

## Trabajo de fin de grado

Síndrome antifosfolipido en el embarazo.  
Antiphospholipid syndrome in pregnancy.



**Autora: Cristina Ceñal Bretones**

Director: Dr. Jesús Merino Pérez

Grado en Enfermería

Promoción 84

Facultad de enfermería Marqués de Valdecilla

Santander, septiembre 2018

## INDICE

<b>Resumen</b> .....	4
<b>Summary</b> .....	4
<b>Objetivo del trabajo</b> .....	5
<b>Capítulo II: Etiología del SAF</b> .....	6
<b>Capítulo III: Prevalencia de la enfermedad</b> .....	7
<b>Capítulo IV: Patogenia</b> .....	7
<b>5.1.: Anticuerpos anticardiolipinas (aCL)</b> .....	8
5.1.1. Autoantígeno.....	8
5.1.2 Función biológica .....	9
5.1.3 Autoanticuerpos AAC .....	9
5.1.4 Papel patogénico.....	9
5.1.5 Genética .....	10
5.1.6 Métodos de detección .....	10
<b>5.2. Anticuerpos anti-β2-glicoproteína I</b> .....	11
5.2.1 Autoantígeno.....	11
5.2.2 Función biológica .....	11
5.2.3 Anticuerpo anti-β2GPI.....	11
5.2.4 Métodos de detección .....	12
<b>5.3. Anticoagulante Lúpico</b> .....	12
5.3.1 Autoantígenos .....	12
5.3.2 Anticuerpo AL.....	12
5.3.3 Detección del anticoagulante Lúpico .....	13
<b>5.4. Anticuerpos anti-Protrombina</b> .....	15
5.4.1 Autoantígeno.....	15
5.4.2 Autoanticuerpo aPT .....	15
<b>5.5. Anticuerpos anti-anexina V</b> .....	15
5.5.1 Autoantígeno.....	15
5.5.2 Anticuerpo anexina V .....	15
<b>5.6. Anticuerpos antifosfatidilserina</b> .....	16
<b>5.7. Anticuerpos antifosfatidiletanolamina</b> .....	16

<b>5.8. Anticuerpos anti-proteína C y proteína S .....</b>	<b>16</b>
5.8.1 Autoantígenos .....	16
5.8.2 Autoanticuerpos aPC y Aps .....	16
<b>Capítulo VI: Clasificación y diagnóstico del SAF .....</b>	<b>17</b>
6.1 Manifestaciones clínicas .....	17
6.2 Criterios de laboratorio .....	17
<b>Capítulo VII: SAF catastrófico .....</b>	<b>18</b>
7.1 Criterios clasificatorios del SAF catastrófico .....	18
7.2 Manifestaciones clínicas .....	19
7.3 Alteraciones hematológicas .....	20
7.4 Complicaciones obstétricas.....	20
<b>Capítulo VIII: Tratamiento del SAF .....</b>	<b>20</b>
<b>Capítulo IX: Consecuencias del aborto en la mujer .....</b>	<b>21</b>
<b>Reflexión personal (desde la perspectiva de la Enfermería) .....</b>	<b>22</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>25</b>

## Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad del sistema inmune en la cual existen anticuerpos con aparente especificidad por fosfolípidos con carga eléctrica negativa. Se define como la ocurrencia de trombosis, aborto recurrente o ambos junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes (anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y B2- Glicoproteína I). La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos es variable en las distintas poblaciones, habiéndose descrito una prevalencia del 10% en donantes de sangre sanos, de un 30-50% en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), de un 10-26% en pacientes con un primer episodio de ictus isquémico, de un 4-21% en primeras trombosis y de un 10-40% en mujeres con abortos recurrentes. La forma de presentación está dada por criterios clínicos mayores y menores, donde el sustrato son los sucesos trombóticos y una mala historia obstétrica. Estos fenómenos son la base para indicar su estudio. El diagnóstico se confirma con exámenes de laboratorio y con medición de anticuerpos. El tratamiento durante el embarazo y los resultados perinatales mejoran con el uso de heparina de bajo peso molecular, ácido acetilsalicílico y calcio diario, durante todo el embarazo y puerperio. El control debe ser frecuente por un equipo médico multidisciplinario, con apoyo de laboratorio y de evaluación ecográfica- Doppler seriados.

**Palabras clave:** síndrome antifosfolípido, embarazo, aborto recurrente.

## Summary

The antiphospholipid syndrome (APS) is a disease of the immune system, in which there are antibodies with apparent specificity by phospholipids with negative electrical charge. It is defined as the occurrence of thrombosis, recurrent abortion or both together with the presence of circulating antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant, anticardiolipin and B2-Glycoprotein I). The prevalence of antiphospholipid antibodies is variable in the different populations, having described a prevalence of 10% in healthy blood donors, of 30-50% in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), of 10-26% in patients with a first episode of ischemic stroke, of 4-21% in first thromboses and of 10-40% in women with recurrent abortions. The form of presentation is given by major and minor clinical criteria, where the substrate is thrombotic events and a poor obstetric history. These phenomena are the basis to indicate their study. The diagnosis is confirmed with laboratory tests and with measurement of antibodies. Treatment during pregnancy and perinatal outcomes improve with the use of low molecular weight heparin, acetylsalicylic acid and calcium daily, throughout pregnancy and puerperium. The control should be frequent by a multidisciplinary medical team, with laboratory support and serial Doppler ultrasound evaluation.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, pregnancy, recurrent abortion.

## Metodología

**Diseño:** Para este estudio se realizó una revisión sistemática de sociedades científicas dedicadas a salud obstétrica, así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos.

**Estrategia de la búsqueda:** En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en Google Scholar de documentos y guías de práctica clínica publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en España como en el contexto internacional sobre recomendaciones para el tratamiento del síndrome antifosfolípido. Esta búsqueda se hizo tanto en español como en inglés. Posteriormente se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica en las bases de datos DOAJ, Scielo, ScienceDirect y MEDES utilizando las palabras clave síndrome antifosfolípido en el embarazo. Además, se analizaron las referencias bibliográficas de los

artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluibles para la revisión. Dichos artículos fueron localizados a través de Google Scholar y Scielo.

Extracción de datos: Tras la búsqueda inicial se localizaron 80 estudios de los cuales se incluyen en el trabajo 10 artículos. El resto fueron descartados por la imposibilidad de acceso al texto completo o bien por no ajustarse al tema de estudio. Para proceder a la selección se revisaron los abstracts y en caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con nuestro objetivo.

## Objetivo del trabajo

Realizar una revisión bibliográfica y facilitar información, tanto a profesionales sanitarios como a mujeres destinatarias, sobre el síndrome antifosfolípido.

La pérdida recurrente de embarazos representa un problema frecuente y de compleja resolución en la práctica obstétrica. Constituye una forma de infertilidad secundaria, cuyo abordaje es importante para descubrir la causa que lo origina.

Es por esta razón por la que he decidido realizar este trabajo en el cual se explican las causas y tratamientos del SAF y las posibles repercusiones para las mujeres con aborto de repetición. Con el fin de concienciar al personal sanitario y ayudar a la embarazada durante todo el periodo de gestación para que este llegue a buen término.

Por otro lado, es importante dar a conocer las manifestaciones clínicas de esta patología con el propósito de posibilitar un diagnóstico precoz e instaurar el tratamiento adecuado lo antes posible para evitar el sufrimiento de aquellas mujeres que hayan pasado por la difícil situación de abortar de forma espontánea.

## Capítulo I: Historia del SAF

En 1906, Augustus von Wasserman hizo la primera descripción de anticuerpos antifosfolípido (aFL) en los pacientes con sífilis, a través de una técnica de fijación del complemento que denominó reagina, utilizando como antígeno extractos lipídicos de hígados de fetos afectados por la forma congénita de la enfermedad.

En 1907, Landsteiner y cols describieron que el antígeno se podía obtener de tejidos de humanos y de animales. Landsteiner demostró posteriormente que en la reacción de Wassermann se podían utilizar otros tejidos, especialmente corazón bovino; luego, a la técnica original de Wassermann, se le añadió colesterol y lecitina para incrementar la sensibilidad de los antígenos.

En 1942, Mary Pangborn demostró que el antígeno al cual se unía la reagina se encontraba en el corazón del buey, por lo cual dicho antígeno fue denominado cardiolipina (aCL). Como un homenaje de reconocimiento a la técnica de la Dra. Pangborn por sus múltiples artículos sobre la preparación del antígeno transcribimos de su artículo original la forma como se desarrolló la técnica de la preparación del antígeno de la cardiolipina, que se convirtió en el artículo seminal para la descripción de la técnica de los aCL.

Utilizando la técnica de ELISA, Harris y cols en 1983 modifican el procedimiento anterior (técnica de precipitación del VDRL de Moore), logrando mayor sensibilidad y especificidad, y encuentran que estos anticuerpos pueden estar presentes en pacientes con otras patologías autoinmunes, además del lupus.

En 1954, Beaumont fue el primero en publicar el caso de un paciente con anticoagulante lúpico y abortos recurrentes.

Krulik y cols. informan el caso de una paciente con anticoagulante circulante, trombocitopenia, quien tuvo cuatro abortos espontáneos, pero no se reconoció que los aCL fuesen los responsables de la trombocitopenia. Pero Von Felten y cols. en 1977, en un artículo muy poco comentado, sugirieron que los aFL pueden ser la causa de la trombocitopenia. Mee-ling Boey y cols. en su serie de casos en 1983, analizan esta asociación, pero fueron Harris

y cols. en 1985 quienes, en dos artículos, enfatizan sobre la fuerte asociación de trombocitopenia con aCL y la incidencia de aFL en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática.

