

Trabajos Originales

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO*

Drs. *Angel Correa P., Oscar Valderrama C., Raul Angel G., Jaime Sáez C., Ernesto Villablanca O.*

Departamento y Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Universidad de Chile

RESUMEN

El SAF es una enfermedad del sistema inmune (Trombofilia), 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 β 2-glicoproteína I). Su incidencia de todas las Trombofilias es de un 3,5% a 6%. Existen hipótesis actuales que explicarían su patogenia basados en la activación de células endoteliales; el daño oxidativo del endotelio vascular y en la modulación de la coagulación. La forma de presentación esta 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, con medición de anticuerpos, (serología). El tratamiento durante el embarazo, los resultados perinatales mejoran con el uso (ideal) de Heparina de bajo peso molecular, (Alternativa: Heparina Estándar sc + Neosyntron, vo.), Ácido Acetilsalicílico y calcio diario, durante todo el embarazo y en el puerperio. El control debe ser frecuente, por un equipo médico multidisciplinario, con apoyo de Laboratorio y de evaluación Ecográfica - Doppler seriados.

Se presentan dos casos clínicos de embarazo y SAF, manejo, tratamiento y resultado neonatal

PALABRAS CLAVES: *Síndrome antifosfolípidos, embarazo*

SUMMARY

The Antiphospholipids Syndrome (SAF), is a disease of the immune system, in which antibodies with apparent specificity by phospholipids with negative electrical charge exist. It is defined as the occurrence of thrombosis, recurrent abortion or both along with the presence of antibodies circulating Antiphospholipids (anticoagulating lupic, anticardiolipinas and β 2-glicoproteína I). Its incidence of all the Thrombosis illness is from a 3.5% to 6%. Present hypotheses would explain its pathogenic action based on the activation of endothelial cells; the oxidation damage of endothelium vascular cells and the modulation of the coagulation. The presentation forms are given by greater and smaller clinical criteria, where the substrate is the thrombosis events and a ominous obstetrical history. The diagnostic is confirmed with laboratory examinations, with antibodies measurement, (serological test). The treatment improve with the use of Heparin of low molecular weight, (Alternative: Standard Heparin sc + Neosyntron, vo), Acetylsalicylic Acid and calcium daily, throughout the pregnancy and puerperium. The control must be frequent, by multidisciplinary medical team.

Two clinic's cases of pregnancy and SAF are presented.

KEY WORDS: *Antiphospholipids syndrome, pregnancy*

*Trabajo leído en la sesión del 21 de agosto de 2002 de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología.

INTRODUCCION

El Síndrome antifosfolípido, (SAF), es una enfermedad del sistema inmune en la cual existen anticuerpos con aparente especificidad por fosfolípidos con carga eléctrica negativa. Existe una asociación entre Ac. antifosfolípidos y Sd. hipercoagulabilidad.

El SAF se define como la ocurrencia de trombosis, aborto recurrente, o ambos, junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes, (Anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y β 2-glicoproteína I.

Incidencia

De las coagulopatías 3,5% a 6%.

Clasificación trombofilias:

1. Trombofilias adquiridas:

- Síndrome antifosfolípidos.
- Defectos endoteliales.
- Activación plaquetaria y aumento de viscosidad sanguínea 2º: Neoplasias, falla renal, etc.

2. Trombofilias hereditarias:

- Deficiencias de proteína S, C.
- Deficiencias de Antitrombina III.
- Hiperhomocisteinemia.
- Resistencia a la proteína C activada.

3. Otras: Muy baja frecuencia.

Historia

- 1906: Detección primeros anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con sífilis.

- Feinstein y Rappaport introducen el término anticoagulante lúpico por su frecuencia en pacientes con LES.

- Lechner. Publica la incidencia de trombosis arterial o venosa en pacientes con anticoagulante lúpico.

- 1957 Laurell y Nilsson Primer reporte de asociación entre: Serología para sífilis falso (+); alteración de la coagulación y aborto recurrente.

