

TROMBOSIS VENOSA OBSTÉTRICA NO NEUROLÓGICA EN LUPUS
Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Bogotá D.C. Abril de 2013

**TROMBOSIS VENOSA OBSTÉTRICA NO NEUROLOGICA EN
LUPUS Y SINDROME ANTIFOSFOLÍPIDO**

ALEXANDRA MARISELLA CORAL ROSERO

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Asesores Temáticos

Iván Alberto Cogollo

Mario Rebolledo

Asesor Metodológico

Mariana Villaveces

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Facultad de Medicina

Bogotá D.C. Abril de 2013

AUTORA

ALEXANDRA MARISELLA CORAL ROSERO

Médico Cirujano Universidad del Cauca

Estudiante Especialización Ginecología y Obstetricia

Universidad del Rosario

e-mail: alexamarcoral@hotmail.com

Este trabajo, como toda mi vida, se la dedico a Dios que con su mano ha escrito cada capítulo de mi existencia, a mi madre que desde el cielo todos los días vela por mí, a mi padre que ha sido mi amigo, mi luz, mi sosiego....mi más grande apoyo y a mis pacientes quienes cada día me enseñan el maravilloso arte de ser Ginecóloga y Obstetra.

Agradecimientos

Mi agradecimiento eterno a mis tutores y docentes, grandes maestros, compañeros y amigos; a mi familia, pilar fundamental de mi desarrollo profesional y personal; a mis amigos, caminantes fieles en el sendero de la vida y a la universidad del Rosario por abrirme sus puertas para realizarme como profesional y como ser humano.

Tabla de contenido

	Pág.
1. Introducción	15
2. Planteamiento del problema y pregunta de investigación	17
3. Justificación	19
4. Marco Teórico	20
4.1 Fisiopatología de los eventos tromboembólicos en el embarazo y el puerperio	21
4.1.1 Fisiología de la hemostasia en el embarazo	21
4.1.2 Fisiología de la hemostasia en el puerperio	21
4.1.3 Tendencia tromboembólica en el embarazo y el puerperio	22
4.1.3.1 Epidemiología	23
4.1.3.2 Fisiopatología y factores de riesgo para eventos tromboembólicos en el embarazo y el puerperio	23
4.2 Lupus Eritematoso Sistémico	25
4.2.1 Etiología del LES	26
4.2.2 Criterios diagnósticos del LES	26
4.3 Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	27
4.3.1 Epidemiología	27
4.3.2 Clasificación del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	27
4.3.3 Patogenia	28
4.3.4 Tipos de anticuerpos antifosfolípidos	28
4.3.4.1 Anticoagulante lúpico	28
4.3.4.2 Anticuerpos anticardiopina	29
4.3.5 Criterios revisados de clasificación para el Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	29
4.4 Principales eventos tromboembólicos venosos no neurológicos en el embarazo y el puerperio: epidemiología y algoritmo diagnóstico	30

4.4.1	Eventos trombóticos en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	33
4.5	Profilaxis y tratamiento antitrombótico en la paciente obstétrica	33
4.5.1	Mujeres con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos obstétrico	37
4.5.2	Mujeres con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y trombosis con anticoagulación a largo plazo con warfarina	37
4.5.3	Mujeres con hallazgos casuales de anticuerpos antifosfolípidos altos sin diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípido	38
5	Objetivos	39
5.1.	General	39
5.2.	Específicos	39
6	Metodología	40
6.1.	Tipo y diseño de estudio	40
6.2.	Estrategia PICOT	41
6.2.1.	Tipo de participantes	41
6.2.2.	Tipo de exposición	41
6.3.	Población de referencia y muestreo	42
6.4.	Diagrama de protocolo	42
6.5	Fuentes de información	43
6.5.1	Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios	43
6.5.2	Bases de datos	44
6.5.3.	Identificación de los estudios	44
6.6	Criterios de elegibilidad	44
6.7.	Desenlaces medidos (variables)	45
6.8	Control de errores y evaluación de estudios incluidos	47
6.9.	Plan de análisis	47
6.10	Extracción de los datos	48
7	Consideraciones éticas	50

8 Aspectos administrativos	51
8.1 Cronograma	51
8.2 Presupuesto	52
8.3 Organigrama	53
9 Resultados	54
10 Conclusiones y recomendaciones	65
11 Discusión	66
12 Bibliografía	70
13 Anexos	74
13.1 Revisión sistemática de literatura para Lupus	75
13.2 Revisión sistemática de literatura para SAAF	80

Lista de tablas.

	Pág.
Tabla 1. <i>Factores de riesgo clínico para trombosis o embolismo en la paciente obstétrica.</i>	25
Tabla 2. <i>Criterios diagnósticos del lupus eritematoso sistémico .</i>	26
Tabla 3. <i>Complicaciones del síndrome de anticuerpos antifosfolípido durante el embarazo.</i>	30
Tabla 4. <i>Reseña de los fármacos y otras terapias usadas en el Síndrome de anticuerpos antifosfolípido.</i>	34
Tabla 5. <i>Recomendaciones de dosis profilácticas antenatales con HBPM.</i>	35
Tabla 6. <i>Recomendaciones para la profilaxis primaria.</i>	36
Tabla 7. <i>Recomendaciones para la profilaxis secundaria.</i>	36
Tabla 8. <i>Dosis inicial recomendada de HBPM para TEV y EP en el embarazo</i>	37
Tabla 9. <i>Resumen de los posibles escenarios clínicos, y sugerencia de las directrices de anticoagulación en el postparto.</i>	38
Tabla 10. <i>Estrategia PICOT.</i>	41
Tabla 11. <i>Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de la evidencia disponible.</i>	48
Tabla 12. <i>Cronograma.</i>	51
Tabla 13. <i>Presupuesto.</i>	52
Tabla 14. <i>Relación de artículos encontrados por bases de datos.</i>	56
Tabla 15. <i>Causas de exclusión de artículos posterior a análisis de articulo por título.</i>	57

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. <i>Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de TVP y EP.</i>	32
Figura 2. <i>Diagrama del protocolo.</i>	42
Figura 3. <i>Organigrama.</i>	53
Figura 4. <i>Principales resultados de la búsqueda de revisión sistemática de literatura.</i>	55
Figura 5. <i>Gráfico de heterogeneidad de los estudios para LES.</i>	59
Figura 6. <i>Resultados forest plot para LES.</i>	59
Figura 7. <i>Gráfico de heterogeneidad de los estudios para SAAF.</i>	62
Figura 8. <i>Resultados forest plot para SAAF.</i>	62

Lista de siglas

AAF	Anticuerpos antifosfolípidos
AAC	Anticuerpos anticardiolipina
AL	Anticoagulante lúpico
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
Anti-Sm	Anticuerpos anti-músculo liso
B ₂ GP ₁	Beta-2-glicoproteína 1
CID	Coagulación intravascular diseminada
CTPA	Angiografía pulmonar por tomografía
DRVVT	Tiempo de dilución del veneno de la víbora Russell
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa
EP	Embolismo pulmonar
ET	Eventos trombóticos
FIV	Fertilización in vitro
GPL	Anticuerpo tipo G de fosfolípidos
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HELLP	Hemolisis, elevación enzimas hepáticas, plaquetopenia
HNF	Heparina no fraccionada
HPT	Título de anticuerpos alto positivo
IC	Intervalo de confianza
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IMC	Índice de masa corporal
INR	Índice internacional de normalización
Células LE	Polimorfonucleares que fagocitaron restos nucleares alterados
Kg	Kilogramos
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LR	Test radio lupus
Mg	Miligramos

MPL	Anticuerpo tipo M de fosfolípidos
mSv	Milisievert
NS	No significativa
OR	Odds ratio
PAI ₁	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PC	Proteína C.
PGE	Prostaglandina
PGI	Prostaciclina
PRG	Perdida recurrente de la gestación
PS	Proteína S
PT	Titulo positivo de anticuerpos
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
RNM	Resonancia nuclear magnética
RVVT	Ensayo del veneno de la víbora de Rusell diluido
SAAF	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
SD	Desviación estándar
TAT	Complejos Trombina-Antitrombina
TC	Tomografía Computarizada
TTPA	Proteina de transferencia tocoferol alfa
TPT	Tiempo parcial de tromboplastina
TPTa	Tiempo parcial de tromboplastina activado
TPT-AAC	Tiempo parcial de tromboplastina especifico para anticuerpos anticardioplipina
TV	Trombosis venosa
TVP	Trombosis venosa profunda
U	Unidades
UGPL	Unidades GPL
UH	Heparina no fraccionada
μGy	Microgray
VDRL	Búsqueda de laboratorio de enfermedades venéreas
VS	Versus

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome Antifosfolípido son condiciones que asociadas al embarazo aumentan el riesgo de eventos tromboticos, hasta en un 40%.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de literatura para identificar la mejor evidencia relacionada con eventos tromboticos obstétricos no neurológicos en un periodo de 10 años; con lectura crítica de la totalidad de artículos encontrados.

Resultados: Se encontraron un total de 1340 artículos, de los cuales 7 y 14 artículos respectivamente para LES y SAAF cumplieron criterios para su selección. La evidencia fue en su mayoría nivel III. El LES muestra una tendencia como factor de riesgo para ETV (OR 8,05 IC95% 0,23 – 276), al igual que el SAAF pero con mayor peso estadístico (OR 23.9 IC95% 5,12- 111).

Discusión: No se encuentra evidencia en la literatura que caracterice integralmente los eventos tromboticos venosos en las pacientes obstétricas con SAAF y LES. Las gestantes con SAAF presentan mayor riesgo para eventos tromboticos que las pacientes con LES pese a ser mayor que en la población general. Esta tendencia se asoció con AAF altos positivos, triple positividad para AAF, ANA- positivo y LES asociado a SAAF, con resultados marcados durante el puerperio, e influencia en resultados obstétricos relacionada con variables inmunológicas (títulos AAF altos positivos y positividad para ACL, AL, B₂GP), edad y antecedentes tromboticos.

Conclusión: Existe mayor riesgo de presentar ETV en pacientes obstétricas con SAAF más que con LES, con una tendencia protrombotica significativa en el puerperio.

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome are conditions associated with pregnancy, increase the risk of thrombotic events, up to 40%.

Methods: We conducted a systematic literature review to identify the best evidence related to thrombotic events in a period of 10 years, with critical reading of all items found.

Results: There were a total of 1340 articles, of which 7 and 14 items respectively for SLE and SAAF met inclusion criteria. The evidence level of most articles were III. The SLE shows a risk trend for venous thrombotic events (OR 8.05 95% CI 0.23 to 276), same as the Antiphospholipid Syndrome as a risk factor (OR 9.23 95% CI 5.12 to 111).

Discussion: There is no evidence in the literature to fully characterize the thrombotic events in the AAFS and SLE obstetric patients. Pregnant women show a higher for thrombotic events than SLE patients despite being higher than in the general population, this trend was associated with high positive AAF, AAF triple positivity, ANA-positive. SLE AAFS are associated with marked tendency during the postpartum period, and its influence on obstetric outcomes related to immunological variables (AAF titles high positive and positive for ACL, AL, B2GP), age and history of thrombosis.

Conclusion: There is increased risk of venous thrombotic events in obstetric patients with SLE and AAFS but with a significant thrombotic tendency in the postpartum period.

1. Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica que se presenta con frecuencia en mujeres jóvenes, habitualmente no compromete la fecundidad, pero si se asocia a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad materno-perinatal. Existen evidencias contradictorias con relación a si el embarazo impone un mayor riesgo de reactivación o agravamiento del LES. Sin embargo, ya sea atribuible al embarazo o a una reactivación lúpica per se, el deterioro de la condición clínica es fácil de observar en pacientes embarazadas con LES, durante todo el embarazo y el puerperio ⁽¹⁾.

Por otro lado, la frecuencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) durante el embarazo es variable y depende de los antecedentes maternos entre ellos la presencia de LES (30-40%), que es uno de los mejores predictores de pérdidas fetales recurrentes y eventos trombóticos con una elevada mortalidad y morbilidad⁽¹⁾.

Estas dos patologías comúnmente se presentan juntas, alrededor del 40% de los pacientes con LES tienen anticuerpos antifosfolípidos (AAF), y al menos el 40% de ellos desarrollan eventos trombóticos. La muerte materna secundaria a estas exacerbaciones ha disminuido con el tiempo, llegando al 1%, en la última década. Sin embargo, el SAAF es considerado como una de los principales pronósticos adversos en las pacientes con LES.

Se sabe que el SAAF constituye una importante fuente de trombofilia adquirida, que afecta a la población joven económicamente activa y disminuye la sobrevivencia y la calidad de vida. La mayoría de los eventos trombóticos (65 - 70%) son venosos. Aproximadamente el 2% de todos los pacientes con trombosis venosa tendrá un resultado positivo para los AAF ⁽²⁾.

El riesgo de trombosis se incrementa significativamente durante el embarazo en pacientes con SAAF. En un estudio de cohorte grande, hasta 25% de eventos trombóticos en pacientes con SAAF ocurrieron durante el embarazo o el puerperio. Estos resultados fueron confirmados en los estudios prospectivos, e indican un riesgo de 12.5% de trombosis durante el embarazo o el puerperio en las mujeres con SAAF ⁽²⁾.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es la principal causa de la morbilidad y la mortalidad durante el embarazo y el puerperio poco frecuente en mujeres en edad fértil, y afecta a las mujeres embarazadas cinco veces más frecuentemente que las mujeres no embarazadas de edad similar.

2. Planteamiento de problema.

La probabilidad de que el SAAF contribuya a la patogénesis de la trombosis o a otras complicaciones durante el embarazo, varía entre los diferentes estudios clínicos.

Alrededor del 40% de los pacientes con LES presentan una asociación con SAAF, pero menos del 40% de ellos presentan eventos tromboembólicos. Sin embargo, el SAAF es considerado como una de los principales pronósticos adversos en las pacientes con LES⁽³⁾, y en el LES las exacerbaciones se incrementan en el puerperio hasta seis veces en comparación con la población general⁽¹⁾.

El embarazo y el puerperio son estados de hipercoagulabilidad y presentan mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), este riesgo se incrementa si se presentan asociados a parto instrumentado, cesárea o reposo. Dentro de los cambios fisiológicos de las mujeres embarazadas se encuentra un aumento en los valores de los factores de coagulación, un incremento de la resistencia a la proteína C activada, bajos niveles de proteína S, concentraciones elevadas de inhibidor del activador del plasminógeno e hiperprolactinemia, todos considerados factores trombogénicos que permanecen hasta el puerperio⁽⁴⁾.

Las mujeres embarazadas con AAF tienen un mayor riesgo de eventos trombóticos tanto venosos como arteriales. En un estudio cohorte de mujeres con AAF, el 24% de la incidencia de eventos trombóticos fueron durante el embarazo y el puerperio. Del mismo modo los anticuerpos antifosfolípidos pueden causar trombosis en lechos vasculares inusuales, lo que complica aún más el cuadro clínico. Un lecho vascular subóptimo y placentación pobre pueden contribuir a la reducción del suministro útero-placentario con restricción del crecimiento intrauterino resultante, desarrollo de la preeclampsia y síndrome de HELLP, factores que aumentan el riesgo de morbimortalidad en la gestante. Además la afectación renal puede estar relacionado con SAAF secundario con la deposición de complejos inmunes de LES, puede resultar en glomerulonefritis⁽⁵⁾.

Se sabe que la presencia de una trombofilia es un importante factor de riesgo accidente cerebrovascular durante el embarazo y el puerperio (incluyendo el SAAF), con un OR de 16,0 (IC 95%: 9,4-27,2)⁽⁵⁾. También, que en los últimos años, las tasas de embolia pulmonar han superado las tasas de infección, hemorragia postparto y preeclampsia-eclampsia para convertirse en la principal causa de mortalidad materna⁽⁵⁾.

Se ha encontrado que hay un subregistro en la verdadera incidencia de eventos tromboembólicos durante el puerperio, y puede llegar hasta ser entre tres a diez veces mayor que la reportada actualmente. La enfermedad tromboembólica venosa se ha reportado hasta dos a tres veces esta frecuencia durante el puerperio⁽⁵⁾.

Cuando el diagnóstico de la embolia se confirma y se ha iniciado una terapia eficaz, la recurrencia de la embolia es rara y la muerte es infrecuente - con la excepción de los pacientes que inicialmente se presentan con compromiso hemodinámico, entre los cuales la mortalidad tasa se aproxima a 20 a 30 %. La mayoría de las muertes prevenibles asociadas con la embolia pulmonar puede ser atribuidas a un diagnóstico inadecuado en lugar de a un fracaso de las terapias existentes. Si la trombosis venosa no se trata, 15-24% de estos pacientes desarrollan EP pacientes, y en el 66% de los ellos, la muerte, se producirá dentro de los 30 minutos del evento embólico⁽³⁾.

Esta tendencia con el consecuente incremento en la mortalidad de las pacientes por estas complicaciones y la predisposición que las mujeres en gestación y puerperio presentan, especialmente si cursan con SAAF y LES hace necesario consolidar la gran cantidad de evidencia sobre su manejo adecuado.

Pregunta de investigación.

Cuál es el impacto de la trombosis venosa no neurológica en pacientes con LES y SAAF, durante el embarazo y el puerperio?.

3. Justificación

Los eventos trombóticos durante el embarazo y el puerperio de las pacientes con SAAF y LES tienen una gran trascendencia en la salud materna. La importancia de su adecuado manejo dado su gran impacto social y económico afecta a toda la población en edad fértil y económicamente activa.

El manejo integral de estas patologías debe basarse en la prevención, la morbilidad y la mortalidad asociadas, teniendo en cuenta el impacto epidemiológico asociado a indicadores perinatales que evalúan directamente las condiciones y oportunidades de salud en el país. Las políticas de mejoramiento y nuevos planes de intervención en todos los niveles de atención materna podrían originarse, basados en la mejor evidencia científica disponible que permita establecer prioridades, objetivos, metas y estrategias en salud, en coherencia con indicadores epidemiológicos, políticas de salud nacionales, tratados y convenios internacionales suscritos por el país y políticas sociales transversales de otros sectores, que lleven a la toma de decisiones importantes en salud, partiendo de una evaluación objetiva que involucren desde los entes gubernamentales de control, pasando por las instituciones prestadoras de salud, hasta los especialistas dedicados a la práctica privada y a las mismas gestantes y sus familias.

De tal forma que el abordaje de los eventos trombóticos en el embarazo y el puerperio de las pacientes debe ser de calidad, con la participación de un grupo interdisciplinario que minimice los riesgos y optimice el bienestar y la salud materna.

La divulgación masiva de la evidencia encontrada permitirá realizar un enfoque terapéutico adecuado, oportuno e individualizado de cada paciente, evitando así intervenciones innecesarias, coadyuvando a limitar episodios de trombosis recurrentes y unificando, en la práctica clínica las pautas de manejo, control y seguimiento de estas pacientes como un punto de apoyo en la toma de decisiones, para permitir ofrecer una atención médica integral, homogénea, con calidad y eficiencia; además de impulsar la realización de una intervención integral, incluso desde el periodo preconcepcional, con el fin de aclarar todas las dudas que se presenten, optimizar su manejo en el postparto y prever posibles complicaciones.

4. Marco teórico

4.1 Fisiopatología de los eventos tromboticos venosos en el embarazo y el puerperio.

El embarazo es un estado procoagulante, y por tanto predispone a eventos embólicos con una frecuencia 5 veces mayor que en mujeres no embarazadas. Estos cambios en la coagulación se inician desde el momento de la concepción y se mantienen hasta 8 semanas después del parto ⁽³⁾.

4.1.1 Fisiología de la hemostasia en el embarazo.

Durante el embarazo normal la cascada de la coagulación se encuentra en un estado activado⁽⁶⁾. Son pruebas de esa activación el incremento de todos los factores de la coagulación (excepto el XI y XII), las cifras aumentadas de complejo de fibrinógeno con un aumento del 50 % en su concentración y un límite máximo de 600 mg/dl⁽⁶⁾. Los complejos solubles de fibrina y fibrinógeno de alto peso molecular circulan durante el embarazo normal y las concentraciones de dímero D aumentan con la edad gestacional ⁽⁶⁾.

Los cambios más importantes con las plaquetas son el volumen y ancho plaquetario, hay una hemodilución y se consumen más, además se presenta mayor producción de tromboxano A₂ que induce la agregación plaquetaria⁽⁶⁾. Los estudios del sistema fibrinolítico han dado resultados controvertidos, la mayor parte de las pruebas sugieren que la actividad fibrinolítica disminuye durante la gestación normal, lo que tal vez tiene relación con una mayor concentración de inhibidores del activador del plasminógeno. Conforme avanza el embarazo las concentraciones de proteína C no cambian, se desarrolla resistencia a la misma que se relaciona con un aumento de la proteína S y aumento del factor VII ⁽⁶⁾.

4.1.2. Fisiología de la hemostasia durante el puerperio.

El puerperio abarca aproximadamente un periodo de 6 semanas postparto cuando tienen a lugar cambios de la fisiología del sistema reproductor y del organismo en general de vuelta a la normalidad ⁽³⁾. Estos cambios se presentan en múltiples órganos y sistemas ⁽³⁾.

Ocurre una disminución en el recuento plaquetario inmediatamente después del alumbramiento, pero se vuelven a elevar en los siguientes días, acompañadas de un aumento en su adhesividad ⁽⁷⁾.

La concentración de fibrinógeno plasmático comienza a disminuir durante el trabajo de parto y llega a su rango mínimo durante el primer día postparto ⁽⁷⁾. Hacia el tercer o quinto día del puerperio las concentraciones de fibrinógeno llegan al estado gestacional. Esta elevación se mantiene hasta la segunda semana postparto y retorna a valores pre gestacionales durante los siguientes 7 a 10 días ⁽⁷⁾. Algo similar ocurre con el factor VII y el plasminógeno ⁽⁷⁾.

En cuanto a la actividad fibrinolítica del plasma materno, aumenta rápidamente después del parto ⁽⁷⁾, ya que la actividad del activador del plasminógeno aumenta, junto con una leve prolongación del tiempo de protrombina y los productos de degradación de la fibrina en las primeras horas postparto ⁽⁷⁾. Estos cambios revierten a los valores prestacionales después de 3 a 5 días postparto ⁽⁷⁾. Los cambios en la actividad fibrinolítica del plasma junto con el consumo de varios factores de la coagulación, sugiere un gran depósito de fibrina en el lecho placentario ⁽⁷⁾. Se consideran de gran importancia el aumento en la concentración de los factores de la coagulación durante el embarazo para proporcionar una reserva que compense su rápido consumo durante el parto y para promover la homeostasis posterior ⁽⁷⁾. La reanudación fibrinolítica posterior al parto puede ser un mecanismo protector para contrarrestar este riesgo ⁽⁷⁾.