Nilsson, Astedt, Hedner y cols. en 1975, es decir 21 años después, describieron muerte uterina y anticoagulante circulante (antitromboplastina) en una mujer aparentemente sana, quien sufrió tres pérdidas fetales. En la placenta se observó necrosis, depósitos fibrinoides y múltiples infartos, es decir la vasculopatía del S.A.F.

Grennan y cols. en 1978 describen la vasculopatía decidual en pacientes con lupus y Abramowsky y cols. caracterizaron esta vasculopatía placentaria a nivel inmunológico en pacientes con lupus en 1980, en la revista New England Journal Medicine. Cinco años después, Soulier y Boffa describieron los abortos a repetición, trombosis y anticoagulantes circulantes y antitromboplastina.

En 1963, Bowie, Thompson, Pascuzzi y Owen, de la Clínica Mayo, informan la asociación paradójica de lesiones trombóticas en pacientes con anticoagulante lúpico (AL) circulante y fueron los primeros que correlacionaron la trombosis vascular y el anticoagulante lúpico.

Dos años más tarde, Alarcón-Segovia fellow de reumatología de la clínica Mayo y Osmundson<sup>23</sup> en 1965 informan en una serie de casos de pacientes con lupus y enfermedad vascular periférica, la presencia de un AL circulante y VDRL falso positivo que presentan eventos trombóticos. Doce años después Johansson y cols. describieron los mismos hallazgos de Alarcón-Segovia y Osmundson.

En uno de los estudios que realizó Hughes y Wilson en 1975 sobre la neuropatía jamaiquina en la que se observa una serología falsa positiva y la mielopatía transversa, plantearon que los aCL podrían reaccionar en forma cruzada con los fosfolípidos neuronales incluyendo cefalina y esfingomielina.

En 1963, Bowie y cols. describieron como paradójica la existencia de una tendencia a la trombosis de dichos casos.

Lechner y cols., en 1974, analizaron la literatura previamente publicada y su propia experiencia y concluyeron que hay una prevalencia del 26,6% de trombosis en 64 pacientes con sospecha de lupus y AL. Mueh y cols. en 1980 encontraron evidencia de eventos trombóticos en 23% de 35 pacientes en un periodo de cuatro años, y que estos pacientes tenían en común la presencia del AL. Boey y cols. en 1983, en el Hammersmith Hospital en Londres, encuentran que 18 de 31 pacientes (58%) tenían AL y trombosis. Una frecuencia similar observan Elías y Eldor<sup>29</sup> en 1984: es decir 54% de 35 pacientes tenían AL, con uno o más episodios de trombosis y episodios de tromboembolismos.

Harris y Gharavi describieron en 1983 la técnica de radioinmunoensayo para la detección de los aCL y, posteriormente, las técnicas por ELISA que se utilizan en la actualidad. (3)

## Capítulo II: Etiología del SAF

La etiología del SAF es desconocida, aunque este puede asociarse a otras enfermedades de tipo autoinmune, reumatológicas, sistémicas, infecciones, neoplasias y uso de algunos fármacos. Todas las cuales resumo a continuación.

- **Autoinmunes:** LES, síndrome lupus-like, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis sistémica, dermatomiositis, polimiositis, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, polimialgia reumática, arteritis de la temporal, enfermedad de Behçet, poliarteritis nodosa, poliangieitis microscópica, policondritis recidivante, vasculitis leucocitoclástica, otras vasculitis, púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, miastenia gravis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Degos y hepatitis crónica activa.
- **Infecciosas:** Sífilis, lepra, tuberculosis, enfermedad de Lyme, fiebre Q, leptospirosis, leishmaniasis, fiebre botonosa mediterránea, fiebre tifoidea, legionella, endocarditis, sepsis bacteriana, malaria, hepatitis A, B y C, infecciones por Klebsiella, Mycoplasmas, Toxoplasma, Pneumocystis carinii, HIV, virus Varicela-zóster, adenovirus, parvovirus B 19, rubéola, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del sarampión y de la parotiditis.

- **Hematológicas:** Síndromes linfoproliferativos crónicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no-Hodgkin, leucemias, mieloma múltiple, gammopatías monoclonales, síndromes mieloproliferativos crónicos, micosis fungoides, púrpura trombocitopénica trombótica, mielofibrosis, policitemia vera, enfermedad de von Willebrand, anemia perniciosa, anemia de células falciformes.
- **Neoplasias sólidas:** Adenocarcinomas de pulmón, ovario, mama, cérvix, gástricos, esofágicos, colónicos, renales, de próstata, melanomas, mesoteliomas, mixomas, timomas, colangiocarcinomas y otros.
- **Fármacos y tóxicos:** Clorpromacina, clozapina, otras fenotiacinas, fenitoína, hidralazina, procainamida, quinidina, quinina, isoniácida, propiltiouracilo, interferón alfa, estreptomycin, talidomida y cocaína.
- **Otras:** Síndrome de Sneddon, esclerosis múltiple, migraña, hepatopatía alcohólica, cirrosis criptogenética, enfermedad de Crohn, pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, síndrome de Down. (4)

### Capítulo III: Prevalencia de la enfermedad

El SAF puede presentarse de forma aislada, denominándose SAF primario, o bien asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas.

También se puede observar que los AAF pueden aparecer en otras situaciones como infecciones, neoplasias o con relación a la toma de fármacos. Mas recientemente se ha descrito a un subgrupo en el que se desarrollan múltiples trombosis, sobre todo en los vasos de pequeño calibre de diversos órganos durante un corto espacio de tiempo que se ha denominado SAF catastrófico y que es responsable de una mortalidad de hasta un 30%.

El SAF, al igual que otras enfermedades autoinmunes, es más frecuente en mujeres, con una relación 5:1 aproximadamente. El 30% de los pacientes con LES presentan AAF y estos se asocian a trombosis, pérdidas fetales espontáneas y trombocitopenia en un porcentaje aproximado entre 30-40%. En pacientes jóvenes con infarto de miocardio se puede observar la presencia de AAF en un 21% de ellos.

De igual manera un porcentaje importante de accidentes cerebrovasculares en personas menores de 40 años se ha asociado a los AAF.

Las formas primaria y asociada a otras enfermedades tienen un espectro clínico prácticamente idéntico, aunque en algún estudio se ha observado en la forma asociada al LES, una mayor frecuencia de enfermedad valvular cardíaca, anemia hemolítica, neutropenia y concentraciones más bajas de la fracción C4 del complemento. (5)

El SAF es la forma más frecuente de trombofilia autoinmune adquirida, se establece que cerca del 10-30% de la población general que sufren pérdidas gestacionales recurrentes tienen AAF. La edad de incidencia está comprendida entre los 20 y 40 años. (6)

En mujeres con AAF circulantes se ha descrito un mayor riesgo de pérdidas después de la semana 10 de gestación en contraste con la población general donde la mayor parte de las pérdidas espontáneas ocurren en las primeras 9 semanas de embarazo. (6)

Este síndrome es una importante causa tratable de pérdida gestacional recurrente. Mujeres con SAF no tratado tienen una tasa de nacidos vivos de apenas un 10%, la cual aumenta a un 42% con el uso de bajas dosis de aspirina y a 71% con el uso combinado de aspirina y heparina no fraccionada. (6)

### Capítulo IV: Patogenia

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos IgG, IgA e IgM que se unen a fosfolípidos aniónicos como la cardiolipina o a proteínas plasmáticas que tienen afinidad por superficies

fosfolipídicas como la B-2glicoproteína I, la protrombina, la anexinaV, la proteína C, la proteína S y los quinígenos.

Los fosfolípidos son una clase de componentes lipídicos polares que forman parte de la membrana celular.

La fosfatidilserina, el fosfatidil-inositol, el ácido fosfatídico y la cardiolipina presentan carga negativa, mientras que la fosfatidilcolina tiene carga neutra y la fosfatidil-eta-nolamina dipolar.

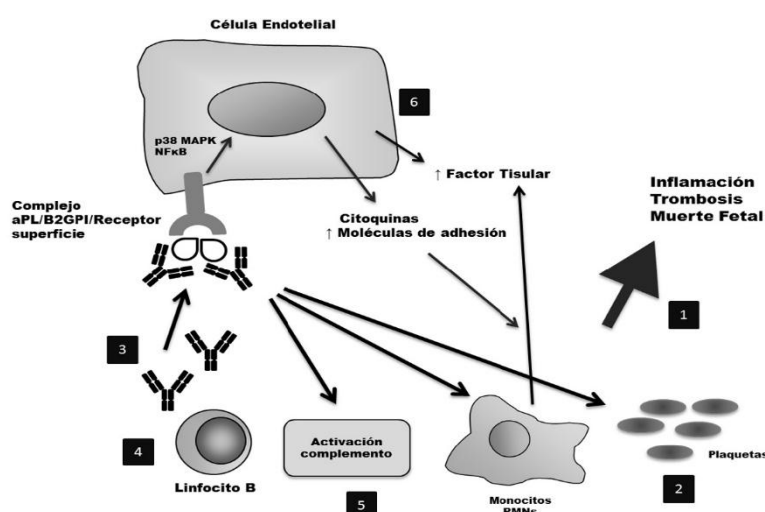
Los fosfolípidos están involucrados en la cascada de la coagulación sanguínea. La aparición de manifestaciones clínicas, fundamentalmente trombosis vasculares y abortos recurrentes, relacionadas directamente con la presencia de AAF, define el síndrome antifosfolipídico o síndrome de Hughes en honor al reumatólogo inglés que lo describió en 1983.