- 1980 Firkin Sugiere relación entre aborto recurrente y anticoagulante lúpico

- Deme *et al*: En 40 pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES) con antecedente de 1 o más embarazos: 17 pacientes sin abortos; 23 pacientes con antecedentes de 60 abortos en total presentaban una alta frecuencia de anticoagulante lúpico y Ac. anticardiolipinas.

Se ha establecido una asociación entre anticoagulante lúpico y aborto, por un lado, y óbito fetal y RCIU con Ac. anticardiolipinas

- Lockshin y col. Sugieren que en mujeres con LES los Ac. Anticardiolipinas serían un mejor test que el anticoagulante lúpico para identificar el riesgo de aborto u óbito fetal

- 1983: GRV Huges: describe por primera vez Sd. Antifosfolípidos

- Love y Santoro presentan pacientes con LES: Ac. anticardiolipinas (+) 59% pérdida fetal; Ac. anticardiolipinas (-) 5% pérdida fetal.

- 1990: Se descubre que Ac. anticardiolipinas necesitan de una proteína β 2-glicoproteína I del plasma para su acción (unión a fosfolípidos (LES), sobre esta glicoproteína, Ac anti β 2-glicoproteína I.

- 1999 Kupfermine *et al*. El estado de hipercoagulabilidad aumenta el riesgo de preeclampsia, desprendimiento de placenta RCF y PP (Trombofilias hereditarias Factor-V). Analiza además, alteraciones genéticas y mutaciones. Importancia del infarto placentario.

- Se evalúa la Anexina V: anticoagulante natural potente que actuaría previniendo la trombosis en la vellosidad, manteniendo la fluidez de la circulación.

Ac. anticardiolipina actuarían sobre este blanco disminuyendo los niveles de Anexina V. (R. Infartos) (Figura 1).

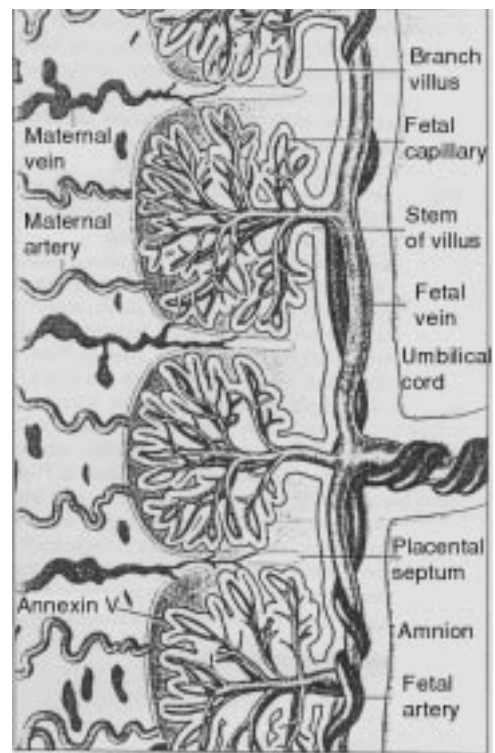


Figura 1. N Engl J Med, Vol. 347, Nº. 1 – July 4, 2002.

Clasificación SAF

Primario: 50% de las pacientes obstétricas con SAF.

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 AR, etc.).

Asociado:

- Infecciones
- Fármacos
- Otras de muy baja frecuencia

Patogenia (3 Hipótesis)

1. Activación de células endoteliales: Ac ACL y β 2-glicoproteína I secreción de citoquinas y alteración del metabolismo de las prostaciclina. Mecanismo?

2. Daño Oxidativo del endotelio vascular: Ac ACL y su reacción con LDL oxidado (ateroesclerosis) produciría el daño endotelial (por LDL y ACL)

3. Modulación de la coagulación: Ac ACL y β 2-glicoproteína I (anticoagulante natural). (Protrombina, proteína C, anexina V, factor tisular).

Cuadro clínico

Reproductiva. Aborto espontáneo recurrente, muerte fetal en el segundo o inicios del tercer trimestre, restricción del crecimiento fetal y preeclampsia severa de inicio precoz (antes de las 28 semanas).