4.1.3 Tendencia trombotica en el embarazo y el puerperio.

En las mujeres que están embarazadas y púerperas, el riesgo tanto de enfermedad tromboembólica venosa y arterial se incrementa, en comparación con las mujeres que no están embarazadas. La hipercoagulabilidad del embarazo probablemente ha evolucionado para proteger a las mujeres de la hemorragia en el momento de un aborto involuntario o el parto. Aproximadamente el 20% de estos eventos son arteriales y el 80% son venosos siendo el riesgo de ETV de 4 a 5 veces mayores que en la población general. ⁽⁸⁾

4.1.3.1 Epidemiología.

El embarazo y el posparto tienen un riesgo elevado de ETV, con una incidencia entre 0,61 y 1,72 por 1.000 partos en comparación con las mujeres no embarazadas, siendo las mujeres embarazadas y puérperas aproximadamente de 4 a 5 veces más susceptibles de desarrollar ETV⁽⁹⁾. En general, la trombosis venosa profunda es más comúnmente diagnosticada que el embolia pulmonar durante el embarazo. Cuando la TVP se presenta durante el embarazo, es más común en el miembro inferior izquierdo debido a la compresión de la vena íliaca izquierda por la arteria iliaca derecha⁽⁹⁾.

El embolismo pulmonar es más probable que se diagnostique en el posparto⁽⁹⁾. La repercusión de estos trastornos en los índices de mortalidad materna es sin duda relevante, si se tiene en cuenta que entre el 74 y el 81 % de las muertes maternas se deben a procesos trombóticos⁽¹⁰⁾. Por otra parte, en una revisión retrospectiva de 35.000 embarazadas, observaron que el 0,09 % de los casos presentaron TVP y EP durante la gestación⁽³⁾.

En Colombia las principales causas de mortalidad son los trastornos hipertensivos severos y sus complicaciones, como hemorragia intracerebral y eventos tromboembólicos súbitos con un rango de muerte del 21,8% por 1.000.000 madres (mayor que los trastornos hipertensivos 9,1% y la hemorragia 5,5%)⁽⁹⁾. Otras series informan que las complicaciones trombóticas ocurren en el 23 al 44 % en el posparto, relacionadas también con aquellas que tuvieron complicaciones intraparto y/o posparto como la hemorragia posparto severa que haya necesitado manejo quirúrgico o que tenga otros factores de riesgo como la obesidad, hemorragias del tercer trimestre o trastornos hipertensivos severos⁽⁴⁾.

4.1.3.2 Fisiopatología y factores de riesgo para eventos tromboembólicos en el embarazo y el puerperio.

La triada de Virchow describe tres elementos que contribuyen al desarrollo de la trombosis: inmovilización, traumatismo vascular e hipercoagulabilidad⁽⁹⁾. Estos elementos están todos los presentes durante el embarazo y el puerperio⁽⁹⁾. La velocidad del flujo venoso en miembros inferiores disminuye al avanzar la gestación, y es menor en el lado izquierdo⁽⁹⁾. Además, la distensión venosa se ha demostrado, que puede asociarse a daño endotelial y

cambios protrombóticos en el endotelio, Macklon y Greer encontraron que la velocidad de flujo venoso de las extremidades inferiores y el diámetro vascular retorna a su diámetro normal entre 4 y 42 días después del parto⁽¹¹⁾. Además de la compresión mecánica de las venas de la pelvis, el aumento de los niveles circulantes de estrógenos y locales de prostaciclina y el óxido nítrico aumentan la capacitancia venosa durante el embarazo⁽⁹⁾.

En general, la mayoría de los factores de coagulación aumentan, con cierta disminución de efectos anticoagulantes, y actividad fibrinolítica⁽⁹⁾. En cuanto a los factores específicos, los factores II, VII, VIII, IX, XII, y factor de Von Willebrand aumentan a lo largo del embarazo y los niveles de fibrinógeno aumentan a casi el doble que el de la no embarazada⁽⁹⁾.

Los cambios en factores anticoagulantes incluyen la disminución de los niveles y de la actividad de la proteína S libre⁽⁹⁾. Aunque los niveles de proteína C no se modifican, si hay un aumento de su resistencia, y el grado de resistencia depende de varios modificadores, incluyendo la presencia de la mutación del Factor V Leiden, la generación de trombina, y la presencia de AAF⁽⁹⁾. La actividad fibrinolítica disminuye, debido principalmente a la disminución del activador del plasminógeno tisular⁽⁹⁾. Otros marcadores incluyen el aumento de complejos trombina-antitrombina, fragmentos de protrombina 1 y 2, la generación del pico de trombina, y el aumento de los niveles de D-dímero⁽⁹⁾. Además existen factores de riesgo clínicos asociados a condiciones médicas y riesgos anteparto y postparto que se asocian a mayor riesgo trombótico

Tabla 1. Factores de riesgo clínico para trombosis o embolismo en la paciente obstétrica.

Condición	OR - IC 95%
CONDICIONES MEDICAS	
Hipertensión	1.8 (1.4 - 2.3)
Enfermedades cardiovasculares	7.1 (6.2 - 8.3)
Trombofilia	51.8 (38,7 - 69,2)
Historia de trombosis	24.8 (17.1 - 36.0)
Síndrome Antifosfolípido	15.8 (10.9 - 22.8)
Enfermedad de células falciformes	6.7 (4.4 - 10.1)
Lupus	8,7 (5,8 - 13.0)
Diabetes	2,0 (1,4 - 2.1)
Obesidad	4.4 (3.4 - 5.7)
RIESGO ANTEPARTO	
Índice de masa corporal (IMC)> 25	1.8 (01.03 - 02.04)
Inmovilización anteparto	7,7 (3,2 - 19,0)
IMC> 25 e inmovilización anteparto	62,3 (11,5 - 337,6)
Fumadoras (10-30 cigarrillos / día)	2.1 (1.3 - 3.4)
Embarazo gemelar espontaneo	2.6 (1.1 - 6.2)
Embarazo gemelar por reproducción asistida	6.6 (2.1 - 21.0)
POSTPARTO RIESGO	
Fumadores (10-30 cigarrillos / día)	3.4 (2.0 - 5.5)
Hemorragia (sin cirugía)	4.1 (2.3 - 7.3)
Hemorragia (con cirugía)	12.0 (3.9 - 36.9)
Infección (parto vaginal)	20.2 (6.4 - 63.5)
Infección (cesárea)	6.2 (2.4 - 16.2)
Cesárea programada	1.3 (0.7 - 2.2)
Cesárea de urgencias	2.7 (1.8 - 4.1)

Fuente: Sarah M. Davis, D. Ware Branch. Thromboprophylaxis in Pregnancy: Who and How?. *Obstetrics&GynecologyClinics of NorthAmerica*2010; (37): 335.

4.2 Lupus Eritematoso Sistémico.

El LES es una enfermedad autoinmune, crónica, multisistémica, de evolución variable, caracterizada por períodos de remisión y reactivación. Las características clínicas de ésta patología varían según los órganos afectados, y a su vez la diversidad clínica se caracteriza serológicamente por un amplio espectro de autoanticuerpos⁽¹²⁾.

El LES se presenta con frecuencia en mujeres jóvenes; habitualmente no compromete la fecundidad, pero sí se asocia a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal. Sólo una de cada dos pacientes con LES tiene un recién nacido a término y con peso adecuado para la edad gestacional. Las causas de resultado perinatal adverso son: aborto, muerte fetal,

prematurez y retardo de crecimiento intrauterino, síndrome hipertensivo, compromiso renal, antecedentes previos de óbito fetal o la presencia de AAF⁽¹²⁾.

4.2.1 Etiología del LES.

Respecto a la etiología de esta patología, se citan factores genéticos como la presencia de alelos nulos HLA DR 2,3 y 4; factores medioambientales como la exposición al sol, y fármacos. También hormonas, principalmente estrógenos han sido relacionados, lo que explicaría su alta prevalencia en mujeres⁽¹³⁾.

4.2.2 Criterios diagnósticos del LES.

El diagnóstico de LES se basa en la presencia de tres o cuatro criterios establecidos por la Asociación Americana de Reumatismo (de sus siglas en inglés *American Rheumatism Association*) ya sea en forma simultánea o que aparezcan en el curso del tiempo⁽¹³⁾.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del LES.

1. Exantema malar	
2. Lupus Discoide	
3. Fotosensibilidad	
4. Ulceras orales y nasofaríngeas	
5. Artritis no erosiva (2 o más articulaciones periféricas)	
6. Serositis (pleuritis o pericarditis)	
7. Proteinuria >0,5 gr/24 h o cilindros celulares	
8. Convulsiones o psicosis	Anemia hemolítica
9. Una de las siguientes:	-Leucopenia (<4000 uL)
	-Linfopenia (<1500 uL en 2 o más ocasiones)
	-Trombocitopenia (<100.000 uL)
10. Alteraciones inmunológicas:	-Células LE
	-AntiDNA nativo
	-Anti-Sm
	-VDRL falso positivo
11. Anticuerpos antinucleares	Producción de autoanticuerpos, el evento fisiopatológico central de la enfermedad.

Se ha señalado al respecto que la apoptosis celular jugaría un rol, al provocar respuesta inmune.

Fuente: Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years. Lancet 1993; 342 (8867): 341–44.

4.3 Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos.

El SAAF, es una enfermedad del sistema inmune en la cual existen anticuerpos con aparente especificidad por fosfolípidos con carga eléctrica negativa. El SAAF está caracterizado por trombosis recurrente arterial y/o venosa, pérdidas fetales o trombocitopenia, ante la presencia de anticuerpos anticardiolipina (AAC), anticoagulante lúpico (AL) u otro anticuerpo antifosfolípidos (AAF) cargado negativamente ⁽¹⁰⁾.

4.3.1 Epidemiología del SAAF

La incidencia de la enfermedad es mayor en mujeres que en varones (5/2), la prevalencia de la enfermedad depende de la población de estudio: de 2 a 12 % en la población en general, 40 a 50% en pacientes con LES, 10 a 20% en pacientes con antecedente de trombosis, 10 a 40% en mujeres con pérdida gestacional recurrente, 25 % en mujeres con preeclampsia y se considera que el 2% de la población obstétrica tiene SAAF ⁽¹⁰⁾.

Los estudios transversales de los donantes de sangre sanos han demostrado que el AL estaba presente en el 8% y AAC en casi el 10% de las cohortes. Sin embargo, la persistencia de estos anticuerpos es menos común (<2%) ⁽¹⁰⁾. En una población obstétrica general, la prevalencia de AL es un 0,3% y la prevalencia de AAC es 2,2-9,1%, que es similar a la observada entre los pacientes que no están embarazadas (5,6%) ⁽¹⁴⁾ y la presencia de SAAF se ha reportado en el 30 al 40 % en las pacientes con LES ⁽¹⁵⁾.

4.3.2 Clasificación del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos.

- Primario: Se presenta en el 50% de las pacientes obstétricas con SAAF. La mayoría no progresaran a un LES y pueden presentar períodos de remisión (clínica y de laboratorio) con escaso riesgo de manifestaciones trombóticas.
- Secundario: Se presenta en pacientes con LES u otras enfermedades del tejido conectivo (Esclerosis Sistémica o Artritis Reumatoidea, etc.).

4.3.3 Patogenia.

Existen 3 hipótesis para explicar la patogenia:

- Activación de células endoteliales: AAC y B₂-glicoproteína I, secreción de citoquinas y alteración del metabolismo de las PGI. Por un mecanismo desconocido⁽⁴⁾.
- Daño oxidativo del endotelio vascular: Anticuerpos anticardiolipina y su reacción con LDL oxidado (ateroesclerosis) produciría el daño endotelial (por LDL y Anticuerpos Anticardiolipina)⁽⁴⁾.
- Modulación de la coagulación: AAC y B₂ glicoproteína I (anticoagulante natural). (Protrombina, proteína C, anexina V, factor tisular)⁽⁴⁾.

Los mecanismos propuestos de SAAF-mediada por la trombosis se incluyen: inhibición de la producción de PGI endotelial celular⁽¹⁴⁾, efecto procoagulante de las plaquetas⁽¹⁴⁾, deterioro de la fibrinólisis, interferencia con la vía trombomodulina-P S-P C, inducción de la actividad procoagulante en las células endoteliales y/o monocitos, interrupción de la acción de la anexina V celular, expresión anormal de moléculas de adhesión en el citotrofoblasto⁽¹⁴⁾.

4.3.4 Tipos de anticuerpos antifosfolípidos.

Los AAF son anticuerpos que se dirigen contra el complejo fosfolípidos-proteínas, y puede causar la prolongación los tiempos de coagulación in vitro dependientes de fosfolípidos.⁽¹⁴⁾

Los dos AAF más caracterizadas son el AL y los anticuerpos anticardiolipina. Aproximadamente el 80% de los pacientes con anticuerpo lúpico tienen anticuerpos anticardiolipina, y 20% de los pacientes positivos para AAC tienen anticuerpo lúpico⁽²⁾.

4.3.4.1 Anticoagulante lúpico.

El AL está presente en muchas personas sin LES y se asocia con eventos trombóticos⁽²⁾. La presencia de anticuerpo lúpico se evalúa indirectamente, y para el diagnóstico de laboratorio se requieren una serie de pruebas paraclínicas. La primera prueba de laboratorio

para AL puede ser uno de varios ensayos de coagulación dependientes de fosfolípidos, tales como del tiempo de tromboplastina parcial activado, el tiempo de caolín de coagulación del plasma, y el tiempo de dilución del veneno de la víbora de Russell. Son anticuerpos dirigidos contra las proteínas del plasma (tales como β_2 -glicoproteína, la protrombina, o la anexina V) que se unen a los aniones tensoactivos o fosfolípidos de fase hexagonal ⁽²⁾. Independientemente de los ensayos utilizados, el AL no puede ser cuantificado y solamente se reporta como presente o ausente ⁽²⁾⁽⁷⁾.

4.3.4.2 *Anticuerpos anticardiolipina.*

Los AAC reaccionan con un complejo de fosfolípidos cargados negativamente, tales como la cardiolipina o fosfatidilserina, I β_2 -glicoproteína, la protrombina, o anexina V ⁽²⁾. Resultados de los exámenes se reportan como negativo, positivo bajo, positivo medio, o positivo alta ⁽²⁾. Los anticuerpos anticardiolipina positivos bajos (<20 unidades GPL o MPL) son de cuestionable importancia clínica y no deben ser considerados diagnóstico del SAAF ⁽²⁾. La relevancia de la resultados positivos para anticuerpos IgA anticardiolipina de cualquier nivel también es incierta ⁽²⁾. Los niveles bajos de IgG anticardiolipina y anticuerpos IgM anticardiolipina se encuentra a veces en individuos sanos y pueden ser resultado de una infección. En contraste, varios estudios han demostrado una correlación entre los títulos de cada vez mayores de AAC y trastornos relacionados con AAF ⁽²⁾. Así, sólo niveles de anticuerpos anticardiolipina IgG medios a altos (> 20 unidades GPL) o IgM (más de 20 unidades MPL) y AL se consideran suficientes criterios de laboratorio para el diagnóstico de SAAF ⁽²⁾. Resultados positivos de las pruebas de AAF pueden ser pasajera y debe ser confirmado en dos ocasiones al menos, con varias semanas de diferencia ⁽²⁾.

4.3.4 *Criterios revisados de clasificación (criterios de Sapporo) para el SAAF.*

La clasificación de SAAF tiene criterios clínicos y de laboratorio ⁽¹⁴⁾:

Criterios clínicos:

Se considera positivo uno o más episodios clínicos de trombosis ya sea arterial, venosa o de pequeños vasos. La trombosis debe ser confirmada. Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe presentar inflamación de la pared del vaso.

Durante el embarazo, la morbilidad puede variar así:

- Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal ≥ 10 semanas de la gestación.
- Uno o más partos prematuros de un feto morfológicamente normal < 34 semanas de gestación debido a:
 - Preeclampsia severa o eclampsia que se define de acuerdo a las definiciones estándar.
 - Características reconocidas de insuficiencia placentaria.
- Mas de tres abortos consecutivos sin explicación < 10 semanas de gestación, con la exclusión de factores maternos y paternos (alteraciones anatómicas, hormonales o cromosómicas).

Criterios de laboratorio.

La presencia de AAF en dos o más ocasiones por lo menos con 12 semanas de diferencia y no más de 5 años antes de que manifestaciones clínicas, así:

- Presencia de anticuerpo lúpico AL en el plasma.
- Título de AAC medios a altos (> 40 GPL o MPL, o percentil $> 99a$) de las isoformas IgG o IgM.
- Anticuerpos IgG o IgM en el plasma Anti- β_2 GP-I: β_2 -glicoproteína I; AAF⁽¹⁴⁾.

Tabla 3. *Complicaciones del síndrome de anticuerpos antifosfolípido durante el embarazo.*

Maternas. <ul style="list-style-type: none">• Trombosis – venosa, arterial o capilar.• Preeclampsia/eclampsia de inicio temprano.• Síndrome HELLP.
Fetales. <ul style="list-style-type: none">• Pérdida fetal recurrente.• Feto pequeño para la edad gestacional o RCIU.• Parto pretérmino.• Muerte fetal intrauterina.

Fuente: May Ching Soh, Catherine Nelson-Piercy. Antiphospholipid Syndrome in pregnancy. Expert Review. Obstetrics & Gynecology. 2010; 5(6): 745.

4.4 Principales eventos tromboembólicos venosos no neurológicos en el embarazo y el puerperio: epidemiología y algoritmo diagnóstico.

El EP y la TVP son componentes de una sola enfermedad ETV⁽¹⁵⁾. Aproximadamente 30% de los episodios aparentemente aislados de embolia pulmonar se asocian con TVP silente, y en pacientes que presentan síntomas de TVP, la frecuencia de embolia pulmonar silente oscila entre 40 a 50%⁽¹⁶⁾. Un meta-análisis mostró que dos tercios de los casos de TVP se produjeron en el período anterior al parto y se distribuyeron de forma relativamente equitativa entre los tres trimestres⁽¹⁶⁾. En contraste, entre el 43 a 60% de los episodios de embolia pulmonar parece que se producen en la puerperio⁽¹⁶⁾. El embolismo pulmonar es la principal causa de muerte materna en los países desarrollados mundo⁽¹⁶⁾. Las estimaciones actuales de las muertes por EP son 1,1 a 1,5 por 100.000 partos en los Estados Unidos y Europa. En el Reino Unido, la ETV causa un tercio de todas las muertes maternas⁽¹⁶⁾.

La sospecha clínica es fundamental para el diagnóstico de ETV⁽¹⁶⁾. Sin embargo, muchos de los signos y síntomas clásicos de TVP y EP, incluyendo el edema en miembros inferiores, taquicardia, taquipnea y disnea, puede estar asociada con un embarazo normal. Una ETV se confirma en menos de 10% de las mujeres embarazadas en quienes el diagnóstico es sospechoso, en comparación con aproximadamente el 25% de la no embarazada⁽¹⁶⁾.

El tratamiento con HBPM o heparina no fraccionada se recomienda hasta que el diagnóstico se descarta mediante pruebas objetivas, a menos que el tratamiento esté fuertemente contraindicado⁽¹⁶⁾.

La ecografía de compresión es un procedimiento no invasivo con una sensibilidad del 97% y especificidad del 94% para el diagnóstico de trombosis venosa proximal sintomática. Esta prueba está exenta de riesgos y es la prueba de elección en pacientes embarazadas con sospecha de ETV⁽¹⁶⁾. La ecografía de compresión es menos precisa para trombosis aislada de vena ilíaca⁽¹⁶⁾.

La resonancia nuclear magnética (RNM) muestra directamente la formación de trombos, no implica exposición a radiación y no es perjudicial para el feto, tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico trombosis de la vena ilíaca⁽¹⁶⁾.

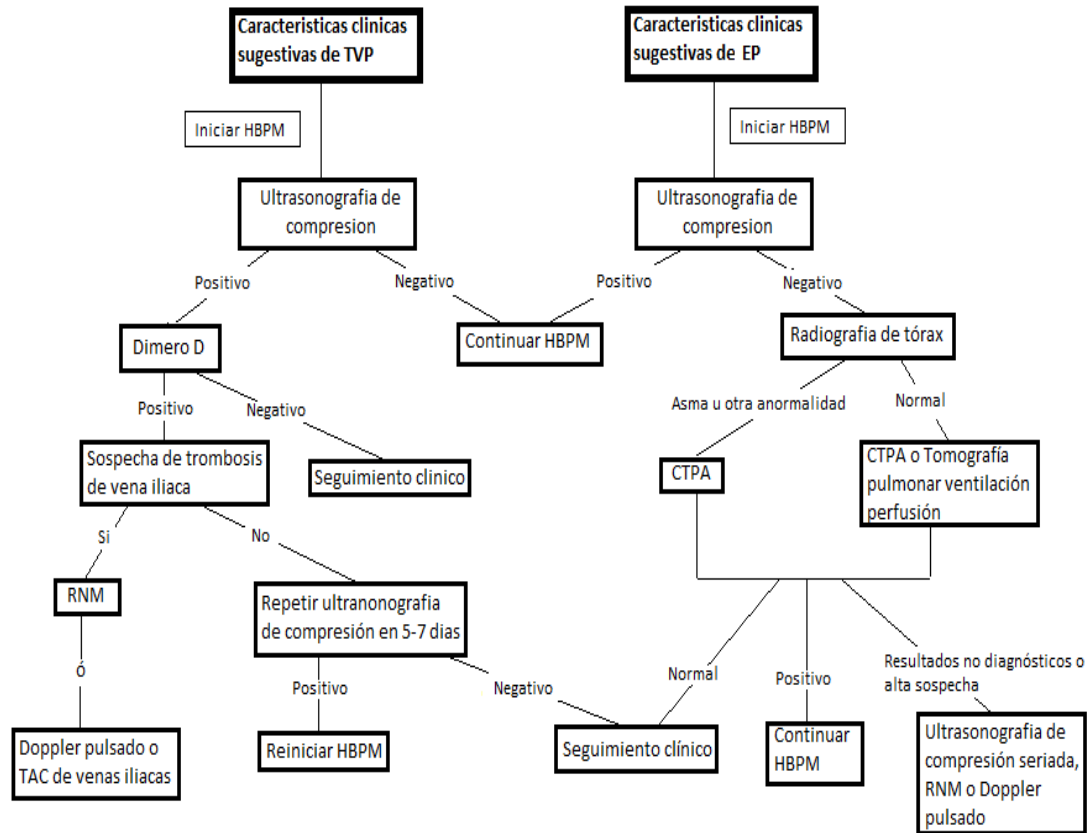
El estudio Doppler pulsado de la vena ilíaca y la tomografía computarizada (TC) puede ser útil para detectar trombosis de vena iliaca cuando la RNM no está

disponible. TC, a diferencia de la ecografía o de la RM, se asocia con exposición a radiación fetal⁽¹⁶⁾.

Los niveles de dímero D aumentan con la progresión de un embarazo normal⁽¹⁶⁾. Las recomendaciones actuales sugieren que una prueba del dímero D se debe utilizar en combinación con otras pruebas. Chan y colaboradores mostraron que una prueba negativa con un ensayo altamente específico en el primer y segundo trimestre tuvo un valor predictivo negativo del 100%, la sensibilidad del 100% y especificidad del 60 %. Sin embargo, un dímero D negativo no descarta un ETV, un resultado negativo puede ser útil si la ecografía de compresión es normal, mientras que un dímero-D positivo requiere pruebas adicionales⁽¹⁶⁾.

Los pacientes con sospecha de embolismo pulmonar y hallazgos normales en la ecografía de compresión requieren de diagnóstico por imagen adicional⁽¹⁶⁾. Las radiografías de tórax seriadas se deben tomar para orientar otras pruebas diagnósticas complementarias. También debe ser considerada la tomografía pulmonar de ventilación-perfusión o una angiografía pulmonar por tomografía (CTPA)⁽¹⁶⁾. La tomografía pulmonar ventilación-perfusión ofrece una mayor dosis de radiación fetal que CTPA (640 a 800 μ Gy vs 3 a 131 μ Gy). Sin embargo, la dosis de radiación administrada a las madres es mayor con CTPA que con gammagrafía (2,2 a 6,0 mSv vs mSv 1.4)⁽¹⁶⁾.