Los criterios actuales para la clasificación del SAF recomiendan la utilización de técnicas de enzoinmunoensayo (ELISA) estandarizadas que miden los anticuerpos anticardiolipinas, IgG e IgM dependientes de B2GPI y/o anticoagulante lúpico, de acuerdo con los criterios recomendados por la sociedad internacional del Subcomité de trombosis y hemostasia sobre anticoagulante lúpico/anticuerpos antifosfolipídicos. No obstante, existe un pequeño número de pacientes que presentan las manifestaciones clásicas de SAF en las que las pruebas de detección de AAF son persistentemente negativas, conduciendo al concepto de "SAF seronegativo".

Si bien es conocido que los test de rutina (AAC y/o AL) pueden ser negativos en algunos casos, un diagnóstico diferencial riguroso y la repetición de los test son mandatorios antes de diagnosticar un "SAF seronegativo".

La búsqueda de AAF tiene dos finalidades: llegar al diagnóstico de SAF ante un cuadro clínico sugestivo, y evaluar el riesgo trombótico de un paciente determinado. (5)

Figura 1: patogenia de la trombosis en el SAF



## 5.1.: Anticuerpos anticardiolipinas (aCL)

### 5.1.1. Autoantígeno

La cardiolipina es un fosfolípido aniónico conocido históricamente por ser el antígeno utilizado en la prueba reaginica para el diagnóstico de la sífilis. Forma parte del antígeno utilizado en el test Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), junto con lecitina y colesterol para el despistaje de la sífilis.



En 1990 tres grupos de investigadores independientes pusieron de manifiesto que los AAC IgG purificados de pacientes con SAF no se unían a la cardiolipina a menos que estuviera presente una proteína plasmática, que constituía el verdadero antígeno.

Esta proteína fue identificada como la  $\beta$ 2-glicoproteína I o apolipoproteína H. La cardiolipina podría desempeñar un importante papel in vivo en favorecer la unión entre el anticuerpo y la proteína plasmática de unión al fosfolípido. (5)

### 5.1.2 Función biológica

Los fosfolípidos son responsables del mantenimiento de la estructura de la membrana plasmática en continuo dinamismo, e imbricados en la función de las proteínas presentes en la superficie celular. También desempeñan un papel fundamental en la cascada de la coagulación. Su presencia es crítica en varios puntos de la vía extrínseca, de la intrínseca y de la vía final común.

La activación de los factores IX y X (vía intrínseca), factor X (vía extrínseca) y factor II (vía común) requieren la presencia de fosfolípidos. Si bien no existe evidencia directa del papel fisiopatológico de los AAC se ha hipotetizado que los autoanticuerpos frente a proteínas de unión a fosfolípidos contribuyen directamente a la diátesis trombótica, al interferir con las reacciones de la cascada de la coagulación que tienen lugar sobre las membranas de fosfolípidos aniónicos in vivo. (5)

### 5.1.3 Autoanticuerpos AAC

Los anticuerpos se unen a grupos fosfodiéster negativos de la cardiolipina, pero la porción glicérido es esencial en dicha unión. De hecho, cuando se cambia por anillos bencilo se pierde la antigenicidad de la molécula.

Los fosfolípidos podrían simular la conformación de los grupos azúcar-fosfato de los polinucleótidos. Los anticuerpos-ADN monoclonales murinos y humanos tienen reactividad cruzada con la cardiolipina y los AAC monoclonales, lo hacen con ácidos nucleicos, con el ADN monocatenario y bicatenario, y con nucleosomas. En contra de esta hipótesis no se ha encontrado correlación entre las concentraciones de AAC y anti-ADN, y la trombosis o los abortos no se asocian con la presencia de anticuerpos anti-ADN.

Los AAC dependientes de cofactor pueden ser de isotipo IgG, IgM o IgA en el SAF. Los AAC de isotipo IgG son más prevalentes que los de isotipo IgM en el SAF y ocasionalmente, la IgA se asocia con manifestaciones clínicas de SAF.

Los AAC IgM también pueden ser inducidos por fármacos, presentarse tras un proceso infeccioso o pueden elevarse como reactantes de fase aguda como reactividad a estímulos inespecíficos. Estos últimos son transitorios y pueden desaparecer con el tiempo, no relacionándose con trombosis.

El valor de los AAC IgA es incierto. Estudios recientes parecen demostrar que, en pacientes con LES, los AAC IgA son similares a los de isotipo IgG, respecto a su trombogenicidad y requerimiento de unión al cofactor  $\beta$ 2GPI. En modelos murinos diseñados para el estudio de formación de trombos la inyección de IgA procedente de pacientes con SAF ocasiona trombosis. La presencia de estos autoanticuerpos en pacientes con LES oscila entre el 1-44%.

Debido a la escasa prevalencia de anticuerpos AAC IgA de forma aislada en pacientes con SAF, se recomienda la realización de estos anticuerpos cuando los AAC IgG o IgM son negativos. (5)

### 5.1.4 Papel patogénico

La B2GPI tiene un papel esencial en la reacción de los AAC en pacientes con SAF primario o en el contexto de otras enfermedades autoinmunes. Los AAC de pacientes con trombosis o abortos pueden unirse a la B2GPI aun en ausencia de fosfolípidos o anticuerpos anti-  $\beta$ 2GPI propiamente dichos. Los anticuerpos AAC que aparecen en el contexto de determinadas infecciones se unen a la cardiolipina en ausencia de  $\beta$ 2GPI. Estas diferencias podrían

explicar el porqué los AAC que aparecen en las enfermedades autoinmunes se asocian con trombosis o pérdidas fetales y que los que se detectan en enfermedades infecciosas no lo hagan.

Los AAC reconocen un neoepitopo que aparece en la molécula de la  $\beta$ 2GPI al unirse a la cardiolipina, ya que la unión de la cardiolipina a la  $\beta$ 2GPI induce cambios conformacionales en esta última, fijada sobre el pocillo de la placa de ELISA de poliestireno.

Tanto el contacto con una superficie oxigenada (tras irradiación de la placa con rayos gamma) como la presencia de los fosfolípidos aniónicos inducen un cambio en la conformación de la  $\beta$ 2GPI, permitiendo la exposición de un epítipo críptico que es reconocido por los AAC. (5)

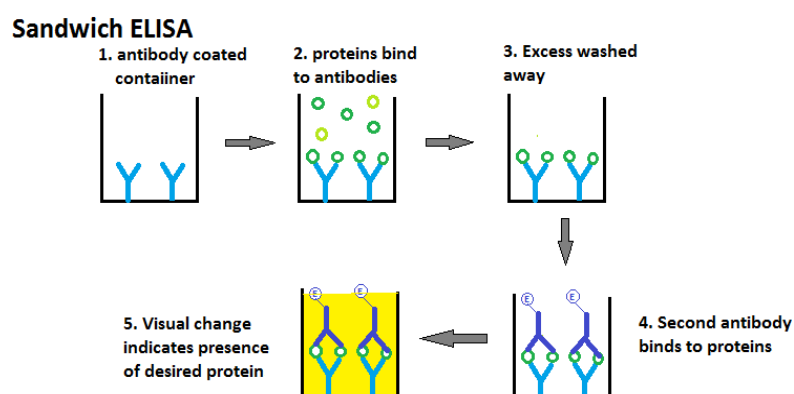
### 5.1.5 Genética

Los haplotipos HLA-DR7 y DR5 son más frecuentes en pacientes con anticuerpos AAC. Se ha estudiado la susceptibilidad familiar a presentar AAF, demostrándose una alta frecuencia de estos en los familiares de los pacientes con SAF, indicando la posible influencia de factores genéticos. (5)

### 5.1.6 Métodos de detección

El primer ensayo de AAC se realizó mediante técnica de radioinmunoensayo (RIA), con sucesivas modificaciones para resolver los problemas de fondo. La introducción de suero de ternera fetal o adulta incrementaba la unión de anticuerpo a la cardiolipina, efecto atribuido a la  $\beta$ 2GPI.

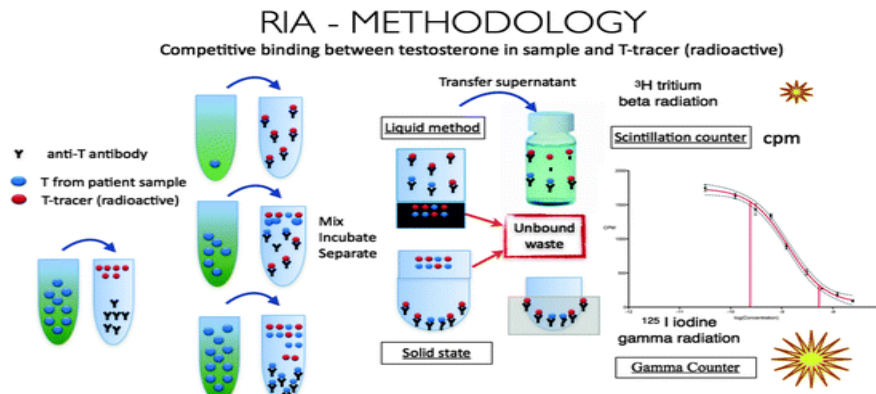
Los AAC se pueden detectar bien por RIA o por técnica de ELISA, más empleada en la actualidad, utilizando



cardiolipina como antígeno en fase sólida. La detección se realiza sobre suero o plasma. Los AAC sean del isotipo IgG, IgM o/y IgA, se expresan en unidades GPL, MPL y/o APL, respectivamente, donde una unidad representa la actividad de unión de 1mg/ml de ACC purificado por afinidad.

