



# EL MÉDICO GENERAL FRENTE AL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO

JORGE MARIO GÓMEZ JIMÉNEZ, MD.

Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.  
gomezjimenezjm@hotmail.com

## 1. INTRODUCCIÓN

Se define al síndrome antifosfolípido (SAF) como una trombofilia secundaria que cursa con anticuerpos antifosfolípidos (AAF) persistentes. Cinco clases de AAF están relacionados con un pronóstico adverso de la gestación o con trombosis. Los que se identifican por inmunoensayos usando celdas revestidas por el fosfolípido cardiolipina, son inmunoglobulinas G (IgG) y M (IgM); se unen a una proteína (cofactor antifosfolípido) de 57 kilodaltos, b<sub>2</sub> glicoproteína I (b<sub>2</sub>GP I) formando complejos donde participan fosfolípidos aniónicos de disposición bilaminar. Éstos pueden o no prolongar los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos y se denominan anticardiolipina (AC). La tercera clase de AAF, llamada Anticoagulante Lúpico (AL) se identifica por su interferencia con ensayos de coagulación dependientes de fosfolípidos: tiempos de Kaolina, de veneno de víbora Russel, de tromboplastina activado y otros, los cuales son inmunoglobulinas G y M que se unen a fosfolípidos de fase hexagonal o formando complejos con protrombina o b<sub>2</sub>GP I. Paradójicamente los pacientes que presentan AL o AC no sufren diátesis hemorrágicas; por el contrario, tienen tendencia a la trombosis, como ya se dijo, incluso de tipo catastrófico. La cuarta clase de AAF aceptados por un consenso interna-

cional reciente son los anticuerpos IgG e IgM dirigidos contra el cofactor antifosfolípido (Anti-b<sub>2</sub>GP I).

Los AAF se relacionan con aborto recurrente, muerte fetal, abrupcio de placenta, retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y preeclampsia.

Los AAF pueden estar presentes en bajas concentraciones en personas sanas, incluyendo a mujeres gestantes y ancianos, y sin consecuencias clínicas significativas. La prevalencia de AC en personas sanas es 1,8% para Ig G y 1% para Ig M. En ancianos sanos hasta 12% para ambas inmunoglobulinas. La prevalencia de AC en embarazadas saludables ha sido reportada en un rango del 1 al 4%.

Puede presentarse asociado a enfermedad reumatológica, especialmente al Lupus Eritematoso Sistémico (LES) o no. Con mayor frecuencia afecta mujeres en la edad reproductiva, sin preferencias etnoraciales y con un amplio espectro clínico, pero que en su manifestación más frecuente causa trombosis (venosa profunda de un miembro inferior en el 60% de los casos) ó falla gestacional (especialmente muerte fetal en el segundo trimestre de la gestación)

Para un adecuado enfoque del síndrome antifosfolípido (SAF) en la práctica obstétrica es necesario entonces comprender el concepto de trombofilia. Se conoce como trombofilia todo estado hipercoagulable. Las Trombofilias primarias ( hereditarias) como la mutación Q506 en el gen que codifica la síntesis del factor V de la coagulación (también llamado Factor V Leiden), la mutación 20210 A del gen de la Protrombina, las deficiencias de las proteínas anticoagulantes naturales ó endógenas S, C y Antitrombina III, la resistencia a la proteína C activada, la Homocisteinemia (debida a la ausencia congénita de cistatión Beta sintasa y la Hiperhomocisteinemia por déficit de la metiltetrahidrofolatoreductasa termo lábil se asocian a



trombosis venosa y a pérdida gestacional. El cuadro 1 muestra algunas características epidemiológicas de las trombofilias primarias.

Las Trombofilias secundarias y su principal mecanismo patogénico, acorde con la tríada de Virchow están resumidas en el cuadro 2. De éstas, el SAF y la Hiperhomocisteinemia se han relacionado con fenómenos trombóticos u oclusivos vasculares y con afecciones obstétricas que incluyen la pérdida gestacional, la preeclampsia, el abrupcio de placenta, el RCIU. En la mujer en edad reproductiva revisten también particular importancia el embarazo, parto y puerperio, la terapia de reemplazo hormonal, el consumo de anticonceptivos orales, y el cáncer ginecológico.

## 2. ALGUNAS CONSIDERACIONES HISTÓRICAS

En 1906 Wasserman describió una prueba de fijación de complemento en búsqueda del diagnóstico de la sífilis. Más tarde se sabía que esta reacción involucra anticuerpos antifosfolípidos. En 1930 Pangborn descubrió la cardiolipina y la asoció a las pruebas diagnósticas de la sífilis, pero solo en 1950 -cuando se describió el VDRL, el cual requiere cardiolipina como antígeno como prueba no treponémica en búsqueda de anticuerpos independientes de fosfolípidos- se comenzó a pensar en la importancia de dichos anticuerpos por la detección de falsos positivos y su asociación con LES y otras enfermedades reumatológicas. En 1972 Feinstein describió el anticoagulante lúpico en pacientes con LES y con anticuerpos anticardiolipina. En 1983 se propone el SAF como una entidad nosológica independiente (Hughes) y finalmente en 1989 el investigador mexicano Donato Alarcón Segovia describe claramente las características particulares del SAF primario y secundario.

