

Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales" Santa Clara

***LAS PÉRDIDAS FETALES EN EL SÍNDROME  
ANTIFOSFOLÍPIDO: NUEVOS MECANISMOS PATOGENICOS  
Y OPCIONES TERAPÉUTICAS***

*Dr. Rogelio Orizondo Ansola<sup>1</sup>*

**RESUMEN:** Los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas) son un factor de riesgo para las pérdidas fetales a repetición. Se revisan las características clínicas y de laboratorio del síndrome antifosfolípido. Sólo deben tenerse en cuenta los títulos moderadamente y altamente positivos de IgG no los de IgM o los bajos de IgG. Las pérdidas fetales pueden producirse en cualquier trimestre. En la patogenia de este trastorno parece ser muy importante la anexina V. No hay acuerdo en relación con el tratamiento más adecuado, pero la heparina de bajo peso molecular y las inmunoglobulinas endovenosas parecen ser las mejores opciones.

Descriptores DeCS: SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO/complicaciones; MUERTE FETAL/etiología; ABORTO HABITUAL/etiología.

En 1948, *Conley* describió el "anticoagulante lúpico" al encontrar una serie de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que presentaban una prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado que no se corregía con la adición de plasma normal. Posteriormente este agente se encontró asociado con otras enfermedades autoinmunes, trastornos mieloproliferativos, neoplasias, reacciones a drogas e inclusive en ausencia de enfermedad.

Por muchos años se le dio poca importancia aunque se reconoció que su presencia en pacientes con LES se relacionaba con malos resultados durante la gestación. Con los avances de la inmunología pudieron detectarse otros anticuerpos a los cuales se les llamó "anticardiolipinas", ya que producían prolongación de las pruebas de la coagulación dependientes de los fosfolípidos (tiempo parcial de tromboplastina activado, tiempo de coágulo de

---

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente ISCM-VC. Internista interconsultante.

Kaolín, tiempo de veneno de víbora de Russell y a veces el tiempo de protrombina).<sup>1</sup> Muchos de estos pacientes presentaban también reacción serológica falsa positiva para la sífilis. De inicio se planteó que se trataba de un solo anticuerpo que se detectaba de 3 formas diferentes, pero más tarde se encontraron pacientes con niveles moderados de anticuerpos anticardiolipinas (ACL) sin evidencia de anticoagulante lúpico (AL) y viceversa, por lo que actualmente se considera que hay más de un anticuerpo antifosfolípido (AFL).<sup>2,3</sup> En el 60 % de los pacientes ambos son encontrados.

A principios de la década del 80 comenzó a reconocerse un grupo de pacientes con estos anticuerpos que tenían mayor predisposición a las trombosis arteriales y venosas y a las pérdidas fetales a repetición, ya sea en forma de abortos o muertes fetales. Se comenzó a hablar entonces del síndrome antifosfolípido (SAF)<sup>4</sup> al cual se le llamó secundario si se presentaba en pacientes con LES u otra enfermedad y primario si la paciente no evidenciaba ninguna enfermedad asociada.

Aunque la significación real de los AFL puede ser aún hoy controversial,<sup>3-5</sup> es aceptado que su presencia es un factor de riesgo para que se produzcan pérdidas fetales a repetición.<sup>6-10</sup>

Es un tema de discusión actualmente si deben añadirse las determinaciones de estos AFL a los exámenes de laboratorio que se indican en las primeras consultas prenatales. La mayoría de los autores recomienda no indicarlos rutinariamente y reservarlo para las pacientes con pérdidas fetales inexplicables, donde su hallazgo puede tener mayor importancia.<sup>5,10</sup>

Silver y otros publicaron un estudio<sup>9</sup> de 130 pacientes con títulos altos de AFL,

asintomáticas en el momento de la determinación inicial, de las cuales el 48 % tuvo en un período de 3 años un episodio trombótico mayor (trombosis venosa, infarto cerebral, ataque transitorio de isquemia) o una pérdida fetal. En estas pacientes el 40 % de los embarazos se perdieron.