A pesar de los esfuerzos internacionales recientes, existe aún una falta de consenso inter-laboratorios en la medición de los AAC. Sin embargo, la utilización de medidas semicuantitativas de rangos de positividad, en positivos bajos, positivos medios o positivos altos, parece más adecuada en el contexto clínico y este sujeto a menos error.

La prueba de AAC tiene una sensibilidad del 94%. El principal problema es la especificidad de los AAC no dependientes de cofactor, ya que puede ser positiva en una gran variedad de enfermedades diferentes (sífilis, enfermedades virales, artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes). Debido a las fluctuaciones de los niveles séricos de AAF, se recomienda su cuantificación repetida tras un intervalo de 12 semanas. (5)



## 5.2. Anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I

### 5.2.1 Autoantígeno

La  $\beta$ 2GPI es una proteína de unión a fosfolípidos de 50kD de peso molecular presente en el plasma en una concentración de aproximadamente 200mg/mL.

Se compone de 326 aminoácidos y contiene 5 dominios homólogos. Cada uno de los cuatro primeros dominios está constituido de 60 aminoácidos con prolinas, cisteínas y triptófanos altamente conservados. El quinto dominio es particularmente importante porque contiene la secuencia KNKEKK, responsable de la unión a los fosfolípidos. (5)

### 5.2.2 Función biológica

In vitro, la  $\beta$ 2GPI se une a moléculas cargadas negativamente como fosfolípidos (cardiolipina y fosfatidilserina), heparina y algunas lipoproteínas, así como a membranas celulares de plaquetas activadas y células endoteliales.

La  $\beta$ 2GPI es considerada un anticoagulante natural. Se ha demostrado que esta influye en la coagulación y función plaquetaria, inhibiendo la activación por contacto de la vía intrínseca de coagulación, la actividad protrombinasa plaquetaria y la agregación plaquetaria ADP-dependiente. Mas recientemente la  $\beta$ 2GPI se ha implicado en la eliminación de células apoptóticas mediante un mecanismo de unión a la fosfatidilserina que parece influir en el metabolismo de las lipoproteínas, promoviendo el aclaramiento de productos de la oxidación tales como la LDL oxidada. In vivo, las funciones de la  $\beta$ 2GPI son menos conocidas. (5)

### 5.2.3 Anticuerpo anti- $\beta$ 2GPI

La  $\beta$ 2GPI libre o monomérica tiene una afinidad relativamente baja por fosfolípidos de carga negativa. Los anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI pueden tener reactividad cruzada con dos complejos fosfolípido- $\beta$ 2GPI, incrementando su afinidad de unión más de 100 veces. Una posible hipótesis para explicar cómo esta reactividad cruzada en la superficie celular puede desencadenar los mecanismos protrombóticos involucra la activación plaquetaria.

Los anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI se unen a dos moléculas de  $\beta$ 2GPI, induciendo cambios conformacionales en la misma. Esta interacción incrementa la afinidad del dímero  $\beta$ 2GPI por los fosfolípidos de la superficie celular y los sitios de unión a la proteína. La  $\beta$ 2GPI puede interaccionar con un receptor de la superficie celular perteneciente a la familia del receptor de lipoproteína de baja densidad. El receptor 2 de la apolipoproteína E. Esta interacción induce la fosforilación del R2apoE seguido de la fosforilación de la MAPp38quinasa y síntesis de tromboxano A2. Estos eventos pueden modificar el balance hemostático hacia un estado protrombótico, incrementando el riesgo de desarrollar trombosis en pacientes que presentan anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI. (5)

#### 5.2.4 Métodos de detección

Los anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI se detectan mediante técnica de ELISA. Se utiliza como antígeno B2GPI bovina o humana purificada de plasma normal y fijada en los pocillos de las placas de poliestireno en ausencia de fosfolípidos.

Koike y Matsuura evidenciaron la necesidad de una alta densidad de carga negativa para inducir un cambio estructural en la molécula  $\beta$ 2GPI nativa y hacerla inmunogénica. Este cambio estructural se puede inducir de varias formas: uniendo la  $\beta$ 2GPI a la región principal (cabeza) fosfato del fosfolípido o bien sometiendo previamente la placa de poliestireno a radiación gamma, lo que provoca la oxidación de la superficie del pocillo, favoreciendo la unión a la proteína.

Esto se confirmó al demostrar que los ACC dependientes de  $\beta$ 2GPI no se unían a la  $\beta$ 2GPI en las placas que se utilizaban habitualmente y si lo hacían cuando el pocillo se recubría con  $\beta$ 2GPI en placas oxigenadas.

Al igual que para los ACC se detectan tres isotipos diferentes de anticuerpos anti-B2GPI: IgG, IgM e IgA. Los anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI IgG se consideran más específicos que los IgM y recientemente diversos autores han indicado que los anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI IgA pueden también asociarse con trombosis y SAF. La presencia de anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI muestra en general una buena correlación con los ACC. Sin embargo, en un pequeño subgrupo de pacientes con manifestaciones clínicas de SAF, se detectan únicamente anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI con AAC y AL negativo. (5)

### 5.3. Anticoagulante Lúpico

El anticoagulante lúpico (AL), término acuñado por Feinstein Y Rapaport en 1972, hace referencia a un inhibidor adquirido de la coagulación que alteraba la activación de la protrombinasa a protrombina (PT), prolongando los tiempos de coagulación al interferir in vitro con los fosfolípidos, sin afectar específicamente a la actividad de ningún factor de coagulación y su presencia se asocia raramente con sangrado. El AL se detectó por primera vez en el plasma de pacientes con LES.

En la actualidad, se considera que el AL es el factor de riesgo adquirido más importante de trombosis y pérdida fetal. (5)

#### 5.3.1 Autoantígenos

En el AL están implicadas, fundamentalmente dos proteínas la  $\beta$ 2GPI y la protrombina. También se ha implicado la anexina V como autoantígeno en el fenómeno AL. (5)

#### 5.3.2 Anticuerpo AL

El AL se ha relacionado con la presencia de autoanticuerpos de isotipo IgG, IgM y/o IgA dirigidos frente a la  $\beta$ 2GPI, PT o ambas, o anexina V.

El AL prolonga los test de coagulación dependientes de fosfolípidos (en particular, el TVVR), mientras que la acción de estos anticuerpos se inhiba por un exceso de fosfolípidos.

Se ha propuesto que el mimetismo molecular entre agentes infecciosos y la molécula B2GPI podría generar anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI. De hecho, existe una importante homología entre péptidos relacionados con la B2GPI y diversos patógenos habituales.

Más aun, el polimorfismo de la  $\beta$ 2GPI, en especial el alelo Val247, se ha asociado recientemente con una alta frecuencia de anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI y con mayor reactividad de los mismos que el alelo Leu247 de la  $\beta$ 2GPI. Es posible que este tipo de polimorfismos pueda favorecer la aparición de mimetismo molecular.

Se desconocen con exactitud los mecanismos por los que estas inmunoglobulinas determinan eventos trombóticos y pérdidas fetales, habiéndose propuesto diversas teorías. Una de ellas propone que los anticuerpos

responsables del AL in vitro también interfieren in vivo la función de las vías de inhibición de la coagulación dependientes de fosfolípidos. De hecho, la inactivación dependiente de fosfolípidos de los factores Va/VIIIa por el sistema trombomodulina-proteína C-proteína S o por la inhibición del factor tisular (FT) dependiente de fosfolípidos puede estar alteradas en presencia del AL.

Alternativamente, la  $\beta$ 2GPI (anexina V u otros autoantígenos potenciales AL) pueden ejercer un efecto anticoagulante in vivo, mientras que los anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI (o anti-anexinaV) pueden alterarlos. De esta forma podría producirse la formación de trombos sobre la superficie de monocitos activados, plaquetas o células endoteliales. Sin embargo, la deficiencia congénita de  $\beta$ 2GPI no es un factor de riesgo de trombosis, lo que parece contradecir esta teoría. (5)

### 5.3.3 Detección del anticoagulante Lúpico

La detección del AL se efectúa mediante técnicas coagulométricas que ponen de manifiesto la presencia de anticuerpos dirigidos contra la fracción fosfolipídica del complemento activador de la protrombina. Para confirmar la presencia de AL se deben cumplir las siguientes 4 condiciones: (5)

1. Prolongación de al menos uno de los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos en el plasma del paciente objeto de diagnóstico. (5)
  - La prolongación del TTPA (>10 sg respecto al control), es el test más empleado. Su ausencia no excluye la existencia de AL si se utiliza un reactivo poco sensible a los AAF. (5)
  - Test de inhibición de la Tromboplastina diluida al 1/100 y 1/1000 (TTI). Se realiza un tiempo de protrombina con baja concentración de fosfolípidos por lo que este tiempo de coagulación se prolongara en presencia de un AL. Para ello se utiliza la tromboplastina del tiempo de protrombina diluida. El estudio se realiza con muestra de sangre venosa con citrato trisódico al 3,8% en la proporción 1/10. Los resultados del TTI al 1/100 y al 1/1000 se expresan en ratio: cociente del TTI del paciente/TTI del control sano. (5)
  - Test de veneno de víbora Russell diluido. El veneno de víbora de Russell es un veneno de serpiente que, en presencia de iones de calcio, es capaz de convertir el factor X en su forma activada Xa. El factor Xa conjuntamente con el fosfolípido y el factor V convierten la protrombina en trombina. El TVVRd es una modificación del tiempo de protrombina que específico para el AL. Los resultados del TVVR se expresan en ratio: cociente de TVVRd del paciente/TVVRd del control sano. (5)
2. Acortamiento o corrección del tiempo de coagulación prolongado tras la adición de un exceso de fosfolípidos sintéticos o procedentes de un lisado plaquetario. Se utiliza el test de veneno de víbora de Russell confirmatorio. El TVVRd confirmatorio se utiliza para confirmar la presencia de AL en el plasma, en aquellos casos que han resultado positivos en el TVVRd. El TVVRd confirmatorio es un ensayo de coagulación con veneno de víbora de Russell y exceso de fosfolípidos. Los resultados se pueden expresar en ratio o cociente de TVVRd confirmatorio del paciente/ TVVRd confirmatorio del control sano. (5)
3. Fallo para corregir el tiempo de coagulación prolongado después de mezclar el plasma del paciente con plasma normal (relación 1:1). Con ello se excluyen deficiencias de factores de coagulación, contenidos en el plasma normal.

