las siguientes enfermedades se podría presentar en la progenie de una paciente con Síndrome Antifosfolípido (SAF)?**

- a. Discapacidades del desarrollo neurológico.
- b. Trombosis.
- c. Prematuridad y/ó neonatos pequeños para la edad gestacional.
- d. Lupus eritematoso sistémico.



e. A y C.

f. B y D.

**Respuesta (e).**

**e. A y C.**

Un registro prospectivo multicéntrico publicado por el European Antiphospholipid Antibodies Forum expuso una alta tasa de prematuridad (<37 semanas, 16%) y de neonatos pequeños para la edad gestacional (17%) a pesar del tratamiento materno, también informó que la prevalencia de discapacidades del desarrollo neurológico era dos veces mayor que en la población general (1%) (D'Ippolito et al., 2014).

Se puede considerar como discapacidades del desarrollo neurológico en los niños de madres con SAF al autismo, trastorno de hiperactividad, trastornos alimentarios, retraso del lenguaje e hipotonía axial con retraso psicomotor (D'Ippolito et al., 2014) (Saavedra et al., 2015). Entre estas anormalidades se encontró que el Autismo era más prominente en los niños nacidos prematuramente y/o con peso inferior a 2000 gramos, debido a la alta tasa de prematuridad y de recién nacidos pequeños para la edad gestacional en el grupo de madres con SAF (D'Ippolito et al., 2014).

En adición se halló que la insuficiencia vascular placentaria (consecuencia de las alteraciones isquémicas en SAF), es uno de los mecanismos clave de las complicaciones obstétricas relacionadas con SAF y está frecuentemente ligada a la hipotrofia y prematuridad, por tanto podría constituir uno de los mecanismos que causan daño cerebral perinatal y participar en el aumento de la susceptibilidad a trastornos del neurodesarrollo (Mekinian et al., 2015). Por otra parte en un gran estudio se demostró que el “ser pequeño para la edad

gestacional (< 2500 gramos) está asociado con el riesgo de trastornos del espectro autista en la población general (Mekinian et al., 2015).

**a. B y D.**

En el estudio publicado por el *European Antiphospholipid Antibodies Forum* adicionalmente no se encontró ni trombosis ni lupus eritematoso sistémico en niños de mujeres con SAF (Saavedra et al., 2015). Es más la trombosis perinatal en niños de madres con SAF es un evento poco frecuente con pronóstico fatal (Saavedra et al., 2015).

**15) En el caso de que la paciente del caso clínico, solicitará a usted consejería de anticoncepción, ¿cuál de las siguientes opciones anticonceptivas sería la más segura?**

- a. Anticonceptivos orales de progestágenos (implantes subdérmicos, minipíldoras)
- b. Dispositivo intrauterino de cobre.
- c. Anticonceptivos orales combinados (píldoras, inyectables).
- d. A y/o B.

**d. A y/o B.**

Debido a que la paciente presenta riesgo de tromboembolismo por el síndrome antifosfolípido (SAF) y que además ella también tiene un antecedente de tromboembolismo, por consiguiente en ella es recomendado los anticonceptivos solamente de progestágeno y los no hormonales ya que no están asociados al aumento del riesgo para la tromboembolismo

venoso (Bastos, Nobre & Sales, 2011). Es más el dispositivo intrauterino de liberación de cobre es un método seguro para las mujeres con SAF (Saavedra et al., 2015).

**c. Anticonceptivos orales combinados.**

Todos los anticonceptivos orales combinados están asociados con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (Bastos et al., 2011). Por lo tanto no son seguros en pacientes con SAF como lo es nuestra paciente. Estos anticonceptivos hormonales generalmente consisten en la asociación entre un estrógeno (en general, etinilestradiol), y un progestágeno (Bastos et al., 2011). En estudios se ha observado que el etinilestradiol (EE), induce a significativas alteraciones en el sistema de coagulación, culminando con el aumento de la generación de la trombina (Bastos et al., 2011). Sobreviene también un aumento en los factores de coagulación (fibrinógeno, VII, VIII, IX, X, XII y XIII), y una reducción de los inhibidores naturales de la coagulación (proteína S y antitrombina), produciendo un ligero efecto procoagulante (Bastos et al., 2011). Esos efectos se observan con más claridad en las pruebas que evalúan globalmente la hemostasis, revelando una resistencia adquirida a la proteína C y un aumento en la generación de trombina (Bastos et al., 2011).