Figura 1: *Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de TVP y EP.*



Fuente: Paul EM, Lauren AP. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *TheNewEnglandJournalofMedicine* 2008; 359(19): 2025-33. Traducido por autora.

4.4.1 Eventos tromboembólicos en el SAAF.

Las complicaciones más comunes y graves asociados con el SAAF son la trombosis venosa y trombosis arterial, aunque la mayoría de los eventos trombóticos (65 - 70%) son de origen venoso ⁽²⁾. Aproximadamente 2% de todos los pacientes con trombosis venosa tendrá un resultado positivo para AAF ⁽²⁾. La trombosis puede ocurrir en casi cualquier vaso sanguíneo en el cuerpo, y las oclusiones en lugares poco usuales deben considerar el diagnóstico de SAAF. Se estima que entre 0,5% y el 2% de las personas asintomáticas en forma incidental que tienen AAF eventualmente desarrollan trombosis cada año ⁽²⁾. Hasta la mitad de los pacientes con SAAF que presentan trombosis tendrá al menos un episodio de embolia pulmonar ⁽²⁾.

El riesgo de trombosis se incrementa significativamente durante el embarazo en pacientes con SAAF. En un estudio de cohorte, hasta 25% de los eventos trombóticos en pacientes con SAAF ocurrió durante el embarazo y el puerperio. La trombosis arterial también se

asocia con AAF y puede ocurrir en sitios atípicos, como por ejemplo como la retina, las arterias subclavias, digital, o braquial. Del mismo modo, los eventos tromboembólicos venosos son más frecuente en las mujeres embarazadas con LES en comparación con la población general (5% de riesgo de trombosis en mujeres con LES en comparación con 0,025-0,10% en la población general⁽¹⁴⁾).

Los eventos trombóticos son mucho mayores con anticuerpo lúpico; en un meta-análisis, se demostró que el AL está mayormente asociado con pérdida fetal recurrente en comparación con cualquier otro AAF, además el AL está asociada con pérdida fetal recurrente tardía (OR: 7,79, IC 95%: 2,3 a 26,45) ⁽¹⁴⁾. El riesgo del posparto sigue siendo elevado, con mayor riesgo por día en la semana siguiente al evento trombótico. Estos factores deben tenerse en cuenta a la hora de decidir sobre la duración de la tromboprolifaxis en las mujeres con SAAF que no requieran anticoagulación a largo plazo ⁽¹⁴⁾.

4.5 Profilaxis y tratamiento antitrombótico en la paciente obstétrica.

Ante la importancia de la prevención de la ETV durante el embarazo y el puerperio, teniendo en cuenta su incidencia en los pacientes con SAAF y LES, y con el conocimiento que el tromboembolismo venosos representa una patología prevenible se deben mencionar las principales estrategias terapéuticas para u prevención y manejo inicial en la población obstétrica.

Tabla 4. *Reseña de los fármacos y otras terapias usadas en el SAAF.*

	Uso	Evidencia	Seguridad en el embarazo	Seguridad en la lactancia
Warfarina Debe ser interrumpida tan pronto como el embarazo se confirma.	Su uso no está recomendado en el embarazo a menos que el riesgo de trombosis sea excepcionalmente alto(eventos trombóticos cerebrales recurrentes).	Se puede utilizar después del parto, como profilaxis antitrombótica.	Teratogénico entre 6 y 12 semanas de gestación. Se recomienda se reemplace por HBP tras la confirmación del embarazo. Los efectos sobre el feto dependen de la dosis, dosis>5 mg diarios son asociados con un mayor riesgo.	No pasa la leche materna.
Heparina no fraccionada	Mujeres en manejo previo con Warfarina,	La mayoría de los	Seguros durante el embarazo, ya que no	No pasa la leche materna.

(UH)	trombosis durante el embarazo o trombosis arterial previa, inmovilidad prolongada y profilaxis antitrombótica. Puede ser usada como anticoagulación terapéutica en EP masivo, o si se necesita reversión rápida de la anticoagulación como periparto o durante los procedimientos quirúrgicos.	estudios que utilizan UH han sido sustituidos por estudios que utilizan HBPM.	atraviesa la placenta.	
HBPM Puede ser iniciada con la confirmación del embarazo.	Fármaco de elección para las mujeres con manejo establecido con warfarina, trombosis durante el embarazo o trombosis arterial previa, inmovilidad prolongada en el hospital, y profilaxis antitrombótica.	La evidencia de su papel en la prevención de pérdidas fetales en el primer trimestre es controvertida.	No atraviesa la placenta.	Tiene un alto peso molecular, por lo que se reduce el riesgo de excreción en la leche materna. Si se consume, se desnatura en el tracto gastrointestinal del recién nacido.

Fuente: May CS, Catherine NP. Antiphospholipid Syndrome in pregnancy. Expert Rev. Obstet. Gynecol 2010;5(6): 748. Modificado por autora.

Con la introducción de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), su vida media más larga, biodisponibilidad predecible, facilidad de su uso diario o dos veces al día, dosificación subcutánea y perfil favorable de efectos secundarios, se ha desplazado el uso de heparina. La dosis-respuesta más predecible de las HBPM ha mostrado la necesidad de realizar un seguimiento a los niveles TTPA o anti-factor Xa⁽¹⁴⁾. Las HBPM están asociadas con una menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina y de osteoporosis inducida por heparina en comparación con UH⁽¹⁴⁾.

La prevención de la trombosis es una meta importante de la terapia en pacientes con SAAF. Hay dos escenarios de intervención: los pacientes con SAAF que ya han tenido un episodio trombotico (profilaxis secundaria), y los pacientes con SAAF portadores de anticuerpos sin trombosis anterior, que pueden ser individuos asintomáticos, los pacientes con LES, o las mujeres con SAAF obstétrico (tromboprofilaxis primaria)⁽⁵⁾.

Con respecto a la profilaxis de la trombosis primaria, estudios retrospectivo sugieren que los pacientes con LES y SAAF se desarrollan trombosis en una tasa anual de alrededor de 3.4%. Entre el 3% y 7% de las mujeres con SAAF puramente obstétrica puede también tener trombosis posterior al año, a pesar de otras series han registrado incidencias anuales de menos de un 0,74% Sin embargo, el riesgo real en personas sanas asintomáticas portadores de AAF es probablemente bajo ⁽¹⁰⁾.

Tabla 5. *Recomendaciones de dosis profilácticas antenatales con HBPM.*

HBPM	Peso corporal			Muy alto riesgo
	<50 kg	50–90 kg	>90 kg	
Enoxaparina	20 mg día	40 mg	40 mg	0.5–1.0 mg/kg c/ 12 hr
Dalteparina	2500 U día	5000 U día	5000 U c/12 hr	50–100 U/kg c/12 hr
Tinzaparina	3500 U día	4500 U día	4500 U c/12 hr	4500 U c/12 hr

Fuente: Paul EM, Lauren AP. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. The New England Journal of Medicine 2008; 359(19): 2025-33. Traducido por autora.

Tabla 6. *Recomendaciones para la profilaxis primaria.*

Recomendaciones.	Nivel
Ante el embarazo (estado de hipercoagulabilidad) y presencia de AAF en mujeres asintomáticas, está indicado administrar aspirina en dosis de 75 a 150 mg/ día . No es necesario el uso de anticoagulantes, mientras no exista historia personal de trombo embolismo o pérdidas fetales.	1C
En mujeres embarazadas sin historia de TEV no se recomienda el uso rutinario de profilaxis farmacológica antitrombótica previa al parto. Sin embargo, es necesario realizar una evaluación individualizada de los factores de riesgo.	2C
En todas las mujeres embarazadas con trombofilia y sin TEV previo se sugiere vigilancia clínica estrecha durante el embarazo y después del parto.	2C

Observación estrecha (evaluación de signos y síntomas de trombosis en las visitas prenatales) en las mujeres con trombofilia sin historia de trombosis.	D
---	---

Fuente: Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *ArthritisRheum*2002; 46: 1019–27.

Tabla 7. *Recomendaciones para la profilaxis secundaria.*

Recomendación	Nivel
El tratamiento inicial del TEV en pacientes con SAAF primario, consiste en administrar HBPM o HU durante 5 días en forma conjunta con warfarina.	1A
En pacientes que inician la toma de warfarina, se recomienda administrar entre 5 y 10 mg., durante los primeros dos días. El ajuste de la siguiente dosis, será con base a la respuesta del INR.	1B
En pacientes que inician la toma de warfarina, se recomienda comenzar el monitoreo del INR posterior a las primeras dos o tres dosis del anticoagulante oral.	2C
En caso de que INR sea de 2.0 o mayor durante las primeras tres dosis, considerar reducir a la mitad e investigar causas que incrementen el efecto de warfarina.	D
Se recomienda en anticoagulación prolongada mantener INR entre 2.0 y 3.0 en paciente con un primer episodio de ETV.	A
Se recomienda anticoagulación prolongada y mantener un INR > 3 (rango 3.0-4.0) en el paciente con ETV y arterial recurrente.	A
Se recomienda mantener un INR de 2,5 en aquellos pacientes con SAAF que tienen TVP y EP.	A

Fuente: Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *ArthritisRheum*2002; 46: 1019–27.

Tabla 8. *Dosis inicial recomendada de HBPM para TEV y EP en el embarazo.*

HBPM	Peso corporal			
	<50 kg	50–69 kg	70–90 kg	>90 kg
Enoxaparina	40 mg c/12 hr	60 mg c/12 hr	80 mg c/12 hr	100 mg c/12 hr
Dalteparina	5000 U c/12	6000 U c/12	8000 U c/12	10,000 U c/12
Tinzaparina	hr175 U/kg una vez al día	hr175 U/kg una vez día	hr175 U/kg una vez día	hr175 U/kg una vez día

Fuente: Paul EM, Lauren AP. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *TheNewEnglandJournalofMedicine* 2008; 359(19): 2025-33. Traducido por autora.

4.5.1 *Mujeres con SAAF obstétrico (pérdidas recurrentes en embarazo precoz, sin TEV previo).*

El Colegio Real de Ginecólogos y Obstetras recomiendan el uso de tromboprofilaxis posparto durante 7 días en este grupo, aunque el riesgo absoluto de TEV en las mujeres con SAAF sin TEV anterior es bajo ⁽¹⁴⁾.

4.5.2 *Mujeres con SAAF y trombosis con anticoagulación a largo plazo con warfarina.*

La mayoría de las mujeres con trombosis recurrentes se deben mantener con anticoagulación a largo plazo ⁽¹⁴⁾:

- Cambiar inmediatamente a HBPM sobre la confirmación de un embarazo intrauterino (preferiblemente antes de la 6 semana de gestación) ⁽¹⁴⁾.
- La intensidad de la anticoagulación con HBPM en este grupo es también controvertido. Si la mujer es propensa a la TEV recurrente fuera el embarazo, se inicia dosis terapéutica de HBPM ⁽¹⁴⁾.
- Si la mujer no tiene antecedentes de TEV recurrente durante o fuera del embarazo, se usan dosis profilácticas altas de HBPM (50-75% terapéutica) ⁽¹⁴⁾.
- Si la mujer presenta dosis terapéuticas de HBPM, el nacimiento debe ser planeado. La HBPM debe suspenderse 24 horas antes nacimiento (y anestesia regional). Algunos centros sugieren cambiar a dosis profilácticas de HBPM el día antes del nacimiento ⁽¹⁴⁾.
- Después del parto, la HBPM a dosis profilácticas se puede iniciar después de 12 horas después de haberse retirado el catéter de anestesia espinal o epidural ⁽¹⁴⁾.
- La warfarina se puede iniciar después del parto con cubrimiento con HBPM hasta que el INR esté dentro del rango terapéutico. La warfarina se reinicia a menudo hasta 5-7 días postparto para reducir el riesgo de hemorragia cuando la HBPM y la warfarina se utilizan al mismo tiempo ⁽¹⁴⁾.
- Después del parto, la mujer necesitará al menos 6 semanas de profilaxis antitrombótica⁽¹²⁾. La necesidad de anticoagulación permanente también debe ser considerada según la presencia de factores de riesgo asociados ⁽¹⁴⁾.

4.5.3 *Mujeres con hallazgos casuales de AAF altos sin diagnóstico de SAAF*

La tromboprofilaxis posparto durante 1 semana se recomienda a menos que otros factores de riesgo están presentes (Por ejemplo, la inmovilidad prolongada, cesárea, índice de masa corporal > 40 kg/m², infección, y así sucesivamente) ⁽¹⁴⁾.

Tabla 9. Resumen de los posibles escenarios clínicos, y sugerencia de las directrices de anticoagulación en el postparto.

Escenario clínico.	Necesidad de trombo profilaxis / anticoagulación postparto.
Mujeres con SAAF, pero sin características clínicas del AAF.	Sí - tromboprofilaxis por 1 semana, a menos que otros factores de riesgo estén presentes.
Mujeres con pérdidas tempranas recurrentes del embarazo, pero sin ETV (SAAF obstétrico).	Sí - tromboprofilaxis por 1 semana, a menos que otros factores de riesgo estén presentes.
Mujeres con resultados obstétricos adversos (pérdidas de embarazo, preeclampsia de inicio temprano, síndrome HELLP, RCIU en embarazo anterior, parto prematuro < 34 semanas) pero no TEV (SAAF obstétrico).	Sí - tromboprofilaxis por 1 semana, a menos que otros factores de riesgo estén presentes.
Mujeres con SAAF trombótico y anticoagulación con warfarina a largo plazo	Sí. Cambiar a warfarina después del parto.
Mujeres con SAAF que están experimentando trombosis recurrente en el embarazo, a pesar de alta dosis profiláctica HBPM.	Sí. Warfarina debe ser reiniciada.
Mujeres con SAAF trombótico, pero sin anticoagulación antes del embarazo.	La necesidad de anticoagulación ser revisada y la anticoagulación a largo plazo después del parto debe considerarse.
Mujeres con AAF y RCIU, pero sin criterios que cumplan con diagnóstico de SAAF.	Sí - tromboprofilaxis por 1 semana, a menos que otros factores de riesgo estén presentes
Las mujeres con SAAF y FIV.	Sí- tromboprofilaxis por 1 semana, a menos que otros factores de riesgo estén presentes.

Fuente: May CS, Catherine NP. Antiphospholipid Syndrome in pregnancy. Expert Rev. Obstet. Gynecol 2010; 5(6): 753. Modificado por autora.

5. Objetivos.

General:

Evaluar la evidencia científica relacionada con los eventos tromboticos venosos no neurológicos, en pacientes con LES y SAAF durante el embarazo y el puerperio, mediante una revisión sistemática de literatura.

Específicos:

- Encontrar la mejor evidencia en la literatura relacionada con los eventos tromboticosvenosos no neurológicos durante el embarazo y el puerperio de las pacientes con LES Y SAAF.
- Evaluar la literatura disponible hasta la fecha sobre los eventos tromboembólicos venosos no neurológicos en el embarazo y el puerperio.
- Analizar los resultados derivados de los artículos encontrados en la literatura.

6. Metodología.

6.1 Tipo y diseño general del estudio.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura por medio de una búsqueda minuciosa centrada en artículos de tipo analítico y experimental en diferentes bases de datos con el fin de evaluar la mejor evidencia científica existente sobre los eventos trombóticos venosos (pulmonar o periférico) no neurológicos durante el embarazo y el puerperio en pacientes con LES y SAAF.

Se realizó una selección de estudios reportados en las bases de datos MEDLINE, COCHRANE, EMBASE, LILACS, además de una búsqueda complementaria con Google académico para la identificación de literatura gris, entre diciembre de 2002 a diciembre de 2012 en idioma español e inglés. Los descriptores o terminos MesH fueron: ("antiphospholipid syndrome"[MeSH Terms] AND ("thrombosis"[MeSH Terms] AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR("postpartum period"[MeSH Terms] para la primerabúsqueda y (((systemic[All Fields] AND ("lupus"[All Fields] OR "systemic lupus"[All Fields] OR "lupus"[All Fields])) AND ("thrombosis"[MeSH Terms] AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR("postpartum period"[MeSH Terms] para la segundabúsqueda. Posteriormente se realizó un análisis exhaustivo de los datos recolectados.

Los artículos producto de la búsqueda de la literatura fueron clasificados según la evidencia (*Ver tabla 11*) para luego realizar el análisis correspondiente de los datos obtenidos. Para aquellos desenlaces que cumplieron los supuestos de homogeneidad se realizó análisis de la población tipo meta-análisis.

Se extrajeron, de forma protocolizada, los siguientes datos: tipo de publicación, país, diseño, características de las pacientes, criterios de inclusión y exclusión, grupos de comparación, evaluación de los factores de riesgo, tiempo de seguimiento y evaluación, cumplimiento y pérdidas, análisis estadístico y resultados.

6.2 Estrategia PICOT.

Tabla 10. Estrategia PICOT.

P	I	C	O	T
Mujeres gestantes con LES y SAAF.	Eventos tromboembólicos venosos no neurológicos.	Pacientes con LES y SAAF sin eventos tromboembólicos.	Manejo, complicaciones, pronóstico de los eventos trombóticos venosos no neurológicos en embarazo y puerperio.	Observacionales analíticos y experimentales.

Fuente: Autora 2011.

6.2.1 Tipo de participantes.

Pacientes gestantes con edad gestacional mayor a 20 semanas y hasta 6 semanas postparto con diagnóstico previo o durante la gestación con SAAF y LES. Según los resultados se podrá hacerse análisis estratificado según características relevantes en la población en las que se puedan encontrar efectos diferenciales de la asociación. No hubo restricción en cuanto a raza, nacionalidad o paridad.

6.2.2 Tipo de exposición.

Tromboembolismo venoso: proceso caracterizado por la formación de un coagulo en el interior de las venas (trombosis) junto a la posible consecuencia del desprendimiento, desplazamiento y fijación en el pulmón de la totalidad o de un fragmento del coágulo (embolia)⁽¹⁷⁾. Hace referencia a dos patologías principales: TVP y EP⁽¹⁷⁾.

- Trombosis venosa profunda: Enfermedad de etiología multifactorial caracterizada por la obstrucción venosa por un trombo y cuya expresión más grave es la embolia pulmonar. Generalmente ocurre en las venas localizadas por debajo de las aponeurosis en las extremidades o en las venas viscerales y puede ser distal (ocurre por debajo de la vena poplítea, el riesgo de TEP es bajo) y proximal (localizada por arriba de la vena poplítea y el riesgo de embolia pulmonar es mayor)⁽¹⁷⁾.

- Embolismo pulmonar: El tromboembolismo pulmonar es la oclusión de una o más arterias o arteriolas pulmonares por trombos formados en la circulación venosa o en las cavidades derechas del corazón y que migran al pulmón⁽¹⁷⁾.

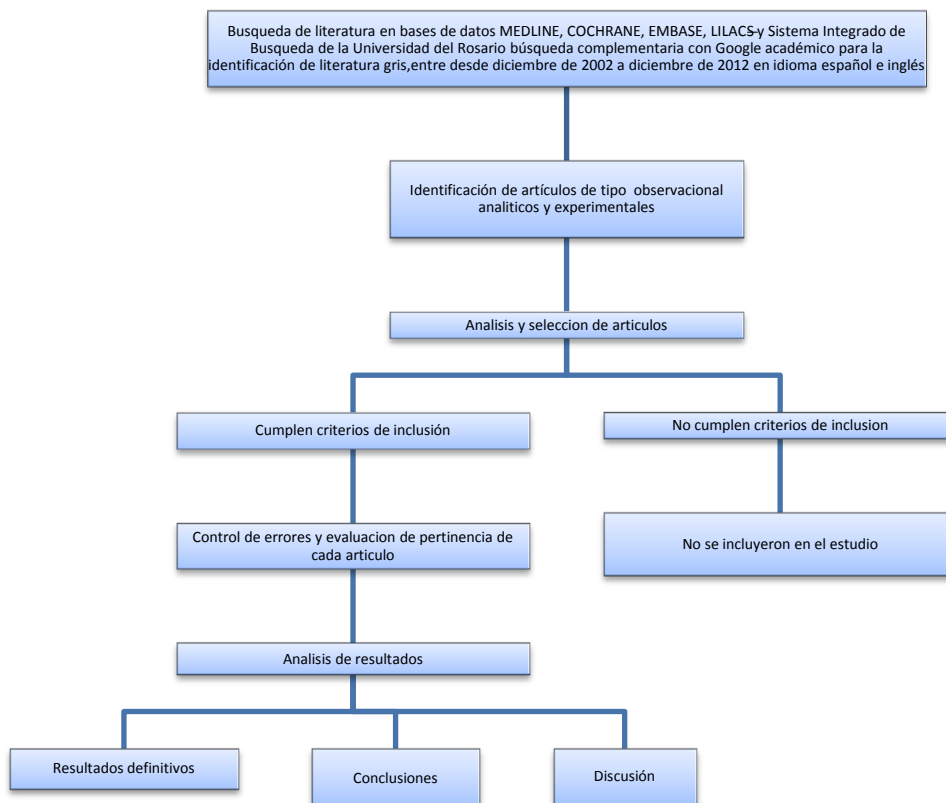
6.3 Población de referencia y muestreo.

Se realizó una selección de estudios con base a los criterios de inclusión pues al tratarse de una revisión sistemática de la literatura, la definición formal de una muestra no aplica para la realización de este trabajo.

Población blanco.

Todos los estudios reportados en las bases de datos MEDLINE, COCHRANE, EMBASE, LILACS y Sistema integrado de búsqueda de la Universidad del Rosario entre diciembre 2002 y diciembre 2012 que trataron sobre eventos trombóticos venosos no neurológicos en el embarazo y el puerperio de pacientes con LES y SAAF, en idioma español, portugués e inglés.

6.4 Diagrama del protocolo.



6.5 Fuentes de información.

Se analizaron fuentes de información sistematizadas de la Universidad del Rosario que evidenciaron bibliografía científica con el nivel de evidencia adecuado y q abarquen el mayor número de artículos publicados en la literatura científica relacionados con el tema desarrollado y que fuesen significativo para lograr los objetivos planteados en el estudio.

6.5.1 Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios.

Para identificar estudios de investigación para esta revisión de literatura, se elaboraron estrategias de búsqueda detalladas en las bases de datos MEDLINE con los siguientes descriptores o términos MESH:

```
("antiphospholipid syndrome"[MeSH Terms] OR ("antiphospholipid"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "antiphospholipid syndrome"[All Fields]) AND ("thrombosis"[MeSH Terms] OR "thrombosis"[All Fields] OR "thrombotic"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) OR ("postpartum period"[MeSH Terms] OR ("postpartum"[All Fields] AND "period"[All Fields]) OR "postpartum period"[All Fields] OR "puerperium"[All Fields]).
```

```
((("systemic"[All Fields] AND ("lupus"[All Fields] OR "systemic lupus"[All Fields] OR "lupus"[All Fields])) AND thrombotic[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])) OR ("postpartum period"[MeSH Terms] OR ("postpartum"[All Fields] AND "period"[All Fields]) OR "postpartum period"[All Fields] OR "puerperium"[All Fields]).
```

Para COCHRANE, EMBASE, LILACS se realizaron adaptaciones de esta misma estrategia. Se realizaron búsquedas mensuales en MEDLINE para la identificación de artículos recientes. También se hizo una búsqueda complementaria con Google académico para la identificación de literatura gris.