Test de Exner. Es un test ya en desuso. Se utiliza en pacientes con APTT prolongado que no se corrigen con plasma control y en los que los test anteriores son negativos. (5)
4. Exclusión de otras coagulopatías si el test confirmatorio es negativo (por ejemplo, inhibidores del factor VIII o del factor III). Paradójicamente el AL prolonga los tiempos de coagulación in vitro, pero promueve la formación de coágulos in vivo.

Aunque existe una alta concordancia entre AL y AAC ambos anticuerpos no son idénticos. En general el AL es más específico que los AAC para el SAF, aunque menos sensible.

Dado que en un 35% de los pacientes no coexisten ni los AAC ni el AL (es decir tienen un subtipo de anticuerpo u otro), es necesaria la realización de ambas pruebas para descartar fehacientemente la existencia de AAF. El AL puede ser positivo entre el 10 y el 20% de pacientes con SAF que tienen AAC negativos, de ahí que se recomienda realizar ambas pruebas para una mejor aproximación diagnóstica.

A diferencia de los AAC la prueba de AL no es valorable en pacientes que estén sometidos a tratamiento anticoagulante, debiendo haber transcurrido al menos dos semanas desde la suspensión del tratamiento anticoagulante.

Por otra parte, en algunos sujetos el AL también puede alterar ligeramente el tiempo de protombina, lo cual repercutiría sobre el valor del INR.

También es posible que la presencia de anticuerpos anti-protrombina provoque un déficit funcional de esta proteína, circunstancia que generalmente se observa en asociación con AL. Cuando ello deriva en un sangrado significativo, a esta rara entidad la denominamos síndrome de AL-hipoprotrombinemia.

Debido a que los anticuerpos anti-2βGPI y aPT tienen efecto AL, podría esperarse que ELISA específicos para cada uno de estos anticuerpos ofreciera una ventaja frente a los estudios coagulométricos, que dan únicamente una estimación cualitativa de un fenómeno in vitro, o que al menos fueran comparables en su correlación con el curso clínico. Sin embargo, dos recientes revisiones sistemáticas no apoyan la sustitución de los test de coagulación por ELISAs y este asunto continúa siendo un área de debate. (5)

**Laboratorio de Hemostasia**

**Algoritmo para detección de Anticoagulante Lúpico**

**CONFIRMACIÓN**  
**Prueba de Neutralización con Plaquetas (PNP)**  
 Criterio de positividad:  

$$\text{ÍNDICE DE CORRECCIÓN} = \frac{P/N \text{ basal} - P/N \text{ con plaquetas}}{P/N \text{ basal}} \times 100 > 10\%$$

	basal	+ plaq
aPTT pool	39 seg	40 seg
aPTT pac	83 seg	60 seg
DRVVT pool	33 seg	32 seg
DRVVT pac	75 seg	50 seg

IC = 29.5

IC = 32.0

➔ ✓ las mismas pruebas se acortan con PL

**Los resultados anteriores son compatibles con la PRESENCIA DE ANTICOAGULANTE LÚPICO**

### Serología para sífilis falsamente positiva

Con menor frecuencia en los pacientes con AAF se puede constatar la existencia de una serología para sífilis falsamente positiva, esto significa que la prueba reagínica de despistaje positiva, debido a que VDRL o RPR utilizan una mezcla de fosfolípidos como sustrato, debiendo ser la prueba treponémica específica negativa. La prueba serológica estándar no treponémica para detectar sífilis (VDRL) consiste en una floculación en suspensión que utiliza como sustrato antigénico un compuesto fosfolípido formado por cardiolipina-colesterol-lecitina.

Desde 1941 se reconoce como cardiolipina un fosfolípido obtenible de corazón de buey que sirve como sustrato antigénico para detectar dichos anticuerpos. La positividad del VDRL con pruebas treponémicas negativas es un



indicador indirecto de la presencia de AAF. Este falso positivo siempre lo es a título bajo ( $<1/8$ ) mientras que en la sífilis (reagina luética presente) se detecta a título alto. Se considera una técnica poco sensible para detectar AAF. (5)

## 5.4. Anticuerpos anti-Protrombina

### 5.4.1 Autoantígeno

La protrombina es el precursor de la trombina efector final de la cascada de coagulación que conduce a la formación de fibrina. La protrombina es una enzima clave en el equilibrio entre procoagulación y anticoagulación, promoviendo la coagulación por retroalimentación positiva y también la anticoagulación mediante la activación de la vía de la proteína C. (5)

### 5.4.2 Autoanticuerpo aPT

Los anticuerpos aPT pueden inhibir la formación del complejo tromboquinasa. Este complejo está formado por la unión de protrombina a fosfolípidos sobre la membrana celular dañada donde la protrombina posteriormente es enzimáticamente transformada en trombina. Anticuerpos dirigidos frente a factores de la coagulación, como la protrombina son anticuerpos patogénicos circulantes. Estos inhiben directamente los factores de coagulación y por tanto prolongan el tiempo de coagulación.

La presencia de estos autoanticuerpos está asociada con trombosis en pacientes con LES y SAF. En particular los aPT se detectaron como los anticuerpos responsables de la actividad del AL medido en el plasma del 15% de los pacientes con SAF. Títulos altos de aPT implican riesgo de padecer trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e infarto de miocardio. (5)

## 5.5. Anticuerpos anti-anexina V

### 5.5.1 Autoantígeno

La anexina V es una proteína de 36 KD con una gran distribución tisular que se detecta fundamentalmente en la placenta y en el endotelio vascular. Constituye una proteína anticoagulante placentaria (PAP) que no solo pertenece a la familia de las proteínas de unión a fosfolípidos dependiente del calcio, sino que es también una potente proteína anticoagulante vascular.

La anexina V tiene una gran actividad anticoagulante derivada de su efecto inhibitorio sobre la activación de la protrombina y de su capacidad para prevenir la formación de trombos en arterias y venas en condiciones de flujo sanguíneo normal.

Esta proteína tiene preferencia por unirse a la fosfatidilserina (FS) que se localiza fundamentalmente entre las capas de la membrana plasmática y la superficie celular. De esta forma una vez que FS se expone en la superficie celular, la anexina V puede unirse a la misma e inhibir su actividad procoagulante e inflamatoria.

La anexina V es necesaria para mantener la integridad de la placenta, donde puede desempeñar un efecto tromborregulador en la interfase materno-fetal, como se ha demostrado en modelos murinos. (5)

### 5.5.2 Anticuerpo anexina V

Los anticuerpos anti-anexina V son altamente específicos de SAF y también se encuentran elevados en pacientes con LES. Los pacientes que presentan estos anticuerpos tienen una alta frecuencia de trombosis arterial y venosa. Se ha sugerido que los anticuerpos anti-anexina V pueden influir en el curso clínico de la enfermedad. También son un factor de riesgo en abortos recurrentes en el LES. (5)

## 5.6. Anticuerpos antifosfatidilserina

La fosfatidilserina (FS) es un fosfolípido de carga negativa que forma parte del grupo de antígenos frente a los que van dirigidos los AAF. Los anti-FS se determinan con menos frecuencia en los laboratorios, ya que se podrían encuadrar dentro de los “antígenos fosfolípidos menores” junto con otros como el ácido fosfatídico, el fofatidilglicerol y el fosfatidilinositol.

Desde un punto de vista fisiológico, la FS es más relevante que la CL como antígeno para la detección de AAF ya que mientras que la CL es un componente de la superficie interna de la membrana plasmática, la FS se localiza en la superficie externa de la membrana plasmática de plaquetas y células endoteliales. Además, la FS participa en la cascada de la coagulación y tiene un papel en la formación del trombo. (5)

Los anticuerpos aFS se correlacionan mejor con el AL que con los AAC y se pueden detectar en pacientes con LES con AAC negativo. La FS es reconocida por el suero de pacientes con SAF y no de pacientes con sífilis; por el contrario, la CL es reconocida por anticuerpos de ambas poblaciones de pacientes. Sin embargo, existe controversia en cuanto a la utilidad de los aFS en el diagnóstico del SAF. Solamente en el caso de sospecha del SAF, cuando los AAC, AL y anti-2 $\beta$ GPI son positivos bajos en el valor límite, podría ser de utilidad diagnóstica la determinación de los aFS. (5)

## 5.7. Anticuerpos antifosfatidiletanolamina

Estos anticuerpos aFE se detectan por técnica de ELISA utilizando este fosfolípido neutro y son distintos de AL y de los AAC. Una fracción de estos anticuerpos depende de cofactores proteicos, como los quininógenos.