Vascular. Trombosis arterial o venosa en cualquier territorio pero más frecuente en las extremidades inferiores. (Sintomatología durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos orales).

Otras. Trombocitopenia, alteraciones de las válvulas cardíacas, livedo reticularis, migraña, úlceras extremidades inferiores, mielopatía, corea e hipertensión pulmonar.

Criterios clínicos mayores

- Aborto recurrente
- Muerte fetal 2^o - 3^{er} trimestre
- Trombosis venosa (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, etc.)
- Trombosis arterial (TIA, amaurosis fugax, AVE, etc.)
- Trombocitopenia

Criterios clínicos menores

- VDRL falso (+).

- Test de Coombs (+).
- Anormalidades de válvulas cardíacas.
- Livedo reticularis.
- Migraña.
- Úlceras de piernas.
- Mielopatía.
- Corea.
- Hipertensión pulmonar.
- Necrosis avascular.

Diagnóstico

Un criterio clínico mayor + alteración reproductiva o vascular + una prueba serológica positiva ACL positivo y/o ACP IgG o IgM en títulos moderados o altos.

(> 15 - 20 unidades GLP).

Debe repetirse 6 semanas después para obtener confirmación.

El 2 a 3% de la población obstétrica normal, presenta títulos bajos y estos hallazgos no parecen estar asociados a un pronóstico adverso.

Indicaciones para estudio SAAF

- Dos o más abortos consecutivos de primer trimestre.
- Muerte fetal no explicada de segundo o tercer trimestre.
- Trombosis arterial o venosa, AVE, TIA, o amaurosis fugax.
- LES u otra enfermedad del tejido conectivo
- Preeclampsia de inicio precoz (< 28 sem).
- RCIU severo (percentil de crecimiento < 5).
- VDRL falso (+).
- TTPK prolongado.
- Trombocitopenia autoinmune.

Factores de riesgo para trombofilias

- Antecedente familiar de trombosis antes de 45 años.
- Trombosis extremidades inferiores sin etiología clara.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Ataque isquémico transitorio.
- Accidente vascular encefálico trombótico o embólico.
- Aborto recurrente de causa no explicada.
- Preeclampsia severa y/o de inicio < 30 semanas.
- Obito fetal de causa no explicada.
- Restricción de crecimiento intrauterino severo de causa no explicada.
- Fenómenos trombóticos y tromboembólicos neonatales.

- Púrpura neonatal.
- Fenómenos trombóticos de placenta y cordón umbilical.
- Trombosis mesentérica, venas superficiales abdominales.

Exámenes diagnósticos de trombofilias

Fase I: VDRL, Ac. anticardiolipina, Ac. anticoagulante lúpico, Ac. anti β 2-glicoproteína I, AAN, antiDNA, C3, C4 y Factor Reumatoideo.

Fase II: Antitrombina III, (funcional y cromogénico), proteína C y S (funcional y cromogénico), Resistencia a proteína C activada y niveles plasmáticos de homocisteína.

Pruebas de confirmación

- Anticoagulante lúpico (+).
- Anticardiolipinas (+) en títulos moderado o alto (IgG >15-20 unidades GPL, IgM >20 U MPL).
- Anti β 2-glicoproteína I (+).

Tratamiento y manejo

Durante el embarazo, los resultados perinatales mejoran con el uso de:

- Heparina 5.000 UI c/12 h (o de bajo peso molecular) vía subcutánea.
- Acido acetilsalicílico 100 mg/día oral. Una vez establecida la vitalidad embrionaria (5 a 7 semanas de amenorrea).

Se recomienda usar heparina sólo al principio (primeras 10 semanas) y al final (48 horas previas al parto y primeras 24 horas postparto). La dosis de heparina se ajusta para prolongar el TTPK 1,5 veces su valor normal, 3 a 6 h, después de indicada.

Los anticoagulantes orales se utilizan durante el resto de la gestación, ajustada a un INR que no exceda a 2,0. Por el alto riesgo trombogénico durante el peri y postparto, es recomendable reiniciarlo a las 12 horas postparto y mantenerlo por tres meses.