6.5.2 Bases de datos.

Se revisaron las siguientes bases de datos:

- LILACS.
- MEDLINE a través de PUBMED.
- EMBASE.
- COCHRANE The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Metabuscadores.

- Metabuscador de la Universidad del Rosario.
- Tripdatabase.gov.

Las bases de datos se revisaron a través de la biblioteca virtual de la Universidad El Rosario desde las sedes de esta universidad o por medio de acceso remoto con licencia académica de la Universidad.

6.5.3 Identificación de los estudios.

Después de emplear la estrategia de búsqueda descrita anteriormente y teniendo en cuenta los criterios de inclusión se incluyeron estudios observacionales analíticos y experimentales. La identificación de los estudios que cumplieron con los criterios de selección se revisó de forma independiente por dos revisores. La selección inicial de los artículos fue a partir del título, posteriormente de los seleccionados se realizó la revisión de los resúmenes y a partir de éstos, los textos completos, esta revisión de los artículos fue realizada por el autor del trabajo de investigación y su tutor temático.

6.6 Criterios de elegibilidad.

Criterios de inclusión.

- Estudios originales: observacionales analíticos que reportaron estimadores de asociación.
- Estudios que mostraron relación entre la exposición y los desenlaces a evaluar con resultados estadísticamente significativos.

- Estudios relacionados con manejo de eventos trombóticos en el puerperio de gestaciones a término (mayor a 37 semanas de gestación) con vía de parto por cesárea o vaginal.

Criterios de exclusión.

- Estudios en idiomas diferentes al inglés, español o portugués.
- Ensayos científicos, cartas al editor o cualquier formato que no correspondieron a un estudio original.
- Estudio que solamente evaluaron el efecto de las posibles complicaciones relacionadas con el SAAF y no antecedentes de complicaciones del mismo en gestaciones previas.
- Revisiones narrativas.
- Estudios relacionados con procedimientos de reproducción asistida.
- Estudios cuya población presente eventos trombóticos neurológicos o arteriales.
- Estudios en los que se excluya o no se haga referencia a población obstétrica o a estado inmunológico relacionado con LES o SAAF.
- Estudios que evalúen eventos trombóticos venosos en pacientes con LES o SAAF pero que no incluyan o descarten población obstétrica.
- Estudio que evalúe ETV en población obstétrica pero que descarte pacientes con LES o SAAF.
- Estudios que no evaluaron secuelas a corto y largo plazo.
- Estudios relacionados con eventos trombóticos de causas no inmunes asociadas con población obstétrica con LES o SAAF.
- Estudios cuya población objeto sean gestantes con embarazos múltiples.

6.7 Desenlaces medibles (variables).

- Lupus Eritematoso sistémico: El LES es una enfermedad autoinmune multiorgánica con numerosas manifestaciones inmunológicas y clínicas. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos hacia a los antígenos nucleares ⁽¹²⁾.

El diagnóstico de LES requiere una historia completa, examen físico completo y pruebas de laboratorio, incluyendo hemograma, un perfil bioquímico y análisis de orina con proteinuria, así como análisis de sangre para anti ANA, anti-doble cadena (DS)-DNA, anti-Ro, anti-La (SSB), anti ribonucleoproteína (RNP), anti-Sm y anticuerpos antifosfolípidos⁽¹²⁾. El Colegio Americano de Reumatología ha establecido criterios clínicos y paraclínicos, pudiéndose clasificar al paciente como con LES si 4 o más de 11 los criterios son documentados (especificidad y sensibilidad son 95% y 75%, respectivamente)⁽¹²⁾.

- Puerperio: El puerperio es el periodo de tiempo que transcurre desde el parto hasta que los órganos reproductores de la mujer recuperan su estado de normalidad tras los cambios fisiológicos producidos durante el embarazo, finaliza tras la aparición de la primera menstruación⁽³⁾.

Abarca, aproximadamente, un periodo de 6 semanas caracterizado no sólo por cambios físicos, sino también psicológicos y familiares. Estos cambios suponen para la mujer un proceso de adaptación a la involución de todas las modificaciones anatómico-fisiológicas, del sistema reproductor y de los sistemas corporales más implicados en el embarazo y en el parto, así como la instauración de la lactancia materna⁽³⁾.

El puerperio se divide en tres etapas, diferenciadas entre sí por los acontecimientos fisiológicos y psicológicos que albergan, los riesgos de salud que pueden aparecer, así como los cuidados de salud determinados que requiere cada fase. Estas son⁽³⁾:

- Primera fase o puerperio inmediato: abarca las primeras 24 horas postparto.
- Segunda fase o puerperio precoz: se sitúa entre el segundo y el décimo día.
- Tercera fase o puerperio tardío: comprende el periodo de tiempo que va desde el décimo día hasta los 45 días.

- Tromboembolismo venoso: Proceso caracterizado por la formación de un coágulo en el interior de las venas (trombosis) junto a la posible consecuencia del desprendimiento, desplazamiento y fijación en el pulmón de la totalidad o de un fragmento del coágulo (embolia)⁽¹⁷⁾. Hace referencia a dos patologías principales: TVP y EP⁽¹⁷⁾.
- Trombosis venosa profunda: Enfermedad de etiología multifactorial caracterizada por la obstrucción venosa por un trombo y cuya expresión más grave es la embolia pulmonar. Generalmente ocurre en las venas localizadas por debajo de las aponeurosis en las

extremidades o en las venas viscerales y puede ser distal (ocurre por debajo de la vena poplítea, el riesgo de TEP es bajo) y proximal (localizada por arriba de la vena poplítea y el riesgo de embolia pulmonar es mayor)⁽¹⁷⁾.

- Embolismo pulmonar: El tromboembolismo pulmonar es la oclusión de una o más arterias o arteriolas pulmonares por trombos formados en la circulación venosa o en las cavidades derechas del corazón y que migran al pulmón⁽¹⁷⁾.
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: El SAAF, es una enfermedad del sistema inmune en la cual existen anticuerpos con aparente especificidad por fosfolípidos con carga eléctrica negativa. El SAAF está caracterizado por trombosis recurrente arterial y/o venosa, pérdidas fetales o trombocitopenia, ante la presencia de ACA, AL u otro anticuerpo AAF cargado negativamente⁽¹⁰⁾.
- Edad gestacional en el momento del evento trombótico: Edad gestacional expresada en semanas desde la fecha de última regla o calculado por ecografía temprana hasta el diagnóstico clínico o paraclínico del ETV.

6.8 Control de errores y sesgos.

La calidad de los estudios observacionales analíticos finalmente incluidos fue evaluada por el autor del trabajo y otro revisor de forma independiente durante dos periodos de acuerdo a los siguientes criterios: el modelo planteado para la investigación, su estructura, el cegamiento y la integridad del seguimiento (cuando aplica). Se clasificaron según la evidencia y posteriormente se incluyeron en tablas de evidencia.

Con el fin de disminuir el sesgo de investigador en el cual se incluyen únicamente los estudios con resultados positivos, todos los artículos fueron evaluados por dos investigadores, y las discrepancias se resolvieron por consenso. Además la búsqueda exhaustiva en las diferentes bases de datos utilizando términos MesH, y la búsqueda manual permitió disminuir el sesgo de publicación. Para el componente meta-analítico, se realizó la prueba de heterogeneidad para los estudios con su respectivo análisis.

6.9 Plan de análisis

Inicialmente se realizó una búsqueda de la literatura en bases de datos MEDLINE, COCHRANE, EMBASE, LILACS, y una búsqueda complementaria con Google

académico para la identificación de literatura gris en el periodo comprendió desde diciembre de 2002 a diciembre de 2012 en idioma español, inglés y portugués. En ellos se evaluó la evidencia científica existente sobre el manejo de los eventos trombóticos no neurológicos en el puerperio de pacientes con LES y SAAF, y se clasificaron según la escala de la US Agency for Health Care Research and Quality.

Estos artículos fueron clasificados en tablas de evidencia para posteriormente, llevar a cabo una prueba estadística formal de heterogeneidad, por medio del estadístico I^2 con el programa estadístico EPIDAT versión 3.1.

Para los artículos que presentaron resultados estadísticamente significativos se calculó la razón de riesgo conjunto, por análisis secundario tipo meta-análisis.

Tabla 11. Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible.

Ia	La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria.
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria.
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin asignación aleatoria.
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio cuasi experimental, bien diseñado.
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles.
IV	La evidencia científica procede de documentos y opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.

Tomado de: US Public Health Agency Oxford University, 1995.

6.9. Extracción de los datos.

Una vez llevada a cabo la extracción de datos y lectura de la totalidad de los artículos escogidos, se extrajeron los datos sobre los siguientes ítems:

1. Diseño del estudio.
2. Revista y año de publicación.
3. Nombre del artículo.
3. Tipo de desenlace relacionado con el estudio.
4. Inclusión de los participantes:
 - a. Paridad, vía de parto.

- b. Diagnósticos.
 - c. Número de pacientes que entraron en el estudio.
 - d. Número de pacientes evaluables (para cada resultado)
5. Medición de los desenlaces:
- a. Tasas de incidencia o prevalencia.
 - b. Estimador de asociación con su IC de 95%.

Cuando faltaron datos en un estudio publicado, se aclaró la observación en la tabla de resultados.

7 Consideraciones éticas.

En la presente investigación no se llevó a cabo ninguna intervención, se realizó una recolección de la información basada en registros de estudios publicados y no publicados por lo cual se considera como investigación sin riesgo, según la Resolución 8430 de 1993. Con base en las pautas para la investigación establecidas por el código de Helsinki se propuso un proceso investigativo basado en principios que garantizaron una investigación que protegió la vida, la intimidad y la dignidad del ser humano, un proceso transparente donde se mantuvo la exactitud de los datos y resultados obtenidos y se publicaron tanto los resultados negativos como los positivos.

Se siguieron además las directrices de la Resolución 8430 de octubre de 1993 por la cual se dictan las normas técnicas, científicas y administrativas para la investigación en salud y se tuvieron en cuenta conceptos como los emitidos en la Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial que vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica que afirma: “El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar su condición mental y física” todos estos principios basados en el principio de beneficencia y no maleficencia de la ética médica.

8 Aspectos administrativos.

8.1 Cronograma.

Tabla 12. Cronograma.

	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Desarrollo problema de investigación.												
Objetivos.												
Marco teórico y búsqueda de bibliografía.												
Metodología.												
Corrección general con tutor y entrega de avances.												
Corrección general según comité de investigación y encuentro tutor metodológico.												
Búsqueda de literatura en bases de datos y selección de la misma.												
Construcción de revisión sistemática.												
Entrega de avances.												
Corrección general según comité de investigación y encuentro tutor metodológico.												
Entrega de trabajo final corregido.												

	2010
	2011
	2012
	2013

8.2 Presupuesto.

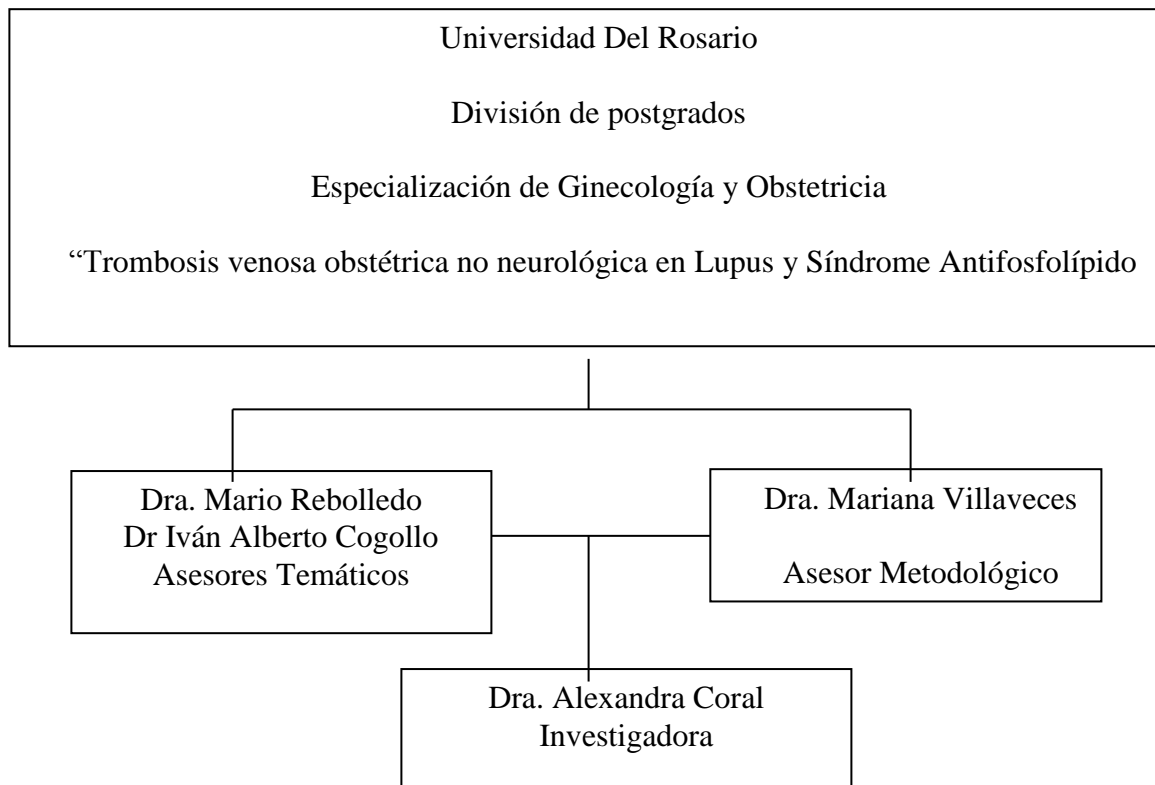
(Financiable en moneda legal colombiana)

Tabla 13. Presupuesto.

RUBROS	Cantidad	Valor individual	Valor total
Personal			
Personal	1	No financiable	0
Materiales			
Cartucho impresora	3	\$ 40.000	\$ 120.000
Carpetas	3	\$ 5.000	\$ 15.000
Resma de papel	5	\$ 12.000	\$ 60.000
Fotocopias y material bibliográfico	150	\$ 100 c/u	\$ 150.000
Equipos			
Computador portátil	1	\$1.500.000	\$1.500.000
Memoria USB	1	\$ 40.000	\$ 40.000
Servicios			
Internet	36 meses	\$ 40.000	\$ 144.000
Celular	36 meses	\$ 100.000	\$ 3.600.000
Otros	---	---	0
Transporte			
Almuerzos	25	\$ 8.000	\$ 200.000
Parqueadero	200 horas	\$ 9.000	\$ 1.800.000
Gasolina	30 galones	\$ 8.500	\$ 255.000
Taxi	28 carreras	\$ 10.000	\$ 280.000
TOTAL GENERAL			\$8.164.000

Los rubros que se invirtieron en las diferentes etapas de la investigación provienen de los recursos económicos de la autora, por tanto no existen conflictos de financiación, hecho que garantiza un proceso investigativo imparcial que se centró en la búsqueda real de la evidencia disponible sobre el tema a tratar y descarta bajo todos estos parámetros la existencia de intereses más que el relacionado con el método científico y la investigación.

8.3 Organigrama.



Fuente: Autora 2013.

9 Resultados

Se realizó una revisión sistemática con 42.499 artículos por medio de una búsqueda electrónica de la literatura en las principales bases de datos, diferenciados por base de datos de la siguiente manera: Colaboración Cochrane 82 títulos, MEDLINE: 1381 títulos, EMBASE 427 títulos, LILACS: 132 títulos, y metabuscadores como el Sistema integrado de Búsqueda Universidad del Rosario: 40268 títulos y tripdatabase 209 títulos, los cuales fueron leídos y analizados en su totalidad. (Ver tabla 14). De estos, 21 artículos cumplieron los criterios de elegibilidad; 14 artículos relacionados con pacientes con SAAF, 7 artículos relacionados con LES, y un artículo que incluyó pacientes con LES y SAAF.

Tabla 14. Relación de artículos encontrados por bases de datos.

Bases de datos	Cantidad de artículos encontrados	Artículos seleccionados
COCHRANE	82	0
PUBMED	1381	9
EMBASE	427	0
LILACS	132	0
Sistema integrado de Búsqueda.	40268	13
Tripdatabase.	209	0

Fuente: Coral 2013.

El nivel de evidencia encontrado fueron en su mayoría con nivel de evidencia III (20 artículos) y un artículo con nivel de evidencia II. La mayoría fueron estudios de cohorte (Cohorte: 11, casos y controles: 6, revisiones sistemáticas: 1, meta-análisis: 0, transversal analítico: 1). La mayoría fueron en idioma inglés, uno en español, ninguno en portugués.

Se revisaron cada uno de los títulos según sus características excluyendo 42.379 artículos, fueron seleccionados inicialmente por título 136 artículos (MEDLINE: 66 artículos, Cochrane: 3 artículos, EMBASE: 8 artículos, LILACS: 6 artículos, Sistema integrado de Búsqueda Universidad del Rosario: 53 artículos, Tripdatabase: 0 artículos), de ellos se analizaron 122 artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad al excluir artículos no recuperados o repetidos (6 artículos no recuperados y 8 repetidos entre las diferentes

bases de datos) de ellos a 21 artículos se les realizó una evaluación metodológica detallada (MEDLINE: 9 artículos , Cochrane: 0artículos, EMBASE: 0artículos , LILACS: 0artículos, Sistema integrado de Búsqueda Universidad del Rosario: 12artículos, Tripdatabase 0 artículos) de los cuales 14 fueron artículos relacionados con pacientes con SAAF y 7 artículos con pacientes con LES.

Figura 4. Principales resultados de la búsqueda de revisión sistemática de literatura

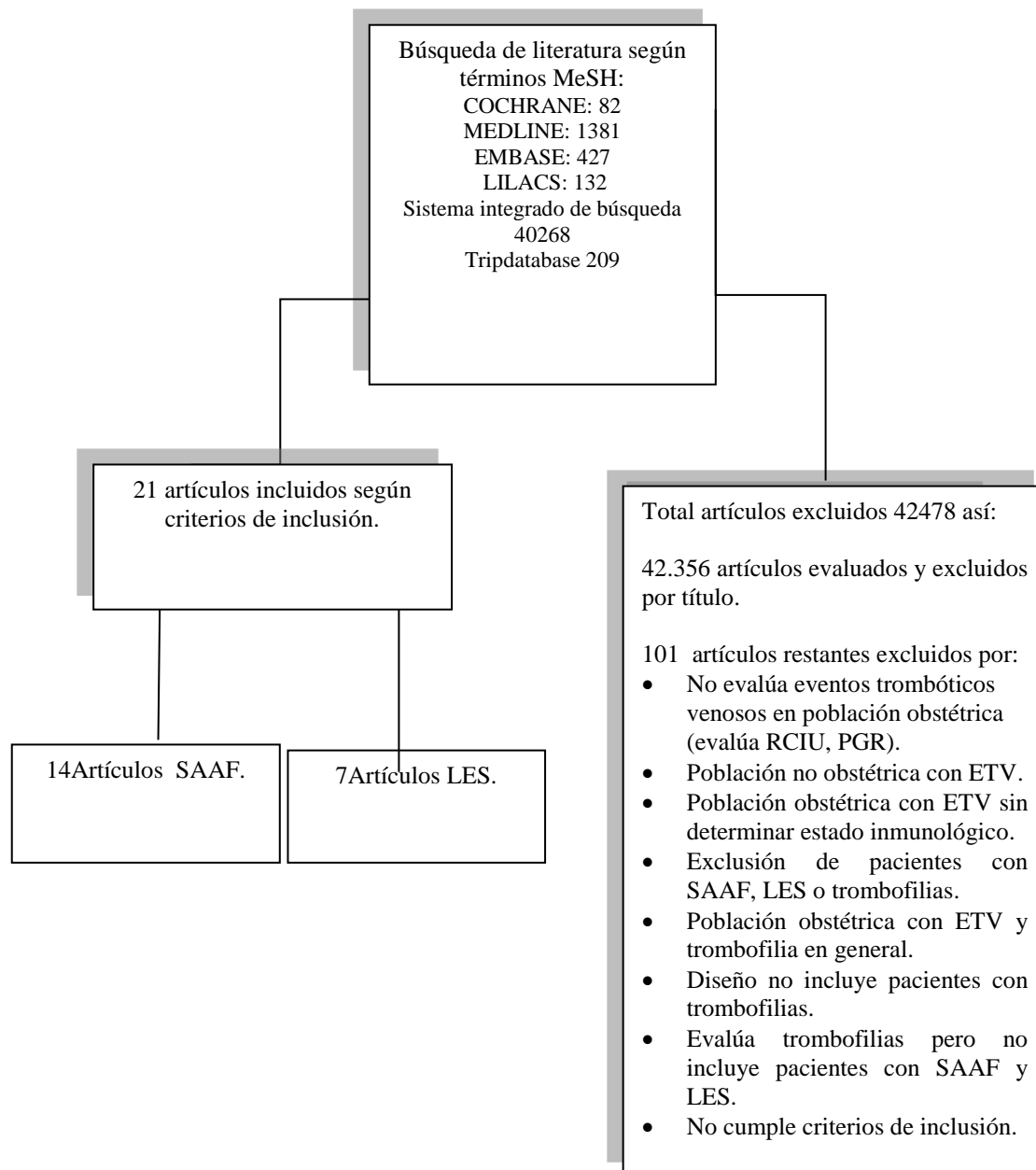


Tabla 15. *Causas de exclusión de artículos luego de análisis de artículos por título.*

Causas de exclusión	LES	SAAF	General	Total excluidos
No evalúa eventos tromboticos venosos en población obstétrica (evalúa RCIU, PGR).	9	5	5	19
Población no obstétrica con ETV.	10	8	1	19
Población obstétrica con ETV sin determinar estado inmunológico.	0	2	14	16
Exclusión de pacientes con SAAF, LES o trombofilias.	0	3	4	7
Población obstétrica con ETV y trombofilia en general.	0	8	6	14
Diseño no incluye pacientes con trombofilias.	0	0	4	4
Evalúa trombofilias pero no incluye pacientes con SAAF y LES.	1	2	5	8
No cumple criterios de inclusión (no discrimina ETV entre embarazo o puerperio).	1	8	6	14

Fuente: Coral 2013.

LES.

Se encontraron un total de siete (7) artículos que cumplieron criterios de inclusión, todos con nivel de evidencia III.

Entre estos artículos, la frecuencia de LES es aproximadamente el 0.1% de todas las gestantes⁽¹⁸⁾. La frecuencia de eventos tromboticos venosos en pacientes gestantes con LES varía entre 1.0%⁽¹⁹⁾ y 2.2%⁽¹⁸⁾. La incidencia de LES en el embarazo fue de 230/ 100. 000 gestantes⁽¹⁸⁾.

Con respecto a las complicaciones tromboticas en pacientes con LES, se encontró que la incidencia de eventos tromboticos durante la hospitalización en el periparto fue de 49.3 por

100,000 (tasa ajustada)⁽²⁰⁾. Igualmente, la frecuencia de embolismo pulmonar: en pacientes con LES fue de 0.4% y en pacientes sin LES 0.04% con diferencias significativas⁽¹⁹⁾. La frecuencia de trombosis venosa TVP en pacientes con LES fue de 1.0% y en pacientes sin LES 0.01% con diferencias estadísticamente significativas⁽¹⁹⁾.