Se asocian con frecuencia al AL y a los AAC en las enfermedades autoinmunes, pero pueden detectarse aisladamente en los pacientes con manifestaciones clínicas de SAF. Para los anticuerpos aFE, el isotipo IgM es el más frecuentemente detectado solo o en asociación con IgG. (5)

## 5.8. Anticuerpos anti-proteína C y proteína S

### 5.8.1 Autoantígenos

La proteína C y S son inhibidores naturales de la coagulación sanguínea. La proteína C es una proenzima anticoagulante dependiente de la vitamina K, sintetizada en el hígado y que circula en el plasma. Es activada por la trombina en presencia de un cofactor de las células endoteliales, llamado trombomodulina y se convierte en una enzima activa, la proteína C activada (PCA). La PCA actúa como un anticoagulante al inactivar proteolíticamente las formas activadas de los factores de coagulación V y VIII (Va y VIIa), impidiendo la formación de fibrina.

La proteína S es una glicoproteína dependiente de vitamina K, sintetizada predominantemente dentro del hígado, aunque también en las células endoteliales y esta presente en las plaquetas. Como parte de los mecanismos reguladores de la coagulación, la proteína S actúa como un cofactor necesario para la PCA en la inactivación proteolítica de los factores pro-coagulantes Va y VIIa. Alrededor del 60% del antígeno de proteína S plasmática total circula unida a la proteína de unión C4b y la restante circula libremente. Solo la forma libre tiene actividad anticoagulante. (5)

### 5.8.2 Autoanticuerpos aPC y Aps

Las deficiencias cuantitativas y/o cualitativas de proteína C y S son factores de riesgo de trombosis venosa, lo que puede representar la interpretación fisiopatológica de la asociación entre anticuerpos antiproteína C y S y trombosis venosa. Otros autores no han encontrado asociaciones similares entre los anticuerpos antiproteína C y antiproteína S y trombosis, a pesar del alto grado de correlación entre ambos tipos de autoanticuerpos. (5)



## Capítulo VI: Clasificación y diagnóstico del SAF

Los criterios clasificatorios del SAF fueron establecidos por primera vez en 1998, en la conferencia internacional de AAF realizada en Sapporo (Japón). Posteriormente, en 2004, se efectuó una revisión de esos criterios durante la conferencia internacional realizada en Sídney (Australia). (5)

Las manifestaciones clínicas del SAF se deben a fenómenos trombóticos, venosos y arteriales que afectan a los diferentes órganos y tejidos. (5)

### 6.1 Manifestaciones clínicas

- **Trombosis:** Venosas, arteriales o de pequeño vaso, recurrentes
- **Obstétricas y fetales:** Abortos tempranos o muertes fetales recurrentes, nacimientos prematuros, retraso del crecimiento intrauterino, preeclampsia, eclampsia, abruptio placentae, trombosis maternas, infarto cerebral y síndrome cardiopulmonar postparto.
- **Hematológicas:** Trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evans, neutropenia, necrosis de la médula ósea, síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombocitopénica trombótica y coagulación intravascular diseminada.
- **Neurológicas:** Isquemia cerebral transitoria, infartos cerebrales, embolismos arteriales, trombosis de los senos venosos, demencia multiinfarto, amaurosis fugax, síndrome de Sneddon, epilepsia, migraña, mielitis transversa, corea, hemibalismo, ataxia cerebelosa, miastenia gravis, alteraciones esclerosis múltiple-like, alteración de pares craneales, encefalopatía aguda, síndrome de Guillain-Barré, pseudotumor cerebri, nistagmo, mononeuritis múltiple, neuropatías periféricas y alteraciones neuropsiquiátricas.
- **Oftalmológicas:** Trombosis venosas y arteriales, neuropatía óptica isquémica, dilatación y tortuosidad venosa, microaneurismas, exudados algodinosos, hemorragias vítreas, neovascularización, desprendimiento de retina, glaucoma neovascular y ptosis bulbi
- **Cardíacas:** Alteraciones valvulares (engrosamiento y deformidad, vegetaciones o masas), coronariopatía en personas jóvenes, microangiopatía trombótica miocárdica, disfunción ventricular, rotura de músculos papilares de causa isquémica, trombos intracardíacos, pericarditis, taponamiento pericárdico, oclusiones de la angioplastia, trombosis de injertos vasculares de derivación y protésicos.
- **Pulmonares:** Tromboembolismo pulmonar, microtrombosis pulmonar, trombosis arterial pulmonar, hipertensión pulmonar, alveolitis fibrosante, hemorragia alveolar difusa, aneurismas arteriales y distrés respiratorio del adulto
- **Renales:** Trombosis o estenosis de la arterias y venas renales, microangiopatía trombótica, glomerulonefritis, hipertensión arterial, alteraciones del sedimento, proteinuria, insuficiencia renal y trombosis de un riñón trasplantado
- **Cutáneas:** Livedo reticularis, úlceras en miembros inferiores, pápulas y nódulos dolorosos, púrpura pseudovasculítica, gangrena digital, ulceraciones cutáneas necróticas extensas, tromboflebitis superficiales, fenómeno de Raynaud, hemorragias subungueales, anetoderma, vasculopatía livedoide con atrofia blanca
- **Otras manifestaciones:** Arteriosclerosis acelerada, enfermedad de Addison, hipopituitarismo, síndrome de Budd-Chiari, hiperplasia nodular regenerativa hepática, infartos viscerales, necrosis intestinal, perforación del tabique nasal, necrosis ósea avascular, síndrome HELL, sordera neurosensorial, trombosis de órganos trasplantados. (5)

### 6.2 Criterios de laboratorio

1. AAC de isotipo IgG y /o IgM en sangre presentes a título moderado o alto, en dos o más ocasiones, separadas al menos por 12 semanas, determinados mediante técnica de ELISA para AAC dependientes de  $\beta$ 2GPI.
2. AL presente en plasma en dos o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas, determinadas de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de trombosis y hemostasia:

1. Prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos demostrada con las pruebas de cribaje, por ejemplo, el tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de Caolín, tiempo de Russell, tiempo de protrombina diluido o tiempo de testarina.
2. Sin corrección de la prolongación del tiempo de coagulación en las pruebas de cribaje al añadirle plasma pobre en plaquetas.
3. Acortamiento o corrección de la prolongación de coagulación en las pruebas de cribaje al añadirle fosfolípidos.
4. Exclusión de otras coagulopatías, como el inhibidor del Factor VIII o la heparina.
3. Anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI de isotipo IgG y/o IgM en sangre presentes a título moderado o alto en dos o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas determinados mediante técnica de ELISA.

La clasificación definitiva se establece con la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio.

Debe evitarse la clasificación como SAF sí, entre el episodio clínico y la determinación positiva de los AAF, han transcurrido menos de 12 semanas o más de 5 años.

Estos criterios son solamente clasificatorios y aún no se han validado de forma prospectiva. Por ello el diagnóstico de SAF debería tener en cuenta también otros criterios clínicos (lesiones valvulares cardíacas, livedo reticularis...) y de laboratorio (trombocitopenia y/o anemia hemolítica). (5)

## Capítulo VII: SAF catastrófico

### 7.1 Criterios clasificatorios del SAF catastrófico

Para el diagnóstico del SAF catastrófico se requiere la afectación clínica de al menos tres órganos diferentes en un periodo de días o pocas semanas, junto con la evidencia anatomopatológica de múltiples oclusiones en vasos grandes o pequeños. (5)

Suelen existir factores precipitantes para el desarrollo de este síndrome, que incluyen infecciones, intervenciones quirúrgicas, suspensión de anticoagulación oral y el uso de fármacos como anticonceptivos orales. (5)

1. Evidencia clínica de afectación de tres o más órganos, sistemas o tejidos. (5)
  2. Desarrollo de las manifestaciones simultáneamente o en menos de 1 semana (5)
  3. Confirmación anatomopatológica de la oclusión de los vasos de pequeño calibre en al menos un órgano. (5)
  4. Confirmación analítica de la presencia de AAF (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina) (5)
    - SAF catastrófico definitivo: los 4 criterios.
    - SAF catastrófico probable:
      1. Los 4 criterios, excepto afectación de solo dos órganos, sistemas o tejidos. (5)
      2. Los 4 criterios, excepto la confirmación en una segunda determinación de la presencia de los AAF al menos 6 semanas después, debido a la muerte prematura del paciente. (5)
      3. Criterios 1, 2 y 4. (5)
      4. Criterios 1, 3 y 4 y el desarrollo de la tercera trombosis después de la primera semana, pero antes de un mes, pese a la anticoagulación. (5)
- Generalmente, evidencia clínica de trombosis, confirmada por técnicas de imagen cuando sea apropiado. La afectación renal se define por un incremento del 50% en la creatinina sérica, hipertensión grave ( $>180/100$ mm/Hg) y/o proteinuria ( $>500$ mg/24 horas).
  - Para la confirmación anatomopatológica, deben estar presentes signos de trombosis, aunque en ocasiones puede coexistir una vasculitis.
  - Si el paciente no ha sido diagnosticado previamente de SAF, la confirmación analítica requiere que la presencia de AAF sea detectada en dos o más ocasiones, separadas al menos 6 semanas (no necesariamente en el momento de la trombosis), según los criterios preliminares para la clasificación del SAF definitivo. (5)

## 7.2 Manifestaciones clínicas

### **Trombosis de repetición:**

Las trombosis constituyen la principal complicación del SAF y pueden afectar a vasos de cualquier tamaño, tanto en el territorio arterial como en el venoso.