Adicionalmente administrarse al menos 1 g de calcio diario debido al efecto osteopénico de heparina.

Control salud

- Frecuente
- Equipo médico multidisciplinario
- Debe evaluarse la función hematológica, renal y si se dispone de ultrasonido Doppler, monitorizar una adecuada circulación uteroplacentaria, por lo menos una vez al mes. A partir de las 34 semanas se agrega vigilancia fetal cercana.

La interrupción de la gestación estará dada por la existencia de compromiso materno, fetal, o desde las 36-37 semanas de gestación

Prevención primaria

Se recomienda la vigilancia estricta durante el embarazo que incluye la valoración con Doppler *duplex* del sistema venoso de las extremidades inferiores. En el puerperio se recomienda el empleo de ACO en las 6 semanas que siguen al parto.

Profilaxis secundaria

Debe recibir tratamiento completo durante todo el embarazo.

Caso clínico Nº 1

Paciente: Sra. O.M.R.U. Edad: 26 años.

Gestas: 3; Para: 0; Abortos: 3

1996: Embarazo Ectópico

1998: Aborto 20 semanas → Anatomía patológica: "Restos de aborto incompleto con decidua y vellosidades parcialmente involutivas"

2000: Huevo anembrionado

Diagnósticos:

Gestas: 3 Abortos: 3 aborto habitual

Causa: ???

Se realiza estudio y control en el IDIMI. Se solicitan exámenes de laboratorio.

06/06/01: Exámenes de rutina normales.

Determinación Ac: anti - Sm: 7,40(0-20).

Ac. anticardiolipina: Ig G: 150 (0-15).

Ig M: 7,10 (0-15), AAN (hep-2): (-), AntiDNA:(-), Anti-Ro: 4,6 (0-20).

Anti-La: 4,2 (0-20), Anti-Rnp: 8,8 (0-20).

Diagnostico: SD. antifosfolípido.

Evaluada se indica tratamiento con calcio y aspirina.

2001: Laparoscopia e histeroscopia (factor uterino).

2002: Embarazo, FUR: 30/11/01.

Ingresa PAR: 16/01/02. Emb. 6 + 4.

Se realizan controles periódicos, exámenes laboratorio, ecografías periódicas y evaluación multidisciplinaria. Evolución normal, destaca alza tensional 130 /90 a las 25 + 6 sem, que se mantiene. Se hospitaliza para manejo e inicio de anticoagulación.

Tratamiento: Fierro, 12 sem: Aspirina + calcio + arginina (protocolo PUC prevención preeclamsia (abandonado)).

26 sem: Heparina standar 5000 Ui c/8 h sc.

Exámenes laboratorio: 02/02: 12 sem: A.C. lúpico y anticardiolipinas: (+)

05/02: 25 Sem: A.C. lipina: IgM: 7,5 MPL; Ig G: 134 GPL.

Ecografías 2002

Se hicieron ecografías y estudio Doppler seriado desde las 9 semanas teniendo buena correlación con la edad gestacional y con estudio Doppler en rangos normales

Evolución:

18/06/02 Se hospitaliza por presentar cuadro de emesis y SHIE. Emb. 28 + 4

Al ingreso: P/A 160/110, emesis (+), Dinámica Uterina: ocasional.

Se indica:

- Maduración pulmonar con Betametasona.
- Hidralazina 50 mg c/8 h.
- Metildopa 250 mg c/6 h.
- Aspirina 100 mg /día.
- Heparina 5000 c/8 h sc.

19/06/02: Paciente estable; emesis: (+), disminuye frecuencia; P/A: 140/90, estable.

Estudio Doppler: Normal

22:55 h, nuevo episodio de emesis.

P/A: 148/89. Se indica hidratación y exs. Laboratorio. Evaluación posterior indica paciente con mantención de emesis (inmanejable) → Obs. complicación preeclamsia con dilatación cápsula Gleeson. Se decide interrupción con maduración fetal completa, por vía alta.