Respecto a la embolia pulmonar durante el postparto se encontró que el 2,2% de gestantes sin antecedentes de ETV presentaron embolismo pulmonar durante el postparto y cumplieron con criterios para LES comparado con los embarazos analizados con LES que no presentaron eventos tromboticos durante el estudio, el 0,1%⁽¹⁸⁾.

La tasa de EP posparto en pacientes con LES sin un antecedente evento trombotico previo fue de 0,45 por cada 1000 nacimientos⁽¹⁸⁾. Al final de la 4 semana postparto, la tasa semanal de EP se aproximó a la de la población general de mujeres en edad reproductiva entre 20-45 años de la población estudiada que fue de aproximadamente 30 casos por cada 100 000 por año, o alrededor de 0,6 por 100 000 mujeres por semana⁽¹⁸⁾.

Con relación a la severidad de los eventos tromboticos, en otro artículo se encontró que 4 pacientes (0.03%) con lupus y anticuerpos antifosfolípidos, presentaron eventos tromboticos pese a tratamiento con heparina (1 en primer trimestre y 3 en postparto), y 3 de estos pacientes presentaron TVP complicada en 1 caso con TEP⁽²¹⁾.

Solo dos estudios de cohorte de pacientes con LES reportó datos sobre mortalidad en pacientes con LES y ETV con una frecuencia 0,28% (n=3) relacionadas causadas por LES severo y una (0,09%) por embolia pulmonar durante la gestación⁽²²⁾. En otro estudio se reportaron 89 muertes asociadas a eventos tromboticos venosos con un riesgo de mortalidad de 1,1 por cada 100.000 partos y 73 muertes por embolismo pulmonar con una tasa de letalidad de 2,4% pero no se discrimina estado inmunológico asociado con el evento tromboticos relacionado con el descenso⁽²³⁾.

En relación a estimados de riesgo, los eventos tromboticos presentan un mayor riesgo en pacientes con LES. El OR más bajo fue 2.3, IC 95%: 1.1–4.8⁽²⁰⁾, y el más alto fue 8.83 (IC 95% 3.47-22.5)⁽¹⁸⁾, con resultados estadísticamente significativos.

El riesgo de presentar embolia pulmonar en el periparto en pacientes con LES fue de OR ajustado 12.9 IC 95% 4.4-38.0 con una diferencia de riesgo ajustada 23,7 por 10 000 y el

riesgo para ETV en el periparto en pacientes con LES fue de OR ajustado de 5.1 con un IC 95%: 1.8–14 y diferencia de riesgo ajustada 96.4 por 10 000 ⁽²⁰⁾.

El riesgo de presentar embolia pulmonar en pacientes con LES, durante la gestación o periparto fue de OR 5.5 IC 2.8-10.8 ($p<0.01$) y el de trombosis venosa OR 7.9 IC 5.0-12.6 ($p<0.01$)⁽¹⁹⁾.

En el postparto RR crudo para EP en pacientes con LES fue del 19.7 (IC 95% 8.07, 47.9) con un OR ajustado para EP dentro de las 6 semanas después del nacimiento de OR 8.83 (IC 95% 3.47-22.5) ⁽¹⁸⁾.

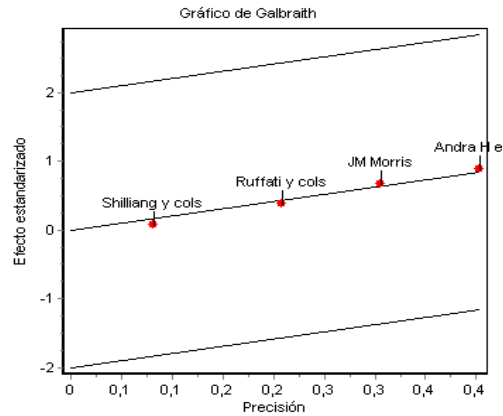
Respecto a la morbilidad durante el embarazo relacionada con pérdida de la gestación durante el tratamiento convencional para el SAAF secundario se encontró una asociación independiente con la presencia de LES u otras enfermedades sistémicas autoinmunes (OR: 6.0, IC 95: 1.7-20.8, $p = 0.01$) ⁽²⁴⁾.

En Estados Unidos se realizó un estudio en 2006 para estimar la incidencia, factores de riesgo y mortalidad relacionados con ETV en el embarazo. Se incluyeron un total de 9.058.162 admisiones de mujeres embarazadas y 73.834 admisiones postparto. Hubo 3375 eventos tromboembólicos arteriales, 2850 (0,03%) accidentes cerebrovasculares, además 14.335 episodios eventos tromboembólicos venosos (0,15%). Entre los ETV, el 79% fueron TVP y 21% fueron EP o ambos. 7177 (50%) se produjeron durante el embarazo y 7158 (50%) después del parto. El riesgo de TVP fue de 1,36 por cada 1000 partos y el riesgo de EP fue de 0,36 por cada 1000 partos, para un riesgo general de ETV de 1,72 por cada 1000 partos. El riesgo de mortalidad fue de 1,1 por cada 100.000 partos. Las condiciones médicas que se asociaron con un aumento significativo del riesgo de ETV fueron trombofilia (OR) 7,1 (IC 95 % 6,2-8,3), historia de trombosis OR 51,8 (IC 95 % 38,7-69,2), SAAF OR 24,8 (IC 95% 17,1 - 36,0), LES OR 8,7 (IC 95 % 5,8-13,0). La incidencia de ETV en el embarazo fue mayor para mujeres de 35 años y más, mujeres negras y ciertas condiciones médicas ⁽²³⁾.

Prueba de heterogeneidad.

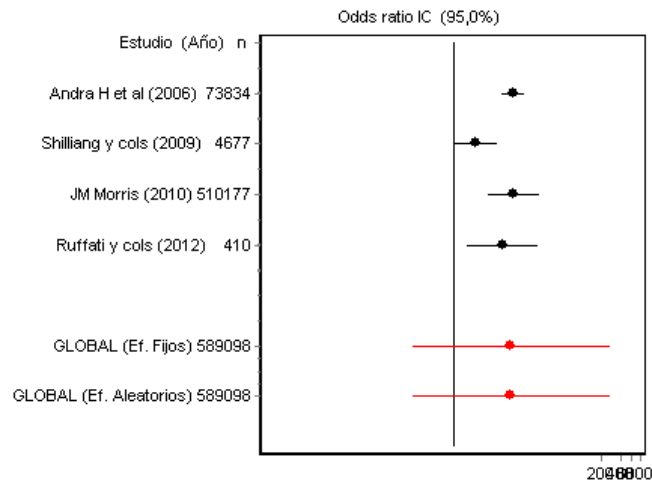
Por medio de la revisión sistemática de los estudios incluidos en LES, se tomaron cuatro artículos para el componente meta-analítico según su estimados de riesgo. La prueba de heterogeneidad mostró que fueron estudios homogéneos ($p=0,99$).

Figura 5. Gráfico de heterogeneidad de los estudios para LES.



Fuente: Epidat 3.1

Figura 6. Resultados forrest plot para LES



Fuente: Epidat 3.1

La tendencia de riesgo de eventos trombóticos con lupus es de OR 8,05(IC95% 0,23 – 276) con resultados no significativos.

SAAF

Se encontraron un total de 14 artículos, uno (n=1) con evidencia I y trece (n=13) con evidencia III según el tipo de estudio.

La prevalencia de eventos tromboticos venosos en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido varía entre 0.13%⁽²⁶⁾, 2.5%⁽²⁶⁾, 8,8 %⁽²⁷⁾, 14%⁽²⁸⁾ hasta el 25%⁽²⁹⁾ de los casos.

La edad media al momento de diagnóstico de SAAF fue entre 31.5 años⁽²⁷⁾, y 33+/- 11 años⁽³⁰⁾ en diferentes series. La tasa de eventos tromboticos fue de 2,5⁽²⁶⁾ a 3.3 %⁽³⁰⁾ y al relacionar la tasa de eventos tromboticos en el embarazo índice con títulos de anticuerpos antifosfolipidos positivos altos y positivos bajos se encontró que la tasa de eventos tromboticos en la pacientes con títulos positivos altos fue del 25% y del 5,7% mujeres del grupo de anticuerpos positivos bajos (p=0.086)⁽²⁹⁾.

El tipo de complicaciones previas presentadas por las pacientes con SAAF y eventos tromboticos venosos fueron muerte fetal 72%, preeclampsia 6%, aborto espontáneo 22%⁽²⁴⁾. En otro estudio cuatro pacientes habían desarrollado trombosis venosa superficial, en dos ocasiones para 3 pacientes, y en 4 para un paciente sin TVP⁽³⁰⁾.

En una cohorte de pacientes con SAAF obstétrico, 4 pacientes experimentaron eventos tromboticos durante un seguimiento medio de 34+/- 25 meses, en este estudio las características de los pacientes que presentaron eventos tromboticos fueron (fueron 4 pacientes en total enumerados del 1 al 4): edad: entre 30 y 34 años (edad media de 33 años), abortos > 3 en el primer trimestre: 1 paciente (paciente 4 que presento 4 abortos en el primer trimestre), > 1 pérdida fetal : 3 pacientes (paciente 1: 1 perdida fetal, paciente 2: 1 perdida fetal, paciente 3:6 perdidas fetales) .> 1 parto pretérmino: 1 paciente (paciente 1: 2 perdidas fetales), TVP: 2 pacientes (paciente 3:2 TVP, paciente 4: 4 TVP). AL positivo: 3 pacientes (paciente 1, paciente 2 y paciente 3). ACL positivo 4 pacientes (paciente 1: >300 UGPL, paciente 2: positivo, paciente 3:>200UGPL, paciente 4: >80 UGPL). Total anticuerpos positivos: los 4 pacientes presentaron anticuerpos positivos (paciente 1: 3 anticuerpos positivos, paciente 2: 2 anticuerpos positivos, paciente 3: 3 anticuerpos positivos, paciente 4:2 anticuerpos positivos), factores de riesgo vascular: 1 paciente (consumo de 8 cigarrillos al día), eventos posteriores al diagnóstico de SSAFobstétrico: los 4 pacientes presentaron TVP con EP y uno de ellos presento adicionalmente accidente

cerebral isquémico transitorio (paciente 1), inicio de la aspirina en relación al evento trombótico: entre 20 y 71 meses (promedio 34 meses) ⁽³⁰⁾.

En un estudio publicado por Angeles Blanco y cols en 2007 en una población de pacientes embarazadas y puérperas con eventos trombóticos venosos se encontró que la positividad para SAAF en la población embarazada por trimestre fue de 3.4% en el primer trimestre y de 6.7% en el tercer trimestre frente al 0% en el segundo trimestre ⁽³¹⁾.

En otra revisión sistemática sobre el uso de heparina de bajo peso molecular en el embarazo, donde la trombofilia más común fue el SAAF (247 embarazos) la tasa de indicación para el uso de HBPM en TEV en esta población fue 24 de 2777 (0.86% CI 95%, 0,55 -1,28)⁽³²⁾.

Cuando se relacionan el nivel de anticuerpos antifosfolipidos según títulos altos o bajos en pacientes con SAAF y el riesgo de desarrollar ETV, el 25% mujeres del grupo de títulos presento ETV frente al 5,7 mujeres del grupo de títulos bajos de AAF (p=0.086) ⁽²⁹⁾

En cuanto a los estadísticos de riesgo se encontró que el riesgo de eventos trombóticos durante el embarazo varió entre OR 12.1, IC 95% 1,3-115,3, p = 0.03) ⁽²⁴⁾ y OR 24,8 (IC 95% 17,1 - 36,0) ⁽²³⁾. Específicamente el riesgo de TVP se encontró en OR 5.1, IC 95%: 1.8–14.3 ⁽²⁰⁾.

El riesgo de embolia pulmonar OR 12.9 IC 95%: 4.4-38.0 ⁽²⁰⁾.

La edad no se considera un factor de riesgo ajustado, para eventos tromboembólicos con OR 0.8 IC 95% 0.6-0.9 p= 0.02 ⁽²⁷⁾.

El embarazo se consideró un factor de riesgo para ETV en pacientes con SAAF con una tasa de ETV del 14 % p= 0.005 ⁽²⁸⁾.

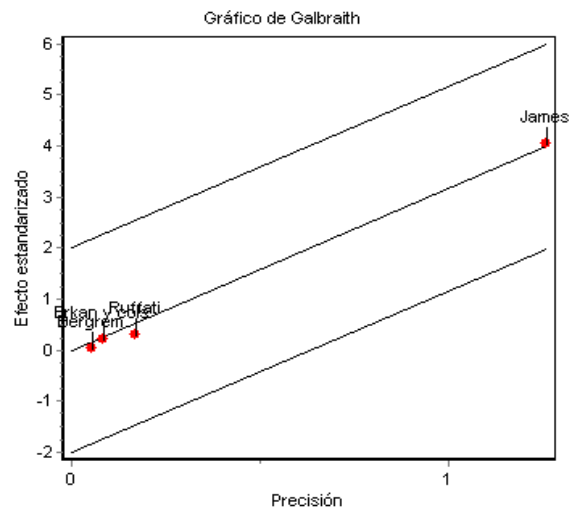
Al hacer referencia a morbilidad en el embarazo en pacientes con SAAF relacionado con pérdida de la gestación en el tratamiento convencional de pacientes con SAAF se relación con historia de la trombosis venosa y morbilidad del embarazo (OR: 12.1, IC 95% 1,3-115,3, p = 0.03), y triple positividad de AFL (OR: 4.1, IC 95: 1.0-16.7, p= 0,05) ⁽²⁴⁾.

Los eventos trombóticos y el perfil de anticuerpos de las pacientes con SAAF se asociaron a mayor riesgo de pérdida de una nueva gestación con una asociación entre riesgo de perdida de una nueva gestación, ET y AL (OR 122.5 IC 95% 16-957 p< 0.0001), presencia de AL, ACL y B2GP I y eventos trombóticos (OR 16.2 IC 95% 0.9-292 p = 0.01) ⁽²⁴⁾.

Prueba heterogeneidad.

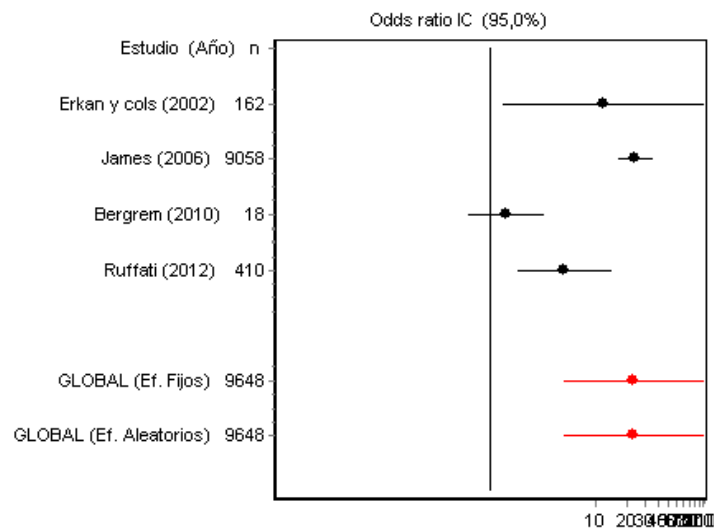
Por medio de la revisión sistemática de los estudios incluidos en SAAF, se tomaron cuatro artículos para el componente meta-analítico según sus estimados de riesgo. La prueba de heterogeneidad mostró que fueron estudios homogéneos ($p=0,99$).

Figura 7. Gráfico de heterogeneidad de los estudios para SAAF.



Fuente: Epidat 3.1.

Figura 8. Resultados forestplot para SAAF.



Fuente: Epidat 3.1

La tendencia de riesgo de eventos tromboticos con SAAF es de OR 23.9 (IC95% 5,12-111) con resultados significativos.

ANTICUERPOS POSITIVOS SIN DIAGNÓSTICO DE SAAF.

Respecto a la frecuencia de TVP en el postparto en pacientes con AAF positivos un estudio encontró un 1,1% de TVP en el grupo AAF-positivos en un periodo de 3,5 semanas después del parto mientras recibía HBPM profiláctica, estadística representada por un caso de una paciente con historia de 2 pérdidas tempranas y positiva para los altos niveles tanto de ACL IgG y ACL (PTT-ACL y DRVVT); presento HELLP y se llevó a cesárea no electiva a las 31 semanas de gestación, desarrolló retinopatía hipertensiva después del parto, egreso con 5.000 UI / día fraccionada heparina hasta las 6 semanas postparto⁽³³⁾. En otro estudio se encontró en los pacientes con TVP una tasa de AAF del 27% ($p = 0,026$)⁽³⁴⁾.

Dentro de los estudios encontrados algunos (Michal y cols)⁽²⁹⁾ no muestran resultados estadísticamente significativos para evaluar el riesgo de trombosis durante embarazo o puerperio. Por otro lado, Ruffati⁽²⁷⁾ encontró un riesgo de OR: 4.1, IC 95: 1.0-16.7, $p=0,05$, y otro estudio encontró asociación entre los siguientes factores de riesgo en la población con SAAF y desarrolló de nuevos ET: Edad: 27.6 +/- 3.6 años OR 0.8 IC 95% 0.6-0.9 $p=0.02$.

ET previo OR 30.3 IC 95% 3.4-1499 $p=0.0001$, ACL, AL, B2GP₁positivos OR 30.3 IC 95% 3.4-1499 $p=0.0001$ ⁽²⁷⁾.

En otro estudio publicado por G Lefe`vre, M⁽³⁰⁾, se realizó un seguimiento de 50 ±37 meses a población con SAAF obstétrico; se encontró una tasa de eventos tromboticos de 3.3/100 pacientes-año, en este estudio ningún paciente con solo anticuerpos positivos (n=11) desarrollo ET; la tasa de trombosis para pacientes con positividad doble o triple para AAF (n=7 y n =14, respectivamente) fue 4.6/100 pacientes-año, en pacientes con ANA-positivo en SAAF obstétrico (n=16) y LES asociado SAAF obstétrico (n=4) se presentaron unas tasas respectivas de eventos tromboticos de 4,5 y 10/100 pacientes-año. Se encontró que el anticoagulante lúpico AL fue positivo en 20 pacientes, ACL en 18 y A b2GP₁ en 19 pacientes en un total de 53 pacientes estudiados⁽³⁰⁾.

En otro estudio la asociación entre eventos trombóticos y el AL (OR 122.5 IC 95% 16-957 $p < 0.0001$), el riesgo de evento trombóticos y la presencia de AL, ACL y β_2 GP₁ presentó un OR 16.2 IC 95% 0.9-292 $p = 0.01$. Y por último la presencia de ACL, AL, β_2 GP₁ positivos tiene un OR 30.3 IC 95% 3.4-1499 $p = 0.0001$ ⁽²⁷⁾.

Adicionalmente Bergrem⁽³⁵⁾ publicó un artículo en 2010 en el cual evaluó la prevalencia de AAF en el embarazo relacionado con ETV, describiendo la presencia de los diferentes anticuerpos relacionados con eventos tromboembólicos:

El AL TPTa, con 7 casos (2.2%) y 4 controles (1.1%), presentó un OR 2,0 IC 95% 0.6-6.9. El AL RVVT con 5 Casos (1.6%) y 4 controles (1.1%) presentó un OR 1.4 IC 95% 0.4-5. El AL total con un total de 10 casos (3.2%) y 8 controles (2.3%) se encontró un OR 1,4 IC 95% 0.6-3.7 ⁽³⁵⁾.

El anticuerpo anti- β_2 GP₁IgG SGU con 9 casos (2.9%) y 4 controles (1.1%) se encontró un OR 2.6 IC 95% 0.8-8.5. El anti- β_2 GP₁ IgM SMU con 4 casos (1.3%) y 4 controles (1.1%) se encontró un OR 1.1, IC 95% 0.3-4.6 ⁽³⁵⁾.

El AL IgG GPL con 9 casos (2.9%) y 4 controles (1.1%) se encontró un OR 2.6 IC 95% 0.8-8.5. El AL IgM MPL con 8 casos (2.6%) y 4 controles (1.1%) se encontró un OR 2.3 IC 95% 0.7-7.7. EL AL total con 14 casos (4.5%) y 8 controles (2.3%) se encontró un OR 2.0 IC 95% 0.8-4.9 ⁽³⁵⁾.

Los pacientes con AAF positivo con 29 casos (9.3%) y 24 controles (6.8%) se encontró un OR 1.4 IC 95% 0.8-2.5. Un anticuerpo positivo excluyendo test IgM con 19 casos (6.1%) y 16 controles (4.1%) se encontró un OR 1.4 IC 95% 0.7-2.7 ⁽³⁵⁾.

La multipositividad (>2 anticuerpos) se encontró en 9 casos (2.9%) y ningún control ⁽³⁵⁾.

Los ET previos se asociaron con mayor riesgo para presentar una nueva pérdida de la gestación en un 85.7% OR 42 IC 95% 41-4253 $p = 0.002$, y también se asoció con positividad para ACL, AL, β_2 GP₁ en un 71.4% OR 17.5 IC 95% 26-115.7 $p = 0.003$ ⁽²⁴⁾

10 Conclusiones y recomendaciones

- Los pacientes con LES presentan un mayor riesgo de eventos tromboticos que la población general (OR más bajo fue 2.3, IC 95%: 1.1–4.8 y OR mas alto 8.83 IC 95% 3.47-22.5).
- El LES puede ser un factor de riesgo para presentar embolia pulmonar independientemente de algún antecedente de ETV previo.
- Durante la gestación el riesgo de los pacientes con LES de presentar EP (OR 5.5 IC 2.8-10.8 ($p<0.01$)) yTVP (OR 7.9 IC 5.0-12.6 ($p<0.01$))fue mayor que el de la población sin esta patología y durante el postparto también se observó una tendencia protrombótico en este grupo de población hasta las 6 semanas postparto (OR 8.83 (IC 95% 3.47-22.5)).
- Existe un mayor riesgo de presentar ETV en pacientes con LES y SAAF pese al establecimiento de tratamiento anticoagulante (0.03%) durante el embarazo y el postparto.
- El embarazo se consideró un factor de riesgo para ETV en pacientes con SAAF con una tasa de ETV del 14 % $p=0.005$.
- En las pacientes con SAAF el tipo de complicaciones previas más comunes presentadas antes del diagnóstico de SAAF obstétrico fueron muerte fetal (72%) y aborto espontaneo (22%).
- No se encontraron resultados estadísticamente significativos que permitan concluir en el estudio un riesgo mayor de eventos tromboticos venosos no neurológicos en la población obstétrica con LES a diferencia de la misma población con SAAF.
- Se recomienda realizar mayores estudios en población obstétrica que estudien a fondo los eventos tromboticos venosos en el embarazo y el potparto de las pacientes con LES y SAAF (embolia pulmonar, TVP).

11 Discusión

Son el LES y el SAAF dos enfermedades multisistémicas que afectan a mujeres jóvenes en edad reproductiva y aunque el LES no afecta como tal la fertilidad de estas mujeres si constituye junto con el SAAF un predictor de morbilidad y mortalidad asociada a un mayor riesgo trombótico.