La característica fundamental de estas de estas trombosis es su recurrencia: más del 50% de los pacientes suelen presentar fenómenos tromboticos recurrentes que generalmente se desarrollan en el mismo territorio vascular que el episodio previo.

En cuanto a las trombosis venosas, aunque se han descrito en cualquier territorio, las más frecuentes son las que afectan al sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, que pueden acompañarse de tromboembolismo pulmonar.

En raras ocasiones, la recurrencia de episodios tromboembólicos puede conducir al desarrollo de hipertensión pulmonar crónica. También pueden aparecer trombosis venosas superficiales en las venas yugulares, subclavias, braquiales etc.

Las trombosis arteriales más frecuentes son las oclusiones de las arterias intracraneales, que se manifiestan como accidentes isquémicos transitorios o accidentes vasculares cerebrales establecidos. Ocasionalmente, estas trombosis cerebrales se asocian a livedo reticularis e hipertensión arterial (síndrome de Sneddon). La recurrencia de estas trombosis puede conducir a una demencia multiinfartica.

Otras manifestaciones neurológicas menos frecuentes asociadas a la presencia de AAF, son corea, epilepsia, migraña y mielitis transversa. Además de la afectación cerebral, las trombosis arteriales pueden también ocurrir en cualquier otro órgano del cuerpo.

Las manifestaciones cardiacas del SAF son variables e incluyen alteración miocárdica secundaria a la oclusión trombotica de las arterias intramiocárdicas, formación de trombos intracardiacos, enfermedad coronaria y valvulopatía. De todas ellas la más frecuente es la alteración valvular, con una prevalencia superior al 30%.

La válvula más afectada es la mitral, seguida de la aortica. Suele provocar una insuficiencia valvular y la lesión oscila entre el engrosamiento de las valvas y la formación de verrugas (endocarditis trombotica no bacteriana o de Libman-Sacks). La afectación valvular puede asociarse a isquemia cerebral secundaria a fenómenos cardioembólicos.

Las manifestaciones digestivas son infrecuentes. Se han descrito episodios de isquemia intestinal, infartos hepáticos y esplénicos, trombosis del eje esplenoportal e incluso trombosis de las venas suprahepáticas.

Actualmente el SAF es considerado como una de las causas más frecuentes de síndrome de Budd-Chiari y de hiperplasia nodular regenerativa hepática.

La afectación ocular incluye la retinopatía vasooclusiva, la trombosis de la vena central de la retina o de la arteria central de la retina y neuropatía óptica.

La enfermedad vasooclusiva puede producir tanto isquemia arterial como trombosis venosa retiniana.

Las manifestaciones cutáneas que se han descrito son muy variadas e incluyen Livedo reticularis, vasculitis necrotizantes, úlceras y nódulos cutáneos, tromboflebitis, necrosis y gangrena cutánea, hemorragias subungueales “en astilla”, equimosis y purpura. De todas ellas la mas frecuente es la presencia de Livedo reticularis. (5)

### 7.3 Alteraciones hematológicas

Las alteraciones hematológicas fundamentales asociadas a los AAF son la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmune. La prevalencia de la trombocitopenia en el SAF es superior al 20%, suele ser ligera o moderada y no requiere habitualmente tratamiento. En ocasiones puede ser la manifestación inicial del síndrome.

Ciertos pacientes con AAF pueden también desarrollar anemia hemolítica con prueba de Coombs directa positiva, anemia hemolítica microangiopática con presencia de esquistocitos en sangre periférica u ocasionalmente coagulación intravascular diseminada. (5)

### 7.4 Complicaciones obstétricas

Las complicaciones obstétricas son frecuentes en el SAF. Los AAF son actualmente una de las principales causas conocidas de abortos de repetición, con una prevalencia aproximada del 10% entre mujeres no seleccionadas con antecedentes de abortos previos.

Un estudio analizó la incidencia de pérdidas embrionofetales en mujeres con abortos previos, comparando aquellas que tenían AAF con las que no lo presentaban: esta incidencia fue del 90% para las mujeres con AAF positivos y del 34% para las que eran negativas. En la mayoría de las series se ha constatado un porcentaje de embarazos a término inferior al 20% antes del diagnóstico del SAF y en consecuencia sin ningún tipo de tratamiento profiláctico.

Estas pérdidas pueden ocurrir en cualquier momento a lo largo del embarazo y aunque son más frecuentes en el primer trimestre parece que la muerte es más específica del SAF.

Otras complicaciones obstétricas asociadas son el retraso en el crecimiento intrauterino, preeclampsia, prematuridad y sufrimiento fetal. (5)

## Capítulo VIII: Tratamiento del SAF

El tratamiento óptimo de los pacientes con SAF es controvertido y está en continua revisión debido a que el número reducido de pacientes dificulta la elaboración de estudios prospectivos adecuados que permitan obtener conclusiones definitivas.

Aunque parece clara la asociación entre la presencia de AAF y trombosis, la actitud terapéutica no debe de ir dirigida a la eliminación o reducción de los niveles de estos anticuerpos con terapias inmunosupresoras (recambios plasmáticos, ciclofosfamidás o gammaglobulinas endovenosas), ya que no existe una clara correlación entre las concentraciones de los AAF y los episodios trombóticos. (5)

Por ello el tratamiento de estos pacientes debe basarse en el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

- 1. Eliminación de factores de riesgo:** en pacientes con AAF deben ser reducidos o eliminados aquellos factores adicionales de riesgo vascular, tales como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo o uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos.  
También hay que tener un cuidado especial con los pacientes postoperados o encamados, efectuando una adecuada profilaxis de las trombosis venosas mediante la administración de heparina subcutánea. (5)
- 2. Profilaxis en individuos asintomáticos:** aunque es un tema controvertido, en aquellos pacientes con AL persistentemente positivo o títulos altos de AAC de isotipo IgG, pero sin historia de trombosis, parece prudente aconsejar un tratamiento profiláctico con bajas dosis de ácido acetilsalicílico 100mg/día. (5)
- 3. Tratamiento de las trombosis:** el tratamiento es el mismo que en la población general con fenómenos trombóticos.

Se inicia de inmediato heparina endovenosa o de bajo peso molecular y posteriormente se mantiene la anticoagulación oral con cumarínicos. Sin embargo, debido a la alta frecuencia de recurrencia de las trombosis en el SAF la anticoagulación debe mantenerse durante largos periodos de tiempo e incluso de por vida.

Si bien la intensidad de la anticoagulación es motivo de polémica se recomienda mantener un INR al menos entre 2-3 dado el mayor riesgo de hemorragia con INR por encima de 3.

El AAS solo en bajas dosis no previene el riesgo de trombosis recurrente. (5)

- 4. Tratamiento del SAF catastrófico:** debido a su elevada mortalidad es aconsejable instaurar de forma precoz una anticoagulación con heparina e intentar reducir los niveles de AAF con recambios plasmáticos o gammaglobulinas endovenosas.

El uso de recambios plasmáticos se deriva de su probada eficacia en la purpura trombótica trombocitopénica y en el síndrome hemolítico urémico.

Asimismo, deben administrarse dosis altas de glucocorticoides para tratar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que generalmente acompaña a este síndrome catastrófico.

Se debe tener en cuenta además tratar cualquier factor desencadenante con el uso temprano de los antibióticos cuando se sospeche de alguna infección, amputación de cualquier órgano necrosado y poner especial cuidado en los pacientes con SAF que deben someterse a una intervención quirúrgica o a un procedimiento invasivo. (5)

- 5. Profilaxis de los abortos y las pérdidas fetales:** el embarazo en una mujer con AAF debe ser considerado de alto riesgo y ser sometido a una estrecha vigilancia.

Hay que efectuar un seguimiento del crecimiento fetal y del flujo de la arteria umbilical para detectar precozmente anomalías en la circulación uteroplacentaria.

El porcentaje de abortos o pérdidas fetales en pacientes con AAF sin tratamiento profiláctico es elevado, superior al 80%. Con la administración de tratamiento profiláctico se ha conseguido mejorar notablemente el porcentaje de embarazos con éxito que es superior al 70% según las series, aunque hay una alta incidencia de complicaciones fetales y obstétricas.

El AAS a dosis bajas 75-100mg/día desde el momento de la concepción y a lo largo de todo el embarazo se ha mostrado como un tratamiento profiláctico eficaz y seguro.

También puede efectuarse la asociación de AAS y heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea, especialmente en aquellos casos en que la administración aislada de AAS no haya sido efectiva.

La prednisona ha demostrado ser mucho menos eficaz y su administración a dosis altas se asocia a una elevada morbilidad materna. Su administración debe responder a razones no obstétricas, como una intensa trombocitopenia.

En los casos en los que sea necesaria su administración es preferible utilizar dosis bajas <30mg/día para evitar complicaciones. Si la mujer tiene antecedentes de trombosis y estaba anticoagulada con cumarínicos estos deben ser suspendidos por su potencial teratogenicidad y sustituidos por heparina de bajo peso molecular administrada vía subcutánea a dosis terapéuticas.

En los casos en los que han fracasado las pautas anteriores se puede intentar de forma individualizada la administración de gammaglobulinas endovenosas (0,4 g/kg/día durante 5 días o 1g/kg en dosis únicas que se repiten mensualmente). (5)

- 6. Tratamiento de la trombocitopenia:** la trombocitopenia asociada a la presencia de AAF suele ser moderada (normalmente la cifra de plaquetas es superior a 50.000/mL) y no requiere tratamiento.