Neonatología

Cesárea: Sexo masculino, peso: 1154 g.

talla: 38 cm, PC: 27. Al examen neonatal: Revela Pretérmino de 29 sem. Apgar: 5-8.

Placenta: Normal. Longitud de cordón normal con nudo verdadero.

Anatomía patológica

Placenta 290 g. Tejido placentario de tercer trimestre con desarrollo adecuado. Membranas ovulares normales. Cordón umbilical con arteria única; sin otras alteraciones.

Evolución neonatal

Diagnósticos:

- Recién nacido pretérmino 29 sem, adecuado para la edad gestacional.
- Síndrome de *distress* respiratorio con 2 dosis Surfactante.
- *Ductus* arterioso persistente con 3 curas con Indometacina
- Displasia broncopulmonar
- Infección respiratoria por ureaplasma tratada.

20/08/02: Aun hospitalizado; Edad: 2 meses
Peso: 2040 g.

Alta

Materna: Ocurrió en el puerperio precoz.

- Con Tto. Aspirina.

- Endoscopia control (mes): "esofagitis leve".

Neonatal: Permanece hospitalizado en buenas condiciones; probable alta cercana.

Caso clínico N° 2

Paciente: Sra. L.M.S.A., Edad: 30 años.

Gestas: 2, Para: 1, Abortos: 1.

1997: Embarazo mortinato 26 sem, 680 g.

Presenta hipertensión en puerperio tardío.

1997: Episodio de Trombosis extremidad inferior derecha. Se trata con anticoagulantes orales (Neosyntron) por 6 meses.

Tiene antecedente de VDRL (+).

Causa: ???

Se realiza estudio y control, se solicitan exámenes laboratorio:

26/08/1998: Anticuerpo anticardiolipina:

- IgG (+): 93,6 gpl, Ig M (-): 12,1 mpl

Diagnostico: SD. antifosfolípido.

Noviembre 1998: estudio anticoagulante lúpico: (+) 1/40, anticuerpo anticardiolipina: (+) 93,6 (< 15 gdl), complemento C3: 93, 8, C4: 16, 3, Factor reumatoideo: (-), PCR: (-)

VDRL: (+), FTA - ABS: (-)

Evaluada se indica: Aspirina (100 mg/día); Anti-coagulante oral (Neosyntron).

1999: marzo: crisis hemianopsia. Fue evaluada por oftalmología: campimetría normal "aura jaquecosa", exámenes control 1999:

Anti Ro: (-), Anti La: (-), Mnp: (-), Sm: (-).

Ac. A.C. Lipina: (+) 150,4 (< 15 g/dl).

Se indica Tratamiento: aspirina + Neosyntron.

Planificación familiar: Se retira dispositivo intrauterino por deseo de embarazo.

1999: Noviembre: Microaborto ± 4 semanas

Diagnósticos:

Gestas: 2, Para: 1, Abortos: 1

Sd. antifosfolípido

Trombosis venosa extremidad inferior derecha

Sd. jaquecoso

2000: agosto: Exámenes control:

Ac. A.C. Lipina: (+) 73,7 (< 15 gdl)

2001: Doppler Venoso EEII: Normal.

2002: Se embaraza FUR: 06-11-2001.

Inicia control precoz del embarazo en el extra-sistema.

Ingres a la maternidad en marzo/02. Emb. 18 + 1 sem.

Se realizan controles periódicos, exámenes laboratorio y ecografías periódicas, presenta controles normales, con buena evolución materno-fetal

El tratamiento desde las 5 1/2 sem: Aspirina + Anticoagulante con Heparina estándar 5000 c/12 subcutánea.

8 sem: calcio + fierro oral.

12 sem: Aspirina + Anticoagulante oral Neosyntron.

Exámenes laboratorio:

Abril/02: Exámenes de rutina: Normal

Anticuerpos: AAN: 1 / 80,

AC Lipinas: Ig G: 9, 6, Ig M: 7

Complemento: C3: 10, 7, C4: 18, 9

Durante todo el embarazo se controló su estado de coagulabilidad, siempre estando en rango terapéutico. Se hicieron ecografías y estudio Doppler seriado desde las 6 semanas teniendo buena correlación con la edad gestacional y con estudio Doppler en rangos normales; 16/07/02: Se hospitaliza por causa de dinámica uterina (+). Cursa embarazo 36 semanas.