En las diferentes series se ha relacionado estas dos patologías con desenlaces como aborto, pérdidas gestacionales y no es común encontrar estudios que evalúen los eventos trombóticos en mujeres con Lupus o SAAF en gestantes. La mayoría de estudios son realizados en población no gestante⁽³⁶⁾ en quienes el riesgo de eventos trombóticos venosos es diferente y por tanto los resultados no pueden ser extrapolados; o si no, son estudios que analizan con mayor detalle los eventos trombóticos en población obstétrica sin mayor riesgo protrombótico que el dado por su estado fisiológico⁽³⁷⁾.

Dentro de la búsqueda sistemática de la literatura, llamó la atención 1 revisión sistemática⁽⁴⁰⁾ en la base de datos de Cochrane, pero sin evidencia de ensayos controlados aleatorizados sobre el tema objeto de estudio. Tampoco se encontraron otras revisiones con estudios que tuvieran un nivel de evidencia adecuada para ser incluidos. Por tanto se llegó a la conclusión que los datos publicados al respecto son limitados y hay muy poca literatura a nivel mundial, con un nivel de evidencia adecuado que permita identificar el perfil de riesgo para las gestantes con LES o SAAF relacionado con los eventos trombóticos venosos durante embarazo o puerperio.

En el presente estudio se realizó una revisión sistemática con alto rigor metodológico con el objetivo de evaluar la evidencia científica relacionada con los eventos trombóticos venosos no neurológicos, en pacientes con LES y SAAF durante el embarazo y el puerperio, se encontraron 21 artículos que cumplieron los criterios de elegibilidad; 14 artículos relacionados con pacientes con SAAF y 7 artículos relacionados con LES.

Dada la literatura, la frecuencia de eventos tromboticos en las gestantes con LES se encuentra alrededor del 1.0% ⁽¹⁹⁾ y el 2.2% ⁽¹⁸⁾, mientras la prevalencia de eventos tromboticos venosos en pacientes con SAAF varía entre 0.13% ⁽²⁶⁾, 2.5% ⁽²⁶⁾, 8,8 % ⁽²⁷⁾, 14% ⁽²⁸⁾ hasta el 25% ⁽²⁹⁾ de los casos, evidenciando una mayor prevalencia de eventos tromboembolicos en la pacientes con SAAF frente a aquellas con LES (2.2% vs 25%), además epidemiológicamente la edad del diagnóstico de SAAF obstétrico en las diferentes series se encuentra entre los 31.5 años ⁽²⁷⁾, y 33+/- 11 años ⁽³⁰⁾, edades donde la población se considera económicamente activa.

Según el análisis de los estadísticos de riesgo, los eventos tromboticos asociados al LES se presentaron con una incidencia de 230 casos por cada 100.000 gestantes ⁽¹⁸⁾, una cifra que llama la atención, con un riesgo de presentar embolia pulmonar durante la gestación de OR 5.5 (IC95% 2.8-10.8) y trombosis venosa periférica OR 7.9 (IC95% 5.0-12.6) ($p < 0.01$)⁽¹⁹⁾. Durante el postparto las cifras de riesgo cambian, siendo el riesgo de presentar embolia pulmonar ORa 3.9 (IC95% 1.9-7,8) y trombosis venosa periférica ORa 2.3 (IC 95%: 1.1–4.8). Es posible que el diagnóstico de eventos tromboticos presente un subregistro de esta patología, variable a tener en cuenta para el análisis. Ya, durante el postparto, en LES, se observó una tendencia protrombotica hasta las 6 semanas postparto de OR 8.83 (IC 95% 3.47-22.5)) ⁽¹⁸⁾ mientras para SAAF obstétrico se encontró un riesgo para embolia pulmonar de OR 12.1, IC 95% 1,3-115,3, $p = 0.03$ ⁽²⁴⁾ y para trombosis venosa profunda OR 5.1, IC 95%: 1.8–14.3 .

Al analizar la tasa de eventos tromboticos en pacientes con anticuerpos positivos durante el embarazo índice, este fue mayor en el grupo de títulos altos positivos (25% vs 5,7% en pacientes con títulos positivos bajos) ⁽²⁹⁾ se encontró una tasa de trombosis mayor en pacientes con positividad doble o triple para AAF (4.6/100 pacientes-año), ANA-positivo y SAAF obstétrico (4,5/100 pacientes año). Con respecto a LES asociado a SAAF se presentó en una tasa de 10/100 pacientes año ⁽³⁰⁾ , definitivamente si se considera el embarazo como un factor de riesgo para ETV en pacientes con SAAF con una tasa de eventos tromboticos profundos del 14 % ($p = 0.005$) ⁽²⁸⁾ . La frecuencia de embolia

pulmonar postparto (0.4% vs 0.04%) y trombosis venosa periférica (1.0% vs 0.01%)⁽¹⁹⁾ fue mayor en los pacientes con SAAF que en las pacientes con LES.

En cuanto a la pérdida de gestación, las pacientes con SAAF y LES presentan mayor riesgo pese al tratamiento convencional del SAAF (OR: 6.0, IC 95: 1.7-20.8, $p = 0.01$)⁽²⁴⁾, datos con lo que concuerdan la mayoría de estudios publicados. Otro estudio mostró que en los pacientes con SAAF la pérdida de la gestación en el tratamiento convencional se relacionó con historia de la trombosis venosa y morbilidad del embarazo ($p = 0.03$) y triple positividad de AFL ($p = 0.05$)⁽²⁴⁾. Además se encontró asociación entre eventos trombóticos previos con la presencia de anticoagulante lúpico con estadísticos claramente positivos (OR 122.5 IC 95% 16-957 $p < 0.0001$) y positividad para AL, ACL y B₂GP I ($p = 0.01$)⁽²⁴⁾. El riesgo de presentar nuevos ET en la población con SAAF obstétrico con ACL, AL, B₂GP I positivos es también muy alto (OR 30.3 IC 95% 3.4-1499 $p = 0.0001$)⁽²⁷⁾.

Dentro de los factores relacionados están la edad: 27.6 +/- 3.6 años (OR 0.8 IC 95% 0.6-0.9 $p = 0.02$), antecedente de evento trombótico previo (OR 30.3 IC 95% 3.4-1499 $p = 0.0001$), y títulos de anticuerpos ACL, AL, B₂GP I positivos OR 30.3 IC 95% 3.4-1499 $p = 0.0001$ ⁽²⁷⁾. Todos con resultados significativos.

Lo encontrado en la literatura concuerda con lo que se conoce de estas dos patologías como la morbilidad más alta en pacientes obstétricas para el binomio madre-hijo. Dado el análisis del componente meta-analítico, se evidenció que no hay resultados estadísticamente significativos que permitan concluir un riesgo mayor de ETV no neurológicos en la población obstétrica con LES a diferencia de los resultados para SAAF donde estos sí mostraron resultados estadísticamente significativos.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra la escasa cantidad de artículos que presenten resultados comparables, con diferentes enfoques metodológicos, aunque la mayoría de ellos se centran en la población con LES o SAAF, realmente son muy pocos los estudios que realizan un análisis detallado de variables determinantes en el pronóstico materno y fetal durante o después de la gestación asociada a ETV.

Las fortalezas del estudio fueron la rigurosidad metodológica durante el proceso de recolección, procesamiento y análisis de los datos obtenidos, que permite garantizar una información de calidad, reproducibilidad y validez científica, además de contar con una base bibliográfica sólida como la de la universidad del Rosario que facilitó recuperar la mayoría de los artículos requeridos durante la búsqueda de la literatura. Se requieren mayor cantidad de estudios que comparen las pacientes gestantes con LES, a pesar de la clara tendencia en los resultados para ambas patologías.

12 Referencias Bibliográficas

1. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342 (8867): 341–44.
2. Antiphospholipid syndrome. Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. *Obstetrics&Gynecology*2005;106 (5 Pt 1): 1113-21.
3. Donat F, Maestre MS. Cuidados de salud en el puerperio normal. En: Donat F. editores. *Enfermería maternal y ginecológica*. Barcelona: Masson; 2000.p.383-401
4. Chary LP, Maria JC, Vanessa H, Paula B, Maria AA, Nuria B, et ál. Proteomic analysis in monocytes of antiphospholipid syndrome patients. *Arthritis &Rheumatism* 2008; 58 (9): 2835–44.
5. Sarah ES, Timothy AM. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Critical Care Med* 2005; 33(10): 294-300.
6. Gary C, Jhon CH, Kenneth JL, Larry G, Steven LB, Katherine D.W. Fisiología maternal. En: Dwing R, Bill R, Cathy S, George DW. *Obstetricia de Williams*. 22a Edición. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p 131-32.
7. Heliodoro ÑB, Ariel RP, Edith AM, Miguel EAS, Liliana AR, Jaime, etál. *Puerperio Normal*. Texto de Obstetricia y Perinatología. Universidad Nacional de Colombia. Bogota: Marathin; 1999. P 718-19
8. Andra HJ. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology* 2009; 1: 277-85.
9. Sarah MD, Branch DW. Thromboprophylaxis in pregnancy: Who and How?.*Obstetrics& Gynecology Clinics of NorthAmerica*2010; 37: 333-43.
10. Delfina AV. La hemostasia en el embarazo. *Revista Cubana Hematología Inmunología y Hemoterapia* 2000; 16(2):90-8.
11. Macklon NS, Greer IA. The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study. *Br J ObstetGynaecol* 1997; 104:198–200.
12. Tincani A, Filippini M, ScarsI M, Galli M, Meroni P. European attempts for the standardisation of the antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2009; 18: 913–19.

13. James A, Brancazio L, Ortel T. Thrombosis, thrombophilia and thrombophilaxis in pregnancy. *Clinical advances in Hematology Oncology* 2005; 3: 187-97.
14. May CHS, Catherine NP. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Expert Rev. Obstet. Gynecol* 2010; 5(6): 741–61.
15. Lockshin MD. Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998; 7 (Supl 2: S86-9).
16. Paul EM, Lauren AP. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359 (19): 2025-33.
17. Alejandro LG, Carlos HG. Tromboembolismo pulmonar. Revisión crítica de la literatura basada en la evidencia [serial on line] 1995Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL:<http://www.ebmcolombia.org/>
18. Morris J M, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010; 8: 998–1003.
19. Megan EBC, Margaret J, Evan M, Andra HJ. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *American Journal of Obstetrics&Gynecology*2008;199:127.
20. Shiliang L, Jocelyn R, Joseph KS, Sauve R, Robert M, Liston MB, et ál. Epidemiology of Pregnancy associated Venous Thromboembolism: A Population-based Study in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2009; 31(7):611–20.
21. J. Cortes-H, J. Ordi- R, F. Paredes, M. Casellas, F. Castillo, M. Viladell- T. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in sistemic lupus eritematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology* 2002; 41: 643-50.
22. Juntao L, Yan Z, Yijun S, Wen Z, Xuming B, Jianqiu, et ál. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 111 pregnancies in Chinese women. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2012; 25(3): 261–66.
23. Andra HJ, Margaret GJ, Leo R Bo, Evan RM. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194: 1311–15.

24. Ruffatti, A Calligaro, T Del Ross, M Favaro, M Tonello, A Banzato, L Punzi and V Pengo. Risk-based secondary prevention of obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2012; 21: 741–43.
25. Enrique RM, Nayeli MH, Francisco IO, Samuel VT, Víctor VG. Experiencia en el tratamiento de pacientes embarazadas con trombosis venosa profunda en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecología y Obstetricia de México* 2008; 76(5):249-55.
26. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et ál. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:1428-32
27. A. Ruffatti, Amelia C, Del Ross T, Favaro M, Tonello M, Banzato A, et ál. Antibody profile and clinical course in primary anti phospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thrombosis and Haemostasis* 2006; 96:337-41
28. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2002; 41: 924-29.
29. Michal JS, Mordechai D, Guy R, Hagit S, Pnina L, Eyal S, et ál. High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 90: 1428–33.
30. Lefe`vre G, Lambert M, Bacri JL, Dubucquoi S, Quemeneur T, Caron C, et ál . Thrombotic events during long-term follow-up of obstetric antiphospholipid syndrome patients. *Lupus* 2011; 20: 861–65.
31. Angeles BM, Javier TS, Juan C, Luciano L, Ramón L, Reyes G, et ál .Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: Findings from the RIETE Registry. *Thrombosis and Haemostasis* 2007; 97: 186–190.
32. Ian AG, Catherine NP. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *The American Society of Hematology* 2005; 106: 401-07.
33. Christine AC, Karen AS, Mark AC, Jamie NN, Matthew DL, Joshua W, et ál . Incidence of Postpartum Thrombosis and Preterm Delivery in Women with

- Antiphospholipid Antibodies and Recurrent Pregnancy Loss. *The Journal of Rheumatology* 2007; 34 (5): 992-96.
34. Dotun O, Francisco C, Wayne K, Yale A. Association Between inherited thrombophilias, antiphospholipid antibodies, and lipoprotein A levels and venous thromboembolism in pregnancy. *American Journal of Perinatology* 2003; 20(1): 017-024.
 35. Bergrem A, Jacobsen EM, Skjeldestad FE, Jacobsen AF, Skogstad M, Sandset PM. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy-related first time venous thrombosis – a population-based case-control study. *Thrombosis Research* 2010; 125: 222-27.
 36. Maurizio T, Piercarlo SP, Rossana P, Edoardo R, Fabiola A, Wendy P, et ál. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke* 2005; 36:1490-94.
 37. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle A, Quehenberger P, Mannhalter C, et ál . Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3: 949-54.
 38. Cushman M, Glynn R J, Goldhaber SZ, Moll S, Bauer KA, Deitcher S. Hormonal factors and risk of recurrent venous thrombosis: the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 10 (4): 2199–2203.
 39. Yesim D, Lucia R, Marie CV, Brigitte A, Paula M, Claude N, et ál. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicenter prospective study. *British Journal of Haematology* 2009; 145: 825–35.
 40. CheYaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, ZukyNikLah NA, Ho JJ. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy (Review). *The Cochrane Library* 2010; 6: 1-10.
 41. Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias (Review). *The Cochrane Library* 2012; 9: 1-12.

42. Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism (Review). The Cochrane Library 2013; 1: 1-12.

Anexo 1.Revisión sistemática Lupus

Cod	Nombre del artículo	Autores	Revista y año de publicación	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Resultados	Observaciones	n	Base de datos
1	Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period.	J. M. Morris, C. S. Algert, C. L. Roberts.	Journal of Thrombosis and Haemostasis 2010	Cohorte.	III	<p>EP se produjo en 375 embarazos posparto. Hubo un total de 375 embarazos con EP: 118 (31,5%) prenatal, 17 (4,5%) pre y post parto, 10 (2,7%) después del parto con antecedente de ETV prenatal y 230 (61,3% o 0.45 por 1000) posparto sin TEV prenatal. La mayoría de EP (59,1%) se registraron en una readmisión al hospital. De los 230 embarazos con EP postparto sin antecedente de ETV el 2.2% tuvieron LES y del total de 510 177 embarazos sin ETV postparto el 0.1% tuvieron LES, el RR crudo para EP postparto fue del 19.7 (IC 95% 8.07, 47.9). OR ajustado (IC 95%) para EP en la pacientes con LES dentro de las 6 semanas después del nacimiento: 8.83 (3.47-22.5).La tasa de EP posparto sin un antecedente evento trombótico fue de 0,45 por cada 1000 nacimientos. Al final de la 4 semana postparto, la tasa semanal de EP se aproximó a la de la población general de mujeres en edad reproductiva entre 20-45 años que en Nueva Gales del Sur es de aproximadamente 30 casos por cada 100 000 por año, o alrededor de 0,6 por 100 000 mujeres por semana.</p>	<p>OBJETIVO: Determinar la tasa de incidencia y el momento de la EP después del parto, y evaluar los factores perinatales predictivos de riesgo de dicho evento. - EP se identificó a partir de códigos CIE-10 en el parto y readmisión en cualquier momento del puerperio, con embarazos mayor a 20 semanas hasta 12 semanas postparto solo se incluyeron EP ocurridos hasta 7 semanas postparto. CONCLUSION: La tasa de EP en el postparto fue de 0,45 por cada 1000 partos y fue relativamente estable durante un período de 6 años a pesar de un aumento en la tasa de cesárea. Los factores de riesgo más fuertes para EP fueron mortinatos en el embarazo actual, LES y la transfusión de un producto de la coagulación. Se propone la trombopprofilaxis con heparina según la población a estudio. - Variables como transfusiones , edad materna, numero de gestaciones ,estados hipertensivos no se discriminan con respecto al LES .Importancia de la trombopprofilaxis de pacientes con factores de riesgo en el postparto y la aplicación de escalas para su medición.</p>	510 889 embarazos de los hospitales de New South en Australia entre 2001-2006 con un total de 380 459 mujeres.	Pubmed.
2	Epidemiology of Pregnancy associated Venous	Shiliang Liu, Jocelyn Rouleau,K. S. Joseph, RegSauve,	Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2009	Cohorte.	III	<p>PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO PARA EP DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN EN PERIPARTO: SAAF (OR ajustado: 12.9 IC 95%: 4.4-38.0;</p>	<p>OBJETIVO: estimar la frecuencia e identificar los factores de riesgo eventos trombóticos asociados al embarazo incluyendo TVP y EP que requieren hospitalización. No</p>	A través de 15 años, 4677 mujeres desarrollaron TVP y 2144 EP (239 tenía tanto TVP y EP).	Pubmed.

	Thrombo-embolism: A Population-based Study in Canada.	Robert M. Liston, David Young, Michael S. Kramer.				diferencia de riesgo ajustada 23,7 por 10 000), LES (OR ajustado: 3.9, IC 95%: 1.9-7,8, diferencia de riesgo ajustada 5,8 por 10 000). PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO PARA TVP DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN EN PERIPARTO: SAAF (OR ajustado: 5.1, IC 95%: 1.8-14.3; diferencia de riesgo ajustada 96.4 por 10 000), LES (OR ajustado: 2.3, IC 95%: 1.1-4.8, diferencia de riesgo ajustada 49.3 por 10 000.	se discriminan resultados en preparto y postparto asociados a estado inmunológico, solo datos en periparto.- CONCLUSIÓN: Los casos de muertes por ETV se presentan con mayor frecuencia durante el período periparto. Aunque la mortalidad por ETV asociada al embarazo es baja, las características maternas y otros factores pueden ser utilizados para identificar a las mujeres en riesgo de ETV.	Registros de códigos CE-10 de ingreso y egreso hospitalario en Instituto Canadiense de Información Sanitaria a partir del año fiscal 1991-1992 a 2005-2006 se recolectaron para formar una cohorte de mujeres con riesgo de eventos tromboembólicos venosos antes del parto, periparto y posparto.	
3	Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality.	Andra H. James, Margaret G. Jamison, Leo R. Brancazio, Evan R. Myers.	American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006	Cohorte.	III	9.058.162 admisiones de mujeres embarazadas y 73.834 admisiones postparto. Entre las admisiones de embarazo, 8.330.927 fueron partos, de éstos, 6.400.956 (77%) vaginales y 1.929.971 (23%) cesáreas. Hubo 3375 eventos tromboembólicos arteriales, 2850 accidentes cerebrovasculares y 525 infartos de miocardio, además 14.335 episodios ETV. Por lo tanto, ETV fueron 4 veces más comunes que los eventos arteriales. Entre los ETV, 11.326 (79%) fueron TVP y 3009 (21%) fueron EP o ambos. 7177 (50%) se produjeron durante el embarazo y 7158 (50%) después del parto El riesgo de TVP fue de 1,36 por cada 1000 partos y el riesgo de EP fue de 0,36 por cada 1000 partos, para un riesgo general de ETV de 1,72 por cada 1000 partos. Aunque las causas reales de la muerte no fueron estudiadas, hubo 89 muertes asociadas con ETV, para un	OBJETIVO: El propósito de este estudio fue estimar la incidencia, factores de riesgo y mortalidad relacionados con ETV en el embarazo .CONCLUSION: La incidencia de ETV en el embarazo fue mayor para mujeres de 35 años y más, mujeres negras y ciertas condiciones médicas.	Muestra de pacientes tomada de la Red Nacional de Costos en Salud y del Proyecto de Utilización y Costos del cuidado de la salud de la Agencia para la Investigación en el cuidado de la salud y la Calidad de los años 2000 a 2001 en la Universidad de Durham de Carolina del Norte, donde se registraron 9.058.162 admisiones de mujeres embarazadas y 73.834 admisiones postparto.	Pubmed.