### 3. ASOCIACIONES

A pesar de que se han descrito gran cantidad de anticuerpos antifosfolípidos a través de la historia, hoy en día se reconoce una asociación validada epidemiológicamente sólo entre pérdida fetal recurrente antes de 24 semanas y el anticoagulante lúpico, y las anticardiolipinas IgG e IgM, con OR 7.79(2.3-23.45), 3.57 (2.26-5.65) y 5.61 (1.26-25.03) respectivamente.

También se asoció la IgG anticardiolipina con pérdida fetal menor de 13 semanas, OR 3.56 (1.48-8.59).

TVP en mujeres con deficiencia de PC, PS y AT III y con un desencadenante: cirugía, trauma, inmovilización, embarazo y ACOs, OR 8.1 (4.5-13.2)

Pérdida Fetal y Factor V Leiden, OR 7.83(2.8-21.6).

Pérdida fetal y Deficiencia de Proteína S, OR 7.39(1.2-42.8)

### 4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SAF se realiza al menos con un criterio clínico y uno de laboratorio, acorde con el consenso internacional realizado en Sidney, Australia, en 2006, así:

#### A. CRITERIOS CLÍNICOS:

1. Trombosis confirmada, sin inflamación (excepto para Trombosis superficial).
2. Al menos una muerte de un feto no malformado con 10 ó más semanas de gestación.
3. Al menos un Parto pretérmino por Preeclampsia severa ó por



Eclampsia ó por Insuficiencia Placentaria hasta las 34 semanas de gestación.

4. Al menos 3 abortos espontáneos consecutivos descartando anomalías uterinas, hormonales y cromosómicas.

#### B. CRITERIOS DE LABORATORIO:

- 1 Anticardiolipina IgG ó IgM  $> 40$  Unidades ó en el percentil 100 en suero ó plasma en dos ocasiones separadas 12 semanas y medidas por ELISA para AC dependiente de B2GP1.
- 2 Anticoagulante Lúpico positivo en plasma en 2 ó mas ocasiones separadas 12 semanas y de acuerdo con la guía de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (Prolongación del tiempo de coagulación dependiente de Fosfolípidos demostrado por la medición de los tiempos Parcial de tromboplastina activado ó de Kaolina ó de veneno de víbora Russel ó de protrombina diluido ó de Texarina, que no corrige con plasma normal pobre en plaquetas, que se acorta ó corrige con la adición de exceso de fosfolípido y con exclusión de otras coagulopatías.
- 3 AntiB2GP1 IgG ó IgM por encima del percentil 99 en suero ó en plasma en dos ocasiones separadas al menos 12 semanas y medidas por ELISA.
5. Patogénesis: Los fenómenos trombóticos ó isquémicos, incluyendo las pérdidas gestacionales en las pacientes trombofílicas y especialmente con SAF, corresponden a un daño multifactorial y complejo que involucra daño endotelial, exaltación del tono miogénico mediado por tromboxano A<sub>2</sub> lo que lleva a vasoconstricción e hipoxia local y/o sistémica, inhibición de la molécula de adhesión Anexina V, inhibición

de las proteínas anticoagulantes naturales (Proteínas C, S y Antitrombina III), y activación de plaquetas.

6. Espectro clínico: La mayoría de las mujeres con SAF presenta trombosis venosa profunda en miembros inferiores con IgG anticardiolipina positiva ó morbilidad obstétrica (con mayor frecuencia muerte fetal del segundo trimestre de la gestación) pero a veces pérdidas fetales tempranas recurrentes o preeclampsia severa antes de las 34 semanas de la gestación con IgG anticardiolipina. También se ha asociado a lívedo reticularis, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, migraña, corea, mielitis transversa, enfermedad valvular cardíaca no reumática y úlceras de miembros inferiores. Las mujeres con LES presentan anticoagulante lúpico como marcador serológico más frecuente.
7. Contraindicaciones del embarazo en el SAF: No se recomienda la gestación en pacientes con SAF que hayan sufrido un fenómeno trombótico o una pérdida gestacional reciente; tampoco en las que tengan hipertensión arterial de difícil control y menos en las pacientes afectadas con hipertensión pulmonar. Las mujeres con LES y SAF no deben embarazarse hasta los 6 meses de remisión y con autorización previa del grupo transdisciplinario (Reumatólogo, Nefrólogo y Obstetra).