Si es intensa el tratamiento con prednisona suele ser efectivo. Otras alternativas son las gammaglobulinas endovenosas, el danazol o incluso la esplenectomía.

Recientemente el uso de rituximab se ha mostrado eficaz en algunos casos refractarios. (5)

## Capítulo IX: Consecuencias del aborto en la mujer

El aborto es un hecho que origina en las mujeres una serie de emociones en conflicto que no son siempre fáciles de manejar. Las consecuencias psicológicas de un aborto involuntario son muy distintas a las de uno voluntario,

pero tanto uno como otro tienen consecuencias negativas. Inmediatamente después o algún tiempo más adelante pueden aflorar una serie de síntomas importantes que perduran durante algunos meses, por lo que debe prestarse especial atención a las mujeres que lo han sufrido.

El aborto involuntario es un evento traumático que produce un enorme estrés mental para la mujer. Por supuesto, el entorno social y la propia personalidad de la afectada influyen en las consecuencias finales, de modo que pueden reducirse en gran medida. No obstante, cuando se dan estos síntomas pueden diferenciarse tres diagnósticos clínicos posibles:

- Psicosis post-aborto, la cual se trata de una forma de depresión en diversos grados que se plantea inmediatamente después del aborto y que persiste durante más de seis meses.
- Trastorno de estrés post-aborto, que se da cuando se produce entre los primeros tres y seis meses.
- Síndrome post-aborto, también llamado SPA. Este síndrome hace que pueda aparecer una depresión años después de que ocurriera el aborto, con diferentes problemas psicológicos y patologías asociadas. (7)

#### **Síntomas:**

- Ansiedad
- Pérdida de interés en su entorno y sus actividades
- Desprendimiento de los demás e incapacidad de sentir emociones.
- Dificultades en la comunicación
- Trastornos obsesivos
- Deseos de aislamiento
- Problemas sexuales
- Problemas para dormir o insomnio
- Irritabilidad
- Pesadillas
- Recuerdos constantes del aborto, re-experimentando el trauma en forma de recuerdo traumático
- Temor ante la idea de volverse a quedar embarazada (7).

## Reflexión personal (desde la perspectiva de la Enfermería)

Tras recabar información y posterior análisis sobre la prevalencia, el tratamiento, las manifestaciones clínicas y el diagnóstico del síndrome antifosfolípido, me viene a la mente una pregunta.

¿Es necesario realmente esperar a que una mujer tenga un segundo aborto con todo lo que esto conlleva (daños psicológicos y físicos a la madre y a su entorno familiar cercano, así como económicos y de racionalización de medios económicos y materiales para la propia salud pública) para hacerles la prueba de detección de anticuerpos antifosfolípidos?

Es un hecho probado que la experiencia de abortar en aquellas mujeres que quieren ser madres es un acontecimiento traumático que deja secuelas en ellas, tanto físicas como psicológicas, que se entrelazan entre sí, ya que el dolor físico se mezcla con el dolor o sufrimiento moral.

Dichas manifestaciones en el caso psicológico van desde una sensación intensa de vacío y tristeza hasta el desarrollo de una depresión e incluso temor a volver a quedarse embarazada de nuevo.

Entre las manifestaciones físicas podemos hablar de complicaciones inmediatas y complicaciones a largo plazo:

- Complicaciones inmediatas: infecciones, hemorragias, embolias, laceración o perforación uterina, complicaciones de la anestesia e incluso la muerte.
- Complicaciones a largo plazo: perforación uterina, endometritis, enfermedad pélvica inflamatoria, etc.

También es importante el entorno social de la mujer que ha tenido un aborto ya que **éste** desempeña un papel clave en la recuperación, tanto física como psicológica, de la mujer.

En cuanto a los términos económicos después de una investigación por sendos laboratorios de inmunología, microbiología y coagulación del hospital Marqués de Valdecilla y tras obtener la relación de costes de los GRD del boletín oficial de Cantabria puedo establecer la relación de precios aproximada de lo que cuesta un aborto para el sistema público de salud frente a la prueba de diagnóstico de detección de los anticuerpos antifosfolípido.

Relación de costes de la atención hospitalaria para un aborto espontáneo:

- Estancia en urgencias: 227 Euros
- Ecografía abdominal: coste por unidad, 130 Euros
- Legrado: 2.661 Euros
- Ingreso hospitalario por día: 3.820

Total: 6.838 Euros

Esto por supuesto es un coste aproximado. Por otro lado, no se puede ignorar el gasto que supone a la seguridad social la baja laboral de la mujer que ha sufrido un aborto ya no solo porque tenga que pagar su sueldo sino porque tiene que contratar a otra persona para que supla a esta multiplicando el gasto por dos. Por ejemplo, si el sueldo base de una de enfermera aproximadamente es de 1.500 euros se puede establecer que entre la baja y la nueva contratación habría un gasto económico para la seguridad social de 3000 euros por mes que durase la baja laboral.

Añadiendo estos costes a los gastos hospitalarios.

Ahora bien, la prueba de detección de anticuerpos antifosfolípidos tiene un coste aproximado de 70 euros.

Es entonces cuando me vuelvo hacer otra pregunta, teniendo en cuenta que existiendo una prueba cuyo valor es de 70 euros y teniendo en cuenta la relación de costes de la asistencia hospitalaria ¿No sería lógico someter a dicha prueba a aquellas mujeres que puedan tener riesgo de sufrir esta enfermedad?

Teniendo en cuenta que la prevalencia para este síndrome es de aproximadamente un 30% ¿Por qué los profesionales sanitarios no hacen esta prueba antes de que ocurra el segundo aborto?

¿Por qué hacer pasar a la mujer por esa traumática experiencia, cuando quizá con esta prueba se podría evitar?

¿Acaso hay un pensamiento más coste-efectivo que moral?

Pero realmente, ¿es coste-efectivo no hacer la prueba frente a los gastos derivados de la asistencia sanitaria de un aborto?

Un ejemplo evidente de porque hacer la prueba antes es que en el servicio de reproducción asistida las mujeres que acuden cumplen unos criterios para entrar en el estudio y posterior procedimiento ya sea fecundación in vitro o inseminación artificial.

Me llama la atención que con el elevado coste de estas prácticas 5.750 euros la fecundación in vitro y 780 euros la inseminación artificial no se haga la prueba de anticuerpos antifosfolípidos, reservando esta prueba para los casos en que la mujer no ha quedado embarazada haciéndose esta en el tercer intento. Para entonces el gasto ha sido muy elevado, frente a los 70 euros de la prueba de detección de los anticuerpos antifosfolípido.

Por otro lado, la edad en que las mujeres deciden quedarse embarazadas se ha elevado sustancialmente en las últimas décadas con una media de edad entre 30 y 45 años ¿podemos permitirnos el lujo de que estas mujeres tengan dos abortos antes de hacer esta prueba?

Desde mi punto de vista como mujer, no digo que esta prueba solucione todas las causas de aborto en la población, pero si al menos detectar algún caso y dar esperanza a aquellas mujeres que hayan pasado por la

difícil situación de abortar ya que con la instauración del tratamiento adecuado se puede conseguir que muchas mujeres con este problema consigan llevar un periodo de gestación lo más normalizado posible con la esperanza de dar a luz a sus bebés.



## Bibliografía

1. Ángel Correa P, Oscar Valderrama C, Raúl Ángel G, Jaime Sáez C, Ernesto Villalba O. Síndrome antifosfolípido y embarazo. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2002 [consultado en Abril 2018]; 67(3):196-202. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262002000300005](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000300005)
2. Galindo García CG, Bernandez Zapata FJ, Hernández Marín I, Ayala AR. Síndrome antifosfolípido y reproducción humana. Ginecol Obstec Mex [Internet]. 2007 [consultado en Abril 2018]; 75:277-85. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2007/gom075g.pdf>
3. Iglesias Gamarra A, Restrepo JF, Toro C, Rondón F, Vinicio Caballero C, Panqueva U. Historiografía de los diferentes eventos que entrelazan la estructuración del síndrome antifosfolípido. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2008 [Consultado en Mayo 2018]; 15(4):126-304. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232008000400002&lng=pt&](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232008000400002&lng=pt&)
4. Castellano Cuesta JA, Pérez Torres A, Blanes Gallego A, Carbonell Biot A, Sánchez Roy R. Síndrome antifosfolípido. Rev. Reuma [Internet]. 2009 [Consultado en Marzo 2018]. Disponible en: <http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-7-Sindrome-antifosfolipido.pdf>
5. Cervera R, Rodríguez-Mahou M. Síndrome antifosfolípido. Madrid: Ediciones científicas y técnicas; 2007
6. Meschengieser SS, Sánchez Luceros A. Síndrome antifosfolípido obstétrico. Rev. Saegre [Internet]. 2011 [consultado en abril 2018]; 18(3): 20-29. Disponible en: [http://saegre.org.ar/revista/numeros/2011/n3/actualizaciones\\_sindrome.pdf](http://saegre.org.ar/revista/numeros/2011/n3/actualizaciones_sindrome.pdf)
7. Ellahoy.es [Internet]. Trilud S.P.A [Actualizado el 14 de Abril de 2016; citado en Mayo 2018]. Disponible en: <https://www.ellahoy.es/mama/articulo/las-consecuencias-psicologicas-de-un-aborto-espontaneo/240447/>
8. BOC: Boletín Oficial de Cantabria [Internet]. Cantabria: BOC; 2017 [citado Mayo 2018]. Consejería de sanidad [Aprox 8 pantallas]. Disponible en: <https://boc.cantabria.es/boces/>