						<p>riesgo de mortalidad de 1,1 por cada 100.000 partos. Hubo 73 muertes entre las 3009 mujeres con EP, con una tasa de letalidad de 2,4%. Condiciones médicas que se asociaron con un aumento significativo del riesgo de ETV fueron trombofilia (OR) 7,1 (IC 95 % 6,2-8,3), historia de trombosis OR 51,8 (IC 95 % 38,7-69,2), SAAF OR 24,8 (IC 95% 17,1 - 36,0), LES, OR 8,7 (IC 95 % 5,8-13,0).</p>			
4	<p>A national study of the complications of lupus in pregnancy .</p>	<p>Megan E. B. Clowse, Margaret Jamison, Evan Myers, Andra H. James.</p>	<p>American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2008</p>	<p>Casos y controles.</p>	<p>III</p>	<p>16,7 millones de nacimientos entre 2000 y 2003: 13.555 de que fueron de mujeres con diagnóstico de LES. Estos embarazos resultaron en 18,3 millones de hospitalizaciones relacionadas con el embarazo: 17.263 de los cuales fueron de mujeres con diagnóstico de LES. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES : Edad media : con LES 30.0 años – sin LES 27.5 años (p < 0.001), Edad al nacimiento > 35 años: con LES 21.2% - sin LES 14,2% (p < 0.001) Etnicidad: Blanca: con LES: 55% - sin LES 53% (p < 0.05), Africana Americana: con LES 20% - sin LES 14% (p< 0.001), Hispana: con LES 17% - sin LES 23% (p <0.001). Otra: con LES 8% - sin LES 10% (p< 0.001). Obesidad: con LES 1.2% - sin LES 1% (p = 0.39) uso de tabaco: con LES 2.9% - sin LES 2.9% (p= 0.97). Alcohol y abuso de sustancias: con LES 0.8 % - sin LES 1%(p = 0.30). Del total de la población presentaron</p>	<p>OBJETIVO: determinar el riesgo de complicaciones durante el embarazo en mujeres con LES- Diseño del estudio: Mediante el uso de la Red de pacientes Hospitalizados en los Estados Unidos de 2000 - 2003, se compararon las complicaciones maternas y del embarazo para todas las mujeres admitidas con y sin LES - CONCLUSION: Las mujeres con LES corren mayor riesgo de complicaciones médicas graves durante el embarazo.</p>	<p>16,7 millones de nacimientos entre 2000 y 2003 se registraron en bases de datos Centro de Cuidados y Costo en Salud y el Proyecto para la Utilización de la Agencia para la Investigación y la Calidad de los Estados Unidos: de ellos 13.555 fueron de mujeres con diagnóstico de LES.</p>	<p>Sistema integrado de Búsqueda.</p>

						<p>trombofilia: con LES 4.0% - sin LES 0.04 OR 34.7 IC 27.7- 43.4 (p <0.001).</p> <p>COMPLICACIONES TROMBOTICAS: Infarto: con LES 0.32% - sin LES 0.03% OR 6.5 IC 2.8-10.3 (p <0.01). Embolismo pulmonar: con LES 0.4% - sin LES 0.04% OR 5.5 IC 2.8-10.8 (p<0.01) TVP: con LES 1.0% - sin LES 0.01% OR 7.9 IC 5.0-12.6 (p<0.01).</p>			
5	Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 111 pregnancies in Chinese women.	Juntao Liu, Yan Zhao, Yijun Song, Wen Zhang, Xuming Bian, Jianqiu Yang, Dongzhou Liu, Xiaofeng Zhang, Fengchun Zhang.	The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2012	Cohorte.	III	3 muertes fueron causadas por LES severo y una de ellas por EP durante la gestación.	<p>OBJETIVO: determinar la frecuencias de los resultados adversos en el embarazo en una cohorte e identificar factores clínicos y analíticos predictivos y resultados adversos fetales y maternos en mujeres chinas con LES. - CONCLUSIÓN: El LES en la población embarazada china es generalmente similar a otras cohortes. Los embarazos pueden tener éxito en la mayoría de las mujeres con LES.</p> <p>Sin embargo, un aumento en la actividad del LES puede ocurrir en un número significativo de pacientes, incluso aquellas que son bien controladas. El resultado adverso fetal incluyendo la pérdida fetal, nacimiento prematuro y RCIU aumenta significativamente con la agudización de la enfermedad durante el embarazo con preeclampsia / eclampsia, trombocitopenia y LES activo siendo predictores independientes de mal pronóstico fetal y materno.</p>	111 embarazos de 105 pacientes mujeres con LES desde enero de 1990 a diciembre de 2008 en el Peking Union Medical College Hospital en Beijing, se revisaron retrospectivamente. Todos los pacientes cumplían con los criterios del American College of Rheumatism (1997) para la clasificación del LES	Sistema integrado de Búsqueda.
6	Clinical predictors of fetal and maternal	J. Cortes-Hernandez, J. Ordi- Ros, F. Paredes, M.	Rheumatology. 2002	Cohorte.	III	<p>COMPLICACIONES MATERNAS: 4 pacientes con AAF presentaron eventos trombóticos pese a tratamiento con heparina (1 es primer</p>	<p>OBJETIVO: evaluar los resultados del embarazo en una cohorte de pacientes con LES y evaluar los marcadores clínicos y paraclínicos relacionados con resultados</p>	103 embarazos evaluados prospectivamente entre 1984 y 1999 en el hospital de	Sistema integrado de Búsqueda.

	outcome in systemic lupus eritematosus: a prospective study of 103 pregnancies.	Casellas, F. Castillo and M. Viladell-Torres.				trimestre y 3 en postparto), 3 de estos pacientes presentaron TVP complicada en 1 caso con TEP.	maternos y fetales. - CONCLUSIÓN: Pacientes con actividad Lupicia, AAF positivos e hipertensión deben ser controlados minuciosamente durante el embarazo.	Valld Hebron de Barcelona España	
7	Risk-based secondary prevention of obstetric antiphospholipid syndrome.	A. Ruffatti, A Calligaro, T Del Ross, M Favaro, M Tonello, A Banzato, L Punzi, V Pengo.	Lupus. 2012	Cohorte.	III	Durante el embarazo, las complicaciones maternas se presentaron en el 52% de las mujeres, incluyendo preeclampsia en 7, síndrome de HELLP en 5 y trombosis en 3. En el análisis univariado la pérdida de la gestación en pacientes con SAAF se asoció con la presencia ETV, IgG anti-β2 glicoproteína I, actividad de AL, triple positividad AAF, tanto al inicio del estudio y en el momento de la pérdida de la gestación. El análisis multivariado mostró que la pérdida de la gestación durante el tratamiento convencional se asoció de forma independiente con la presencia de LES u otras enfermedades sistémicas autoinmunes (OR: 6.0, IC 95: 1.7-20.8, p = 0.01), historia de la trombosis venosa y morbilidad del embarazo (OR: 12.1, IC 95% 1,3-115,3, p = 0.03), y triple positividad de AFL (OR: 4.1, IC 95: 1.0-16.7, p= 0,05).	OBJETIVO: se realizó un estudio de casos y controles en un gran estudio de cohorte multicéntrica de mujeres embarazadas tratadas convencionalmente para verificar si los perfiles específicos de laboratorio y / o características clínicas son predictivos de los resultados de embarazo sin éxito durante y mejorar el asesoramiento y el tratamiento y la planificación del embarazo de los llamados pacientes embarazadas con SAAF 'insensible' - CONCLUSION: en el SAAF obstétrico tratado con terapias convencionales son algunos de las principales factores predictores de mala evolución del embarazo, SAAF asociado con una enfermedad autoinmunitaria como el LES, historia de la trombosis y morbilidad en el embarazo y positividad triple de AAF.	Entre 1986 y 2009 (Centro de Trombosis- Universidad de Padua - Italia), se incluyeron 410 embarazos con SAAF y LES entre ellos 57 pacientes (13,9%) con pérdida de la gestación, a las que se administraron tratamientos convencionales para manejo de SAAF así: 15% de estas mujeres fueron tratadas durante el embarazo con bajas dosis de aspirina, el 56% con heparina profiláctica con o sin bajas dosis de aspirina y 28% con heparina terapéutica con o sin bajas dosis de aspirina.	Sistema integrado de Búsqueda.

Anexo 2. Revisión sistemática SAAF

Cod	Nombre del artículo	Autores	Revista y Año de publicación	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Resultados	Observaciones	n	Base de datos
1	Experiencia en el tratamiento de pacientes embarazadas con trombosis venosa profunda en el Instituto Nacional de Perinatología.	Enrique Reyes, Muñoz, Nayeli, Martínez Huerta, Francisco Ibargüengoitia Ochoa, Samuel Vargas Trujillo, Víctor Vidal González.	Ginecología y Obstetricia de México. 2008	Cohorte.	III	45 pacientes embarazadas y con TVP de 29.3 ± 6 años de edad; embarazos 2.3 ± 1.2 , e índice de masa corporal 27.3 ± 3.5 . FACTORES DE RIESGO PARA TVP (Número de pacientes-%): SAAF 2 (4.4%).	<p>OBJETIVO: conocer las características clínicas, el tratamiento y los resultados perinatales de pacientes con trombosis venosa profunda durante el embarazo atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología-</p> <p>CONCLUSION: el tratamiento adecuado y oportuno de la trombosis venosa profunda durante el embarazo previene las complicaciones. OTROS RESULTADOS: DIAGNÓSTICO POR EDAD GESTACIONAL: primer trimestre 10 (22%); segundo 18 (40%); tercer 15 (34%) y puerperio, 2 (4%). MIEMBRO PÉLVICO AFECTADO: izquierdo 32 (71%); derecho 12 (27%) y bilateral 1 (2%). El tratamiento inicial siempre fue con heparina no fraccionada, la prevención de recurrencia, con acenocumarina en 41 casos (93%) y heparina no fraccionada en 4 (7%). EL TÉRMINO DEL EMBARAZO fue, en promedio, 38.1 ± 2 semanas de gestación; la vía: cesárea 27 (60%) y parto, 18 (40%). PESO DEL RECIÉN NACIDO: $3,026 \pm 464$ g; APGAR menor de 6 en un caso. En cuatro casos hubo complicaciones derivadas del tratamiento (tres equimosis y epistaxis, y uno con hematuria macroscópica). tromboembólicas y, en general, se relaciona con resultados maternos y fetales satisfactorios.</p>	Total de nacimientos en el periodo estudiado fue de 33,909, se comprobaron 45 casos (0.13%) de trombosis venosa profunda y embarazo (1 en 753 nacimientos) entre enero de 2000 a diciembre de 2005, en el Instituto Nacional de Perinatología de Montes Urales de México.	Pubmed.

2	Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy.	Ian A. Greer, Catherine Nelson-Piercy.	The American Society of Hematology. 2005	Revisión sistemática.	I	Se incluyeron 64 informes con 2777 embarazos. Estos se subdividen en función de la principal indicación de la HBPM. Los estudios fueron heterogéneos con respecto a trombofilia coexistente, la más común fue el SAAF (247 embarazos). En pacientes con SAAF se encontró: tasa de indicación para el uso de HBPM en TEV fue el 24 de 2777 (0.86% y el CI 95% 0,55% - 1,28%) y la tasa de trombosis arterial de 14 de 2777 (0.50%, IC 95% 0,28% -0,84%), dando una tasa global de trombosis de 38 de 2777 (1,37%, IC 95%, 0,97% - 1,87%).	OBJETIVO: realizar una revisión sistemática de todos los estudios publicados sobre el uso de heparina de bajo peso molecular en el embarazo para proporcionar datos sobre la eficacia de las HBPM, como se evidencia de eventos tromboticos venosos nuevos o recurrentes y la seguridad de las HBPM, medida por la incidencia de hemorragias graves, reacciones alérgicas de la piel y osteoporosis.- CONCLUSION: La HBPM es segura y eficaz para el tratamiento y prevención de la trombosis en el embarazo.	64 informes con 2777 embarazos y 247 embarazos con SAAF.	Pubmed.
3	Incidence of Postpartum Thrombosis and Preterm Delivery in Women with Antiphospholipid Antibodies and Recurrent Pregnancy Loss.	Christine A. Clark, Karen A. Spitzer, Mark A. Crowther, Jamie N. Nadler, Matthew D. Laskin, Joshua Waks, Carl A. Laskin.	The Journal of Rheumatology. 2007	Casos y controles.	III	RESULTADOS. Durante un período de 5 años, 260 mujeres con PRG y sin antecedentes de ET tuvieron un recién nacido vivo en la clínica Universitaria de Toronto, 87 (33,5%) fueron positivas para AAF y 173 (66,5%) fueron negativas para AAF MUJERES QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS PARA EL SAAF: 45 mujeres del grupo de AAF-positivos tenían ≥ 3 las pérdidas tempranas y 11 tenían al menos una pérdida tardía. ET EN EL EMBARAZO: No hubo episodios de trombosis durante los 260 embarazos observados. No hubo ET posparto en el grupo AAF-negativo. 1 (1,1%) mujer en el grupo de AAF-positivos presentó una TVP 3,5 semanas después del parto mientras recibía HBPM profiláctica. Ella tenía una historia de 2 pérdidas tempranas y fue positiva para los altos niveles tanto de ACL IgG y ACL	OBJETIVO: Determinar la frecuencia de partos prematuros y ET, en el puerperio y embarazos con nacidos vivos en mujeres con AAF e historia de pérdida recurrente del embarazo (RPL), pero sin ET previo.-CASOS: pacientes con PRG (al menos 2 pérdidas consecutivas en la ausencia de anomalía anatómicas (evaluado mediante histerosalpingograma o sonohisterograma), genéticas (cariotipo de la pareja), u hormonales, positivos para AAC y AL en 2 oportunidades con al menos 6 semanas de diferencia, con una gestación de al menos 27 semanas y sin historia de ET. CONTROLES: pacientes con PRG con AAF negativos sin anomalías anatómicas, hormonales o genéticas y sin historia de ET con un embarazo documentado de al menos 27 semanas.-CONCLUSION: proporción más alta de AAF-positivos tuvieron partos prematuros	260 mujeres en un periodo de 5 años en la Universidad de Toronto, con un total de 87 casos y 173 controles.	Pubmed.

						(PTT-ACL y DRVVT).Presento HELLP y se llevó cesárea no electiva a las 31 semanas de gestación, desarrolló retinopatía hipertensiva después del parto, egreso con 5.000 UI / día fraccionada heparina hasta las 6 semanas postparto.	en comparación a AAF-negativos, los ET relacionados con el embarazo fueron poco frecuentes: 99,0% de AAF-positivas con una historia de RPL y sin antecedente de ET previo.		
4	Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: Findings from the RIETE Registry.	Angeles Blanco-Molina, Javier Trujillo-Santos, Juan Criado, Luciano Lopez, Ramón Lecumberri, Reyes Gutierrez, Manuel Monreal, forthe RIETE Investigators.	Thrombosis and Haemostasis. 2007	Casos y controles.	III	<p>De las 72 embarazadas con ETV 8 tuvieron EP sintomática (confirmado), 64 tuvieron TVP sintomática (confirmado). De las 64 puérperas 17 tuvieron EP y 47 tuvieron TVP.</p> <p>RESULTADOS DE TEST PARA TROMBOFILIAS EN 72 PACIENTES EMBARAZADAS POR TRIMESTRE: PRIMER TRIMESTRE: TEST REALIZADO A 12 pacientes (41%) de ellas TEST POSITIVO: 8 (67%),TEST NEGATIVO: 4 (33%) y POSITIVO PARA SAAF: 1 (3.4%), SEGUNDO TRIMESTRE : TEST REALIZADO A 9 pacientes (69%) de ellas TEST POSITIVO: 3 pacientes (33%) y TEST NEGATIVO: 6 pacientes (67%) y de los positivos fueron POSITIVO PARA SAAF: 0 pacientes. TERCER TRIMESTRE: TEST REALIZADO A 20 pacientes (67%) de ellas TEST POSITIVO: 6 pacientes (30%) y TEST NEGATIVO: 14 pacientes (70%) y de los positivos fueron POSITIVO PARA SAAF: 2 pacientes (6.7%).</p>	<p>OBJETIVO: Comparar las características clínicas y los resultados de todas la embarazadas y pacientes puérperas con tromboembolismo venosos agudo y no embarazadas con igual rango de edad.</p> <p>CONCLUSION: Los ETV se desarrollan en el primer trimestre en 40 % de las mujeres embarazadas, esto sugiere que la trombopprofilaxis cuando se indica en el embarazo podría iniciarse en el primer trimestre. Ningún paciente presento sangrado antes del nacimiento, pero después del parto el riesgo de resangrado excede el riesgo de recurrencia.</p>	Hasta mayo de 2005, 11.630 participantes fueron incluidos en el estudio RIETE, de ellos 847 (7.3%) fueron mujeres < 47 años, de ellas 72 pacientes con ETV (8.5%) estaban embarazadas y 64 pacientes (7.5%) presentaron ETV en el postparto. Las 847 mujeres se compararon con 712 mujeres de la misma edad no embarazadas.	Pubmed.

5	Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality.	Andra H. James, Margaret G. Jamison, Leo R. Brancazio, Evan R. Myers.	American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006	Cohorte.	III	<p>9.058.162 admisiones de mujeres embarazadas y 73.834 admisiones postparto. Entre las admisiones de embarazo, 8.330.927 fueron partos, de éstos, 6.400.956 (77%) vaginales y 1.929.971 (23%) cesáreas. Hubo 3375 eventos tromboembólicos arteriales, 2850 accidentes cerebrovasculares y 525 infartos de miocardio, además 14.335 episodios ETV. Por lo tanto, ETV fueron 4 veces más comunes que los eventos arteriales. Entre los ETV, 11.326 (79%) fueron TVP y 3009 (21%) fueron EP o ambos. 7177 (50%) se produjeron durante el embarazo y 7158 (50%) después del parto El riesgo de TVP fue de 1,36 por cada 1000 partos y el riesgo de EP fue de 0,36 por cada 1000 partos, para un riesgo general de ETV de 1,72 por cada 1000 partos. Aunque las causas reales de la muerte no fueron estudiadas, hubo 89 muertes asociadas con ETV, para un riesgo de mortalidad de 1,1 por cada 100.000 partos. Hubo 73 muertes entre las 3009 mujeres con EP, con una tasa de letalidad de 2,4%. Condiciones médicas que se asociaron con un aumento significativo del riesgo de ETV fueron trombofilia (OR) 7,1 (IC 95 % 6,2-8,3), historia de trombosis OR 51,8 (IC 95 % 38,7-69,2), SAAF OR 24,8 (IC 95% 17,1 - 36,0), LES, OR 8,7 (IC 95 % 5,8-13,0).</p>	<p>OBJETIVO: Estimar la incidencia, factores de riesgo y mortalidad relacionados con ETV en el embarazo. Conclusión: La incidencia de ETV en el embarazo fue mayor para mujeres de 35 años y más, mujeres negras y ciertas condiciones médicas. - CONCLUSIÓN: La incidencia de eventos tromboticos venosos en el embarazo fue mayor que la reportada por la literatura. Mujeres de 35 años y más, negras, con ciertas condiciones médicas y complicaciones obstétricas parecen estar en mayor riesgo.</p>	<p>Muestra de pacientes tomada de la Red Nacional de Costos en Salud y del Proyecto de Utilización y Costos del cuidado de la salud de la Agencia para la Investigación en el cuidado de la salud y la Calidad de los años 2000 a 2001 en la Universidad de Durham de Carolina del Norte, donde se registraron 9.058.162 admisiones de mujeres embarazadas y 73.834 admisiones postparto.</p>	Pubmed.
---	--	---	---	----------	-----	---	---	---	---------

6	Epidemiology of Pregnancy-associated Venous Thromboembolism: A Population-based Study in Canada.	Shiliang Liu, Jocelyn Rouleau, K. S. Joseph, RegSauve, Robert M. Liston, David Young, Michael S. Kramer.	Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2009	Cohorte.	III	<p>PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO PARA EP DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN EN PERIPARTO: SAAF (OR ajustado: 12.9 IC 95%: 4.4-38.0; diferencia de riesgo ajustada 23,7 por 10 000), LES (OR ajustado: 3.9, IC 95%: 1.9-7,8, diferencia de riesgo ajustada 5,8 por 10 000). PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO PARA TVP DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN EN PERIPARTO: SAAF (OR ajustado: 5.1, IC 95%: 1.8-14.3; diferencia de riesgo ajustada 96.4 por 10 000), LES (OR ajustado: 2.3, IC 95%: 1.1-4.8, diferencia de riesgo ajustada 49.3 por 10 000).</p>	<p>OBJETIVO: estimar la frecuencia e identificar los factores de riesgo eventos tromboticos asociados al embarazo incluyendo TVP y EP que requieren hospitalización. No se discriminan resultados en preparto y postparto asociados a estado inmunológico, solo datos en periparto.- CONCLUSIÓN: Los casos de muertes por ETV se presentan con mayor con frecuencia durante el período periparto. Aunque la mortalidad por ETV asociada al embarazo es baja, las características maternas y otros factores pueden ser utilizados para identificar a las mujeres en riesgo de ETV.</p>	<p>A través de 15 años, 4677 mujeres desarrollaron TVP y 2144 EP (239 tenía tanto TVP y EP). Registros de códigos CE-10 de ingreso y egreso hospitalario en Instituto Canadiense de Información Sanitaria a partir del año fiscal 1991-1992 a 2005-2006 se recolectaron para formar una cohorte de mujeres con riesgo de eventos tromboembólicos venosos antes del parto, periparto y posparto.</p>	Pubmed.
7	Antibody profile and clinical course in primary anti phospholipid syndrome with pregnancy morbidity.	Ruffatti Amelia, Tonello Marta, Del Ross Teresa, Cavazzana Anna, Grava Chiara, Noventa Franco Tona Francesco, Iliceto Sabino, Pengo Vittorio.	Thrombosis and Haemostasis. 2006	Cohorte	III	<p>CARACTERISTICAS DE LA POBLACION CON SAAF (53 pacientes): Edad media al momento del diagnóstico de SAAF 31.5 años, Tipo de complicaciones obstétricas previas: Muerte fetal 38 (72%)- Preeclampsia 3 (6%)- Aborto espontaneo 12 (22%). Diagnóstico de laboratorio (pacientes, %): ACL y B2GP I: 53 (100%), AL, ACL y B2GP I: 16 (30%). ET previo 16 (30%)- EP 3 (6%)- TVP 5 (9%), INFARTO 8 (15%). CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES CON ET PREVIO: 8 eventos arteriales y 8 eventos venosos, 14 de ellas con AL positivo, asociación entre ET y</p>	<p>OBJETIVO: Evaluar el perfil de anticuerpos antifosfolipidos en los pacientes con SAAF y su relación con manifestaciones clínicas relacionando pruebas de laboratorio, eventos tromboticos o embarazos fallidos durante el seguimiento.- CONCLUSION: El SAAF primario con morbilidad en el embarazo en clasificación categoría I, es diferente entre los grupos de pacientes y puede ser identificado por medio de test de laboratorio. La triple positividad y/o historia de tromboembolismo previo predicen nuevos eventos tromboticos y nuevas pérdidas gestacionales.</p>	<p>De agosto de 1989 a junio de 2004, 600 mujeres con complicaciones obstétricas inexplicadas fueron estudiadas para SAAF. De ellas 547 tuvieron test negativos o títulos bajos positivos. 53 mujeres (8.8%) del total de las mujeres examinadas fueron clasificadas como SAAF primario y fueron seguidas por un periodo de 6.3 años (0.5- 15</p>	Sistema integrado de Búsqueda.