Adicionalmente los anticonceptivos orales combinados con los progestágenos de tercera generación (gestodeno, desogestrel), están asociados al desarrollo de la resistencia adquirida a la proteína C activada y más elevada, y a una tendencia de producir niveles más altos de factores de coagulación y de niveles más bajos de anticoagulantes naturales, cuando se les compara con los anticonceptivos orales combinados que contiene progestágeno de segunda generación (levonorgestrel) (Bastos et al., 2011).

## CONCLUSIONES

- El análisis y comprensión adecuada del caso clínico permite obtener una excelente capacidad para afianzar y consolidar el conocimiento necesario con el fin de diagnosticar las posibles etiologías de un aborto involuntario recurrente en mujeres en edad fértil.

- La determinación precisa de la información clínica permite encauzar una indagación clínica con respecto al aborto involuntario recurrente en mujeres que presentan anticuerpos antifosfolípidos y están asociados a una variedad de problemas médicos obstétricos como a nivel de órganos y sistemas. De esta manera se esclarece el manejo y tratamiento clínico adecuado que conduzca a la resolución del cuadro de salud de la paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bastos, M., Nobre, F. & Sales, C. (2011). Hormonal Contraception and Cardiovascular System. *Clinical Update*, 96(4), e81-e89. doi: 10.1590/S0066-782X2011005000022.
- Blackwell, W. (2010). *Obtetrics Problems. Protocols for High-Risk Pregnancies*. (372). Hoboken: Wiley-Blackwell. Recuperado de [http://www. ProQuest ebrary.com](http://www.ProQuestebrary.com).
- Branch, D. W., Holmgren & C. Goldberg, J. D. (2011). Antiphospholipid Syndrome. *The American College of Obstetricians and Gynecologists, Women's Health Care Physicians*, 118 (68), 192-199.
- Cash, J. C. & Glass, C. A. (Segunda Edición). (2014). *Family Practice Guidelines*. New York: Springer Publishing Company.
- Chaturvedi, S. & McCrae, K. R. (2014). Recent advances in the antiphospholipid antibody Syndrome. *Current Opinion Hematology*, 21(5), 371-379. doi: 10.1097/MOH.0000000000000067.
- Chetty, M. & Colin, D. W. (2014). Investigation and management of recurrent miscarriage. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 25(2), 31-36. doi: 10.1016/j.ogrm.2014.11.004.
- Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Hauth, J. C., Rouse, D. J & Spong, C. Y. (Vigemisotercera Edición). (2010). *Williams Obstetrics*. New York: The McGraw-Hill Companies.
- De Jesús, G. R., Rodrigues, G., De Jesús, N. R. & Levy, R. A. (2014). Pregnancy Morbidity in Antiphospholipid Syndrome: What Is the Impact of Treatment?. *Current Rheumatology Reports*, 16(2), 403(1-9). doi: 10.1007/s11926-013-0403-6.
- De Jong, P. G., Goddijn, M. & Middeldorp, S. (2013). Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Human Reproduction Update*, 19(6), 656–673. doi: 10.1093/humupd/dmt019.
- D'Ippolito, S., Meroni, P. L., Koike, T., Veglia, M., Scambia, G. & Di Simone, N. (2014). Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old defined disorder. *Autoimmunity Reviews*, 13(9), 901-908. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.004.
- Fang, Y., Kong, B., Yang, Q., Ma, D. & Qu, X. (2011). The p53-HDM2 gene–gene polymorphism interaction is associated with the development of missed abortion. *Human Reproduction*, 26(5), 1252–1258. doi: 10.1093/humrep/der017.
- Fang, Y., Yu, S., Ma, Y., Sun, P., Ma, D., Ji, C. & Kong, B. (2013). Association of Dll4/Notch and HIF-1 $\alpha$  -VEGF Signaling in the Angiogenesis of Missed Abortion. *PLoS ONE*, 8(8), 1-7. doi: 10.1371.