Indicaciones:

- se suspende Aspirina y Neosintron
- Maduración con corticoides (Betametasona)
- Exámenes de Laboratorio: Normales
- Clexane 60 mg/día (Bajo peso molecular)

(Se suspende 24 h. Parto y reiniciar en el postoperatorio inmediato)

17/07/02: Se completa maduración

La paciente continua con dinámica uterina.

Se decide interrupción por vía alta, cesárea.

Neonatología

Cesárea, Sexo femenino, Peso: 2870 g.

Talla: 46 cm, P.C: 34, al examen neonatal: Pretérmino 36 sem, Apgar: 8

Alta

Materna: puerperio precoz; con tratamiento Anticoagulante + Aspirina.

Neonatal:

- Alta con su madre, sano.

CONCLUSIONES

Las complicaciones neonatales en el caso clínico 1, están dadas por la prematuridad.

Un buen resultado materno fetal requiere:

- Ingreso precoz a control obstétrico.

- Tratamiento con heparina en el primer trimestre y al final del tercero.

- Anticoagulante oral en dosis bajas durante resto de la gestación.

- Uso de ácido acetilsalicílico precoz.

- Uso de calcio.

- Reiniciar Tto ACO en el puerperio.

- Controles periódicos.

- Exámenes laboratorio.

- Ecografías periódicas.

- Evaluación multidisciplinaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Roberts D, Schwartz RS: Clotting and hemorrhage in the placenta. A delicate Balance. N Engl J Med 2002; 347(1) Review.
2. The Antiphospholipid Syndrome, Levine JS, Branch W, Rauch J. N Engl J Med 2002; 346(10): Review.
3. Greer IA: The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. N Engl J Med 2000; 342(6): 424-5.
4. González R, Castro R: Guía de Atención Perinatal, Normas de Manejo Alto Riesgo Obstétrico. MINSAL, Chile 2002.
5. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, Sandmann W, Zotz RB: Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med 2000; 342(6): 374-80.
6. Greer IA: Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. Lancet 1999; 353(9160):1258-65.
7. Kupfermine MJ, Eldor A, Steinman N *et al*: Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999; 340(1): 9-13.
8. Oyarzun E: Manual de Medicina Perinatal, Alto Riesgo Obstétrico. Director Unidad de Medicina Perinatal. Universidad Católica.
9. Balasch J, Carmona F, López-Soto A *et al*: Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses with primary Antiphospholipids syndrome. Hum-Reprod 1993; 8: 2234-9.

DISCUSION

Dr. **Germain:** Pregunta qué dosis y porqué utilizaron arginina y en el segundo caso si no hubo clínica ni estudio Doppler sugerente porqué se utilizó tratamiento anticoagulante.

Dr. **Muñoz:** En los casos de síndrome hipertensivo del embarazo ¿incluyeron velocimetría Doppler en arteria uterina en la evaluación de estos casos?

Dr. **Inzunza:** Hubo interconsulta con otros especialidades y particularmente con neonatología.

Dra. **Ruiz:** Felicita a los autores, los casos no son comparables y destaca que los resultados perinatales y maternos son buenos.

Dr. **Correa:** En relación al uso de arginina se intentó conversar con los médicos de la Universidad Católica y lamentablemente no fue posible y se usó para prevenir SHE de acuerdo a los antecedentes bibliográficos recopilados.. En el primer caso hubo mal manejo al no iniciarse tratamiento anti-

coagulante desde el inicio del embarazo. En el segundo caso ya venía con el diagnóstico de síndrome antifosfolípidos y no se sabía que se iba a negativizar.

El estudio Doppler de la arteria uterina se realizó en el segundo caso con éxito.

Existe una excelente relación con los otros estamentos y tenemos múltiples reuniones clínicas en conjunto para abordar estos casos complejos adecuadamente.