					<p>AL (OR 122.5 IC 95% 16-957 p< 0.0001), presencia de AL, ACL y B2GP I y eventos tromboticos (OR 16.2 IC 95% 0.9-292 p = 0.01). La media del valor de IgG B2GP I fue de 118 UI (37-963 UI) para pacientes con positividad para AL, ACL y B2GP I, el valor medio de IgG ACL fue diferente entre el grupo con 3 anticuerpos positivos y positividad solo para AL y B2GP I (r= 0.6 p< 0.001).Durante el seguimiento se desarrollaron 8 eventos tromboticos (2.4 pacientes año) de ellos 3 venosos: un síndrome de BuudChiari, una TVP y un EP. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS EVENTOS TROMBOTICOS DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO: Edad: ET 27.6 +/- 3.6 - no ET 32.1 +/- 4.1 – OR 0.8 IC 95% 0.6-0.9 p= 0.02 Perdida fetal : ET 8 (100%) - no ET 73.3% – OR 6.3 IC 95% 0.3-135 p = 0.67, Recibir terapia vs no recibir terapia : ET 5 (62.5%) - no ET 35 (77.8%) – OR 1 IC 95% - p -, warfarina vs no recibir terapia : ET 2(12.5%) - no ET 5 (11.1%)– OR 2.8 IC 95% 0.4-18.5 p= 0.78, aspirina vs no recibir terapia : ET 1 (12.5%) - no ET 5 (11.1%) – OR 11.3 IC 0.1-14.5 p= 0.78, ET previo ET 8 (100%) - no ET 8 (17.8%) – OR 30.3 IC 95% 3.4-1499 p = 0.0001, ACL, AL, B2GP I positivos : ET 8(100%) - no ET 8 (17.8%) – OR 30.3 IC 95% 3.4-1499 p= 0.0001. 47 de las 53</p>	años).	
--	--	--	--	--	--	--------	--

						<p>mujeres se embarazaron nuevamente y 7 de ellas no terminaron su gestación (15%). FACTORES DE RIESGO PARA PERDIDA DE UNA NUEVA GESTACION: ET previo: perdida gestación 6 (85.7%) –no perdida de gestación 5 (12.5%) OR 42 IC 95% 41-4253 p = 0.002, ACL, AL, B2GP I positivos: perdida gestación 5 (71.4%) –no perdida de gestación 5(12.5%) OR 17.5 IC 95% 26-115.7 p= 0.003</p>			
8	<p>High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome.</p>	<p>Michal J. Simchen, Mordechai Dulitzki, Guy Rofe, HagitShani, PninaLangevitz, Eyal Schiff, Rachel Pauzner.</p>	<p>Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2011</p>	Cohorte.	III	<p>CARACTERISTICAS PREVIAS DE LOS 2 GRUPOS: Edad: HPT 34.6 +/- – PT 32.9 +/- 4.9 p = NS, Perdida gestacional anterior: HPT 14 – PT 24 p = NS, Perdida gestacional en el tercer trimestre: HPT 8 – PT 10 p = NS, ET previo: HPT 9 – PT 15 p = NS, LES: HPT 7 – PT 12 p = NS , Trombofilia genética: HPT 4 – PT 8 p = NS. EVENTOS TROMBÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO ÍNDICE ocurrieron en 5/20 (25%) mujeres del grupo de HPT y 2/35 (5,7%) mujeres del grupo PT (p=0.086).</p>	<p>OBJETIVO: Investigar si en los pacientes con SAAF con títulos de anticuerpos positivos están asociados con resultado adverso en el embarazo. - CONCLUSION. Las mujeres embarazadas con SAF y títulos de AAF positivos altos son un grupo de riesgo único y muy alta para resultado fetal / neonatal adverso. Estricta vigilancia y posiblemente opciones de terapia adicional deben ser exploradas para esta población de pacientes.</p>	<p>51 mujeres con SAAF fueron seguidos durante 55 embarazos en el Sheba Medical Center de Israel, a todas ellas les midieron antes del embarazo ACL , a-β2-glicoproteína I, y AL y se dividieron en dos grupos: 20 mujeres en el grupo HPT (título de anticuerpos alto positivo o > a 4 veces el valor normal) y 35 mujeres en los grupos de PT (resto de mujeres con títulos positivos).</p>	<p>Sistema integrado de Búsqueda.</p>
9	<p>Thrombotic events during long-term follow-up</p>	<p>G Lefe`vre, M Lambert, J-L Bacri, S Dubucquoi, T</p>	<p>Lupus. 2011</p>	Cohorte.	III	<p>Edad al diagnóstico de SAAF obstétrico fue de 33+/- 11 años. ANTES DEL DIAGNÓSTICO DE SAAF OBSTETRICO,</p>	<p>OBJETIVO: evaluar la tasa de eventos trombóticos después del diagnóstico de SAAF obstétrico de acuerdo a los criterios revisados de 2006.</p>	<p>Revisión historias clínicas de todas las mujeres con sospecha de SAAF obstétrico referidas</p>	<p>Sistema integrado de Búsqueda.</p>

	<p>of obstetric antiphospholipid syndrome patients.</p>	<p>Quemeneur, C Caron, D Launay, V Houfflin-Debarge, E Hachulla, X Kyndt, D Subtil and P-Y Hatron.</p>			<p>habían concebido 89 fetos con 22 nacidos vivos. 67 embarazos patológicos compuesto por 27 abortos involuntarios durante el primer trimestre, 31 pérdidas fetales y nueve partos prematuros. Cuatro pacientes habían desarrollado TV superficial antes del diagnóstico de SAAF obstétrico, en dos ocasiones para 3 pacientes, y en 4 para un paciente sin TVP. Las 32 pacientes estaban tomando solo ASA (75-100 mg / día), HBPM subcutánea se añadió durante los embarazos y continuó durante 6 semanas después del parto. DESPUÉS DEL DIAGNOSTICO DE SAAF OBSTÉTRICO, 18 pacientes concibieron 23 veces, que culminaron en nacimientos vivos para el 70% y complicado por 4 abortos involuntarios en el primer trimestre, 3 pérdidas fetales y 3 partos prematuros. Cuatro pacientes experimentaron ET durante un seguimiento medio de 34+/- 25 meses. 28 pacientes no experimentaron ET tras el diagnóstico de SAAF obstétrico. AL fue positiva en 20 pacientes, ACL en 18 y A b2GPI en 19 pacientes. 11 pacientes tenían sólo una prueba inmunológica positiva (AL, ACL o A b2GPI-), 5 tenían dos pruebas positivas, y 12 tenía tres pruebas positivas. 13 pacientes fueron ANA positivo. EL SEGUIMIENTO fue de 50+/- 37 meses, excluyendo los embarazos y la duración administración de HBPM. Tasa de eventos trombóticos fue</p>	<p>CONCLUSION: Los resultados sugieren que las pacientes con SAAF obstétrico pueden tener un alto índice de trombosis, aun cuando el ASA se haya prescrito. Los pacientes con SAAF y sus médicos generales deben ser informados de este riesgo de trombosis, y conscientes de los factores de riesgo adicional, tales como anticonceptivos que contienen estrógeno y situaciones en las que la anticoagulación profiláctica deben ser considerados, tales como inmovilización prolongada. La detección de ANA detección y / o LES concomitante, y múltiples positividades AAF podría estar asociado con una trombosis mayor frecuencia. Estudios más amplios son necesarios para evaluar los factores de riesgo asociados con trombosis en puramente SAAF obstétrica.</p>	<p>al Hospital Universitario de la Universidad Lille Nord de France y al Hospital Valenciennes entre enero 1995 y diciembre de 2009, 32 pacientes con SAAF obstétrico se estudiaron retrospectivamente , con un seguimiento medio de 50±37 meses.</p>	
--	---	--	--	--	--	---	---	--

					<p>3.3/100 pacientes-año. Ninguno paciente con una solo anticuerpo positivo (n = 11) desarrollo ET.</p> <p>La tasa de trombosis para pacientes con positividad doble o triple para AAF (N = 7 y n = 14, respectivamente) fue 4.6/100 pacientes-año. ANA-positivo en SAAF obstétrico (N = 16) y LES asociado SAAF obstétrico (N = 4), cuyas tasas respectivas de eventos trombóticos fue 4,5 y 10/100 pacientes-año.</p> <p>CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON EVENTOS TROMBOTICOS (fueron 4 pacientes en total enumerados del 1 al 4) : EDAD: entre 30 y 34 años (Edad media de 33 años), ABORTOS > 3 EN EL PRIMER TRIMESTRE: 1 paciente (paciente 4 que presento 4 abortos en el primer trimestre), > 1 PERDIDA FETAL : 3 pacientes (Paciente 1: 1 perdida fetal, paciente 2: 1 perdida fetal, paciente 3:6 perdidas fetales) . > 1 PARTO PRETERMINO: 1 paciente (paciente 1: 2 perdidas fetales), TVP: 2 pacientes (paciente 3:2 TVP, paciente 4: 4 TVP). AL POSITIVO: 3 pacientes (paciente 1, paciente 2 y paciente 3). ACL POSITIVO 4 pacientes (paciente 1: >300 UGPL, paciente 2: positivo, paciente 3: >200 UGPL, paciente 4: >80 UGPL). TOTAL ANTICUERPOS POSITIVOS: los 4 pacientes presentaron anticuerpos positivos (paciente 1: 3 anticuerpos positivos, paciente 2: 2 anticuerpos positivos,</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>paciente 3: 3 anticuerpos positivos, paciente 4:2 anticuerpos positivos).</p> <p>FACTORES DE RIESGO VASCULA: 1 paciente (consumo de 8 cigarrillos al día),</p> <p>EVENTOS POSTERIORES AL DIAGNOSTICO DE SSAF OBSTETRICO: los 4 pacientes presentaron TVP con EP y uno de ellos presento adicionalmente accidente cerebral isquémico transitorio (paciente 1). INICIO DE LA ASPIRINA EN RELACION AL EVENTO TROMBOTICO: entre 20 y 71 meses (promedio 34 meses).</p>			
10	<p>The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy-related first time venous thrombosis – a population-based case-control study.</p>	<p>A. Bergrem, E.M. Jacobsen, F.E. Skjeldestad, A.F. Jacobsen, M. Skogstad, P.M. Sandset.</p>	<p>Thrombosis Research. 2010</p>	<p>Casos y controles.</p>	<p>III</p>	<p>PREVALENCIA DE AAF EN EL EMBARAZO RELACIONADOS CON ETV:</p> <p>AL TPTa LR (punto de corte: 1.193) Casos n (%):7 (2.2), Controles : 4 (1.1), OR 2,0 IC 95% 0.6-6.9. AL RVVT LR (punto de corte: 1.160): Casos n (%):5 (1.6), Controles: 4 (1.1) OR 1.4 IC 95% 0.4-5. AL TOTAL: Casos n (%):10 (3.2), Controles : 8 (2.3) OR IC 95% 0.6-3.7. Anti-β2GP1 IgG SGU (punto de corte 5.0): Casos n (%):9 (2.9) , Controles : 4 (1.1), OR 2.6 IC 95% 0.8-8.5. Anti-β2GP1 IgM SMU (punto de corte 20.0): Casos n (%):4 (1.3), Controles: 4 (1.1) OR 1.1, IC 95% 0.3-4.6. AL IgG GPL (punto de corte 11.0): Casos n (%):9 (2.9), Controles 4 (1.1) OR 2.6 IC 95% 0.8-8.5. AL IgM MPL (punto de corte 20.0): Casos n (%):8 (2.6), Controles: 4 (1.1) OR 2.3 IC 95% 0.7-7.7. AL total: Casos n (%):14 (4.5)</p>	<p>OBJETIVO: investigar la asociación de diferentes AAF, ya sea solos o en combinación y su relación con ETV por primera vez en el embarazo, se considera la contribución del factor V Leiden y / o los polimorfismos gen de la protrombina G20210A (Polimorfismo de protrombina).</p> <p>- Hipótesis principal: los casos con antecedentes de ETV relacionados con el embarazo tuvieron mayor prevalencia de AAF, en comparación con los controles.</p> <p>- CONCLUSION: la positividad de varios, pero no solo AAF estaba débilmente asociada con antecedentes de ETV pre-y post natal.- Observaciones: Estudio en pacientes obstétricas, con SAAF y sin antecedente de ETV previo.</p>	<p>CASOS: 559 mujeres que habían completado 23 semanas de embarazo, con un diagnóstico de TV durante el embarazo o dentro de los tres meses posteriores al parto fueron identificados en 18 hospitales, seleccionados mediante la búsqueda en los códigos CIE-9 o 10 del Registro de pacientes y el Registro Médico de Nacimientos de Noruega durante el período de estudio 1990-2003.Despues del proceso se seleccionaron 313</p>	<p>Sistema integrado de Búsqueda.</p>

					<p>,Controles 8 (2.3): OR 2.0 IC 95% 0.8-4.9. Un AAF positivo: Casos n (%):29 (9.3), Controles: 24 (6.8) OR 1.4 IC 95% 0.8-2.5. Un anticuerpo positivo excluyendo test IgM: Casos n (%):19 (6.1) , Controles : 16 (4.1) OR 1.4 IC 95% 0.7-2.7. Multipositividad (> 2 anticuerpos): Casos n (%):9 (2.9), Controles: 0 (0).</p> <p>EMBARAZO RELACIONADO CON EL PRIMER EVENTO TROMBOTICO VENOSO Y AAF: AL TPTa LR (punto de corte): Casos n (%):4 (1.3) , Controles : 4 (1.1) OR 1.2 IC 95% 0.3-4.8. AL RVVT LR (punto de corte: 1.160): Casos n (%): Controles: 4 (1.1) OR NA. AL TOTAL: Casos n (%):4 (1.3), Controles: 8 (2.3) OR 0.6 IC 95% 0.2-2.0. Anti-β2GP1 IgG SGU (punto de corte 5.0): Casos n (%):2 (0.7), Controles 4 (1.1), OR 0.6 IC 95% 0.1-3.2. Anti-β2GP1 IgM SMU (punto de corte 20.0): Casos n (%): 2 (0.7), Controles: 4 (1.1) OR 0.6, IC 95% 0.1-3.2. Anti β2GP1 total: Casos n (%):4 (1.3), Controles: 8 (2.3) OR 0.6 IC 95% 0.2-2.0. AL IgG GPL (punto de corte 11.0): Casos n (%):2 (0.7), Controles 4 (1.1) OR 0.6 IC 95% 0.1-3.2. AL IgM MPL (punto de corte 20.0): Casos n (%):5 (1.7), Controles: 4 (1.1) OR 1.5 IC 95% 0.4-5.6. AL total: Casos n (%):7 (2.3) , Controles : 8 (2.3) OR 8 (2.3) IC 95% 0.4-2.9 . Un AAF positivo: Casos n (%):15 (5.0), Controles: 24 (6.8) OR 0.7 IC 95% 0.4-1.4. Un anticuerpo</p>		<p>casos. CONTROLES: del Registro Médico de Nacimientos de Noruega eligió a cuatro mujeres, que dieron a luz en el Hospital Universitario de Oslo al mismo tiempo. Fueron elegibles 1.229 controles. Después del proceso de selección 353 controles participaron La población de estudio final incluyó 313 casos y 353 controles sin eventos trombóticos previos antes del embarazo índice. Se tomaron muestras de sangre a lo largo del 2006, es decir, 3-16 años después del embarazo índice. Media de diferencia de tiempo entre el embarazo índice y la muestra de sangre de 8,8 años para AAF positivo y 8,9 años para AAF negativos de los casos.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

						positivo excluyendo test IgM: Casos n (%):8 (2.7), Controles: 16 (4.5) OR 0.6 IC 95% 0.2-1.4.			
11	Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients.	R Cervera, M A Khamashta, Y Shoenfeld, M T Camps, S Jacobsen, E Kiss, M Bertolaccini, M-C.Boffa, G R V Hughes, Zeher, A Tincani, I Kontopoulou -Griva, M Galeazzi, F Bellisai, P L Meroni, R H W M Derksen, P G de Groot, E Gromnica-Ihle, M Baleva, M Mosca, S Bombardieri, F Houssiau, J-C Gris, I Quéré, E Hachulla, C Vasconcelos, B Roch, A, Fernández-Nebro, J-C Piette, G Espinosa, S Bucciarelli, C N Pisoni.	Annals of the Rheumatic Diseases. 2009	Cohorte.	III	820 (82,0%) mujeres y 180 (18,0%) pacientes del sexo masculino. De ellos 985 (98,5%) blancos, 5 (0,5%) negros y 10 (1,0%) pacientes de otras razas. Un total de 53,1% tenían SAF primario, el 36,2% tenían SAF asociado a LES, 5,0% asociada a síndrome similar al lupus y 5,7% con otras enfermedades. 3 de 121 mujeres (2,5%) con SAAF obstétrico desarrollo eventos trombóticos durante los 5 años de seguimiento (1 paciente desarrollo TVP, 1 apoplejía uno y 1 SAF catastrófico) solo una paciente estaba recibiendo aspirina en el momento del evento.	OBJETIVO:: Identificar las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con SAAF durante un período de 5 años (1999-2004) y determinar los parámetros clínicos e inmunológicos con importancia pronóstica en una cohorte de pacientes con SAAF. - CONCLUSION: los pacientes con SAAF desarrollaron una morbilidad y mortalidad significativa a pesar del tratamiento actual (oral anticoagulantes orales o antiagregantes, o ambos).	1000 pacientes con SAF de 13 países europeos (DEBO PONER LOS PAISES) fueron seguidos desde 1999 hasta 2004.	Sistema integrado de Búsqueda.
12	Risk-based secondary prevention of obstetric antiphospholipid syndrome.	A. Ruffatti, Calligaro, T Del Ross, M Favaro, M Tonello, A Banzato, L Punzi and V Pengo.	Lupus. 2012	Cohorte.	III	Durante el embarazo, las complicaciones maternas se presentaron en el 52% de las mujeres, incluyendo preeclampsia en 7, síndrome de HELLP en 5 y trombosis en 3. En el análisis univariado la	OBJETIVO: descubrir los tratamientos más eficaces y seguros en mujeres de alto riesgo embarazadas con AAF en un estudio multicéntrico a gran escala que se centra en el efecto de los tratamientos sobre el resultado del	Entre 1986 y 2009 (Centro de Trombosis- Universidad de Padua - Italia), se incluyeron 410 embarazos con	Sistema integrado de Búsqueda.

					<p>pérdida de la gestación en pacientes con SAAF se asoció con la presencia ETV, IgG anti-β2 glicoproteína I, actividad de AL, triple positividad AAF, tanto al inicio del estudio y en el momento de la pérdida de la gestación. El análisis multivariado mostró que la pérdida de la gestación durante el tratamiento convencional se asoció de forma independiente con la presencia de LES u otras enfermedades sistémicas autoinmunes (OR: 6.0, IC 95: 1.7-20.8, p = 0.01), historia de la trombosis venosa y morbilidad del embarazo (OR: 12.1, IC 95% 1,3-115,3, p = 0.03), y triple positividad de AFL (OR: 4.1, IC 95: 1.0-16.7, p= 0,05).</p>	<p>embarazo en mujeres con SAAF y más factores de riesgo para pérdida de la gestación. - CASOS: 559 mujeres que habían completado 23 semanas de embarazo, con un diagnóstico de TV durante el embarazo o dentro de los tres meses posteriores al parto fueron identificados en 18 hospitales, seleccionados mediante la búsqueda en los códigos CIE-9 o -10 del Registro de pacientes y el Registro Médico de Nacimientos de Noruega durante el período de estudio 1990-2003. Después del proceso se seleccionaron 313 casos. - CONTROLES: del Registro Médico de Nacimientos de Noruega eligió a cuatro mujeres, que dieron a luz en el Hospital Universitario de Oslo al mismo tiempo. Fueron elegibles 1.229 controles. Después del proceso de selección 353 controles participaron. La población de estudio final incluyó 313 casos y 353 controles sin eventos trombóticos previos antes del embarazo índice. Se tomaron muestras de sangre a lo largo del 2006, es decir, 3-16 años después del embarazo índice. Media de diferencia de tiempo entre el embarazo índice y la muestra de sangre de 8,8 años para AAF positivo y 8,9 años para AAF negativos de los casos. -CONCLUSIÓN: la pérdida del embarazo durante tratamientos convencionales se asociaron de forma independiente con una historia de la trombosis y morbilidad en el embarazo, presencia de lupus eritematoso sistémico (LES) o de otro tipo de enfermedad autoinmune y triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos.</p>	<p>SAAF entre ellos 57 pacientes (13,9%) con pérdida de la gestación, a las que se administraron tratamientos convencionales para manejo de SAAF así: 15% de estas mujeres fueron tratadas durante el embarazo con bajas dosis de aspirina, el 56% con heparina profiláctica con o sin bajas dosis de aspirina y 28% con heparina terapéutica con o sin bajas dosis de aspirina.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

13	A cross-sectional study of clinical thrombotic risk and preventive treatments in antiphospholipid syndrome.	D. Erkan, Y. Yazici, M. G. Peterson, L. Sammaritano, M.D. Lockshin.	Rheumatology. 2002	Cross sectional	III	<p>PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO PARA ETV EN EL ANALISIS MULTIVARIADO: Embarazo: Grupo A: 14 %, Grupo B: 0% p= 0.005.</p> <p>FACTORES DE RIESGO ADICIONALES EN PACIENTES CON SAAF Y EVENTOS TROMBOTICOS VENOSOS Y ARTERIALES: Embarazo: Eventos venosos (n: 34): 4 eventos, Eventos arteriales (n: 43): 5 eventos, p= 0.98.</p>	<p>OBJETIVO: los AAF son el mayor riesgo para trombosis. Otro factor clínico es su existencia en el SAAF. Se desarrollo un estudio tipo cross-sectional para analizar los factores de riesgo adicionales y posibles tratamientos preventivos en pacientes con SAAF, y comparar los resultados con los obtenidos de pacientes con AAF (sin historia de trombosis vascular o morbilidad en el embarazo).- CONCLUSION: mientras los factores de riesgo fueron similares entre los grupos, el embarazo y los procedimientos quirúrgicos incrementan el riesgo de trombosis. Poseer una combinación de factores de riesgo puede incrementar la, ocurrencia de trombosis arteriales pero no de trombosis venosas. El uso de aspirina y/o hidroxicloroquina pueden ser protectores contra trombosis en individuos con AAF positivos y asintomáticos.</p>	<p>PACIENTES CON SAAF: 162 pacientes con del registro de SAAF del Departamento de Reumatología Hospital para Cirugía Especial de la universidad de Cornell (New York). De ellos fueron excluidos pacientes quienes tuvieron solamente eventos en el embarazo (n: 45), accidentes isquémicos transitorios (n: 15), y pacientes con datos incompletos. De este grupo 77 pacientes con SAAF y eventos trombóticos no relacionados con el embarazo fueron incluidos (Grupo A), para un periodo de seguimiento de 6 meses previos a su ultimo evento vascular.</p> <p>PACIENTES CON AAF POSITIVOS Y ASINTOMATICOS: (Grupo B) 56 pacientes asintomáticos con AAF positivos (títulos medios a altos de ACL y/o ALC pero sin</p>	Sistema integrado de Búsqueda.
----	---	---	--------------------	-----------------	-----	--	---	--	--------------------------------

								historia de eventos vasculares en la gestación) tomados del registro de LES y de la base de datos de SAAF del laboratorio de Inmunología del Hospital para Cirugía Especial (resultados entre 1999-2000), con un periodo de estudio de 6 meses previos a su última visita al hospital	
14	Association Between Inherited Thrombophilias, Antiphospholipid Antibodies, and Lipoprotein A Levels and Venous Thromboembolism in Pregnancy.	DotunOgunyemi, Francisco Cuellar, WayneKu, Yale Arkel.	American Journal of Perinatology. 2003	Casos y controles.	III	17 pacientes (57%) de los casos de ETV frente a 2 (7%) de los controles tenían un diagnóstico específico de trombofilia (p <0,001). Los resultados fueron los siguientes (casos % vs controles %): Factor V Leiden (27% vs 3%), p = 0,026, mutación homocigota 677 de la enzima metilenoetrahidrofoloreductasa (10% vs 44%), p = 0,017, mutación del gen de la protrombina (11% frente a 0%), déficit de proteína C (7% frente a 0%), AAF (27% vs 3%) p = 0,026, niveles medios de lipoproteínas 49 frente a 23 mg / dl, p = 0,008, niveles medios de homocisteína 7,8 frente a 7,1 umol / L. Dos de los controles fueron tratados con HBPM durante el embarazo y uno de ellos tenía un diagnóstico de SAAF por AAC IgM con abortos habituales, el otro tenía la mutación del factor V Leiden con RCIU y preeclampsia grave	OBJETIVO: evaluar la asociación entre ETV en el embarazo con factores trombofílicos.- CONCLUSION: sugiere asociación entre los ET durante el embarazo y trombofilia, especialmente mutación del Factor V Leiden y AAF elevados- Factores trombofílicos estudiados: Mutación del factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina, SAAF, deficiencia de proteína S, C o de antitrombina III. - CONCLUSION: Se sugiere una asociación entre eventos tromboticos en el embarazo y trombofilias, especialmente mutación del factor V de Leiden y AAF. Un nuevo hallazgo es la asociación de niveles elevados de lipoproteina A con eventos tromboticos en el embarazo.	Estudio prospectivo de casos y controles en el Hospital Morristown Memorial, Nueva Jersey entre 1998 y 2000. CASOS: embarazadas con TVP o EP (30 mujeres). CONTROLES: mujeres embarazadas sin ETV (30 mujeres) que consintieron en estudio y fueron pareadas por raza y edad.	Sistema integrado de Búsqueda.

						anterior. PRUEBAS DE TROMBOFILIA: AAC IgM: ETV: 3 (10%) - No ETV: 1 (3%), AAC IgM: ETV: 6 (20%) - No ETV: 0, p= 0.011, OR 6. IC 95% 0.659–0.955. AL: ETV: 2 (7%) - No ETV: 0. AAF: ETV: 8 (27%) - No ETV: 1 (3%), p= 0.026. OR: 8 IC 95% 1.065– 60.085.			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--