Se les debe ofrecer asesoría para una anticoncepción segura y eficiente, teniendo en cuenta que en estas pacientes se contraindican los anticonceptivos orales con estrógenos y/o progestágenos de segunda generación.

8. Consulta preconcepcional: Idealmente las pacientes deben recibir terapia antiagregante plaquetaria con ASA 100 mg diarios y tromboprofilaxis con heparina no fraccionadas 5000



Unidades subcutáneas cada 12 horas o heparina de bajo peso molecular (por ejemplo: enoxaparina 40mg subcutáneos/día).

Además se debe prescribir ácido fólico a una dosis de 1mg/día, porque disminuye en más del 50% la incidencia de defectos del tubo neural, probablemente por la normalización de los niveles de Homocisteína que se consideran deletéreos para el SNC en organogénesis. Además se realizará adecuación nutricional y/o suplementación con énfasis en hierro, calcio, y vitaminas C y E por su efecto antioxidante.

Finalmente no olvidar actualizar el estado inmune de la paciente contra rubeola, varicela y hepatitis B.

9. Control prenatal: Durante el control prenatal se puede realizar el diagnóstico de SAF, si se tiene una alta sospecha clínica solicitando los niveles séricos o plasmáticos de los anticuerpos marcadores, siguiendo los criterios antes descritos. De confirmarse el diagnóstico debe iniciarse el tratamiento lo más temprano posible a las mismas dosis antes descritas. El ASA a dosis bajas se consume en la microcirculación y no alcanza a pasar al feto, y las heparinas no pasan la barrera transplacentaria.

El tratamiento del SAF se recomendó que se hiciese con tromboprofilaxis con heparina estándar y ASA a dosis bajas, iniciando 4 meses antes de la gestación y hasta las 37 semanas, pero no puede negarse que la utilización en estas pacientes de la heparina de bajo peso molecular presenta ventajas (muy baja incidencia de trombocitopenia y osteoporosis; y seguridad en su uso, que no exige controles con tiempos de coagulación).

Algunas mujeres necesitan anticoagulación permanente, casi siempre con warfarina, y a dosis que mantengan INR altos (2-3), como es el caso de las mujeres con LES y SAF. Si se embarazan, deben conti-

nuar la medicación hasta la sexta semana de gestación y suspenderse entre la sexta y la 13. Se reiniciará y mantendrá entre las 13 y 37, entonces se ingresará al hospital para anticoagulación plena con heparina no fraccionada venosa y para preparar la terminación de la gestación.

Las gestantes con TVP o TEP y al menos un criterio de laboratorio para anticuerpos antifosfolípidos tienen SAF y deben ser anticoaguladas hasta seis meses después del parto.

### Cuadro 1. Características epidemiológicas de las Trombofilias primarias.

TROMBOFILIA
Factor V Q506 ó
Protrombina 202
Deficiencias Proteínas S, C y
Homocistinuria Cistación B sinta
Hiperhomocistein (Déficit MTHFR)



## BIBLIOGRAFIA

Coppens M, Kaandorp S, Saskia M. Inherited Thrombophilias. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:357-374

Simioni P, Sanson J, Prandoni P. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999; 81: 198-202

- Rey E, Kahn R, David M. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
- Miyakis S, Lockshin D, Atsumi T, Branch W, Brey L, Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *JThromb Haemost* 2006; 4: 295-306
- Opatrny L, David M, Kahn R. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2214-2221
- Harris E, Spinnato J. Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165 part 1:1272-77.
- El-Roely A, Collicher N. Definition of Normal Autoantibody levels in apparently healthy population. *Obstet Gynecol* 1988; 72:596-602
- Fields RA, Toubbeh H, Scarles RP. The Prevalence of the Anticardiolipin antibodies in healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol.* 1989; 16:623-25.
- Dekker G, de Vries J, Doelitzsch P et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am j Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-8
- Branch D, Andres R, Digre K et al. The association of Antiphospholipid Antibodies with Severe Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73:541-5.
- Pampus van MG, Wolf H, Buller HR et al. Underlying disorders associated with severe Preeclampsia and Hellp syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997;175:s 26.



- Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A. Prospective Studies of the Association Between Anticardiolipin Antibody and Outcome of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:555-9.
- Kupfermink M, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med* 1999; 340:9-13
- Katano K, Aoki K, Sasa H et al. B2-Glycoprotein I dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. *Hum Reprod* 1996; 11: 509-12.
- Rajah SB, Moodley J, Pudifin D et al. Anticardiolipin Antibodies in Hypertensive emergencies. *Clin and exper hypertens pregnancy* 1990; B9: 267-77
- Out HJ, Bruinse HW, Christiaens G et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:26-32.
- Gómez JM, García HI, Gómez J et al. Asociación entre anticardiolipina y antiB2 glicoproteína I con preeclampsia antes de las 35 semanas de gestación. *Rev Col Obstet Ginec* 2001; 52: 60-6.