- Freire, W., Belmont, P., Rivas-Marino, G., Larrea, A. Ramirez-Luzuriaga, M., Silva-Jaramillo, K. Valdivia, C. (2015). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENASUT). *Salud Sexual y Reproductiva*.2(1),283.
- Galarza, C., Kourilovitch, M. R, Sánchez, A., Durán, M. C. & Asanza, E. (2013). Treating obstetric antiphospholipid syndrome. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 8(3), 407-414. doi: 10.2217/IJR.13.25.
- Hospital Gineco-Obstétrico Maternidad Isidro Ayora. (2014). Estadística Informe 2014. Partos Normales, Cesáreas y Abortos por Grupos de edad según Egresos. Recuperado de <http://www.hgoia.gob.ec/documentos/pdf/estadisticas/Informe2014/PARTOS%20CESAREAS%20Y%20ABORTOS%20POR%20GRUPOS%20DE%20EDAD%202014.pdf>
- Marchetti, T., Cohen, M. & De Moerlosse, P. (2013). Obstetrical Antiphospholipid Syndrome: From the Pathogenesis to the Clinical and Therapeutic Implications. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013 (159124), 1-9. doi: 10.1155/2013/159124.
- Mazzariol, F. S., Roberts, J., Oh, S. K., Ricci, Z., Koenigsberg, M. & Stein, M. W. (2015). Pearls and pitfalls in first-trimester obstetric sonography. *Clinical Imaging*, 39(2), 176–185. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.10.009.
- Mekinian, A., Costedoat, N., Masseur, A., Tincani, A., De Caroli, S., Alijotas-Reig, J., Ruffatti, A., Ambrozic, A., Botta, A., Le Guern, V., Fritsch-Stork, R, Nicaise, P., Carbonne, B., Carbillon, L & Fain, O. (2015). Obstetrical APS: Is there a place for hydroxychloroquine to improve the pregnancy outcome?. *Autoimmunity Reviews*, 14(1), 23-29. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.040.
- Merashli, M., Noureldine, M. H., Uthman, I & Khamashta, M. (2015). Antiphospholipid syndrome: an update. *European Journal of Clinical Investigation*, 45(6), 653-662. doi: 10.1111/eci.12449.
- Meroni, P. L., Chighizola, C. B., Rovelli, F. & Gerosa, M. (2014). Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Research & Therapy*, 16(2), 209. doi: 10.1186/ar4549.
- Saavedra, M. A., Barrera, A., Cabral, A. R., Jara, L. J., Arce-Salinas, C. A., Álvarez, J., Fraga, A., Orozco, J., Salazar, M., Cruz, C. V., Ortega, L. A., Vera, O. L, Mendoza, C., Sánchez, A., Cruz, P., Hernández, S. M., Portela, M., Pérez, M., Medina, G., Hernández, N., Velarde, M., Navarro, J. E., Portillo, V., Vargas, A., Goycochea, M. V., García, J. L., Barreira, E. & Amigo, M. C. (2015). Clinical Practice Guidelines for the Management of Pregnancy in Women With Autoimmune Rheumatic Diseases of the Mexican College of Rheumatology. Part II. *Reumatología Clínica*, 11(5), 305-315. doi: 10.1016/j.reumae.2015.03.002.
- Soh, M. C. & Nelson, C. (2010). Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 5(6), 741-761. doi: 10.1586/EOG.10.57.

Zhang, X., Li, J., Gu, Y., Zhao, Y., Wang, Z. & Jia, G. (2011). A pilot study on environmental and behavioral factors related to missed abortion. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 16(4), 273-278. doi: 10.1007/s12199-010-0196-4.