### **Diagnóstico clínico y de laboratorio**

El SAF se diagnostica cuando se encuentra el AL o los ACL y hay antecedentes de trombosis venosas y/o arteriales o de pérdidas fetales a repetición (2 o más). Son hallazgos frecuentes también una serología para sífilis falsa positiva y la trombocitopenia.

- 1) Anticoagulate lúpico: este término es etimológicamente erróneo, ya que este agente produce *in vivo* gran predisposición a los fenómenos trombóticos y no a los sangramientos, y además, como se ha dicho no es exclusivo del LES. Se piensa que se trata de una inmunoglobulina que reacciona con los fosfolípidos de carga negativa de la membrana celular. El método más utilizado para su detección es el tiempo de veneno de víbora de Russell. No se cuenta con ningún análisis para medirlo directamente.
- 2) Anticuerpos anticardiolipinas: estos anticuerpos se detectan directamente por un *test* enzimático tipo ELISA. Los resultados se brindan en forma semicuantitativa, es decir, negativa, poco positiva, medianamente positiva y altamente positiva. La diferencia entre medianamente y altamente positiva es cuestión de debate, pero la mayoría de los laboratorios utilizan 15 a 20 unidades PL.<sup>2</sup> Cada día aparecen más referencias

en la literatura médica que apuntan a 2 aspectos que tienen que ver con estos anticuerpos:

- a) Los anticuerpos que deben considerarse anormales son los tipo IgG y no los IgM. Esto se debe a que los anticuerpos IgG son transportados a través de la placenta, no así los IgM, demostrando estos últimos poca especificidad de unión.<sup>10 12</sup>
- b) Los valores que deben considerarse patológicos son los medianamente y altamente positivos.<sup>11,12</sup> Se considera que las mujeres con IgM o títulos bajos de IgG no tienen mayor riesgo de las complicaciones del SAF que el resto de la población.<sup>11</sup>

3) Trombosis venosas y arteriales: son más frecuentes las trombosis venosas (70 %),<sup>2,12</sup> y aunque cualquier vaso puede estar interesado predominan las afectaciones superficiales y profundas de los miembros inferiores.<sup>2,13</sup> Se han reportado casos de trombosis de la vena renal, porta, subclavia y de la vena central de la retina.<sup>13</sup>

Entre los arteriales (30 %) el infarto cerebral (único o múltiple) es el más común, como lo son los ataques transitorios de isquemia. El tromboembolismo pulmonar es frecuente también. Existen reportes de trombosis intracardíacas, infarto agudo del miocardio, necrosis aséptica de la cabeza del fémur, de la arteria mesentérica y de la arteria suprarrenal en pacientes con SAF.<sup>13</sup>

En la paciente obstétrica 2 manifestaciones importantes se han relacionado con ellos:

- a) *Corea gravídica*: movimientos irregulares de los miembros y músculos faciales.
- b) *Hipertensión pulmonar*: puede ser el resultado de infartos en la microcirculación del pulmón, pero se ha descrito también como una secuela del embolismo pulmonar.

4) Pérdidas fetales a repetición: se cree que la trombosis de los vasos placentarios desempeña una importante función, ya que no se encuentran anomalías fetales generalmente en la necropsia de los fetos muertos. Estas trombosis pueden ser focales o extensas a todo el lecho placentario.<sup>2</sup>

Las pérdidas fetales pueden ocurrir en cualquiera de los 3 trimestres, al principio se hizo mayor énfasis en los abortos a repetición, pero después se ha señalado que las muertes fetales pueden ser igualmente características e inclusive más.<sup>14</sup>

Estos AFL se han relacionado también con crecimiento intrauterino retardado,<sup>2,15</sup> bajo peso al nacer<sup>6</sup> y con preeclampsia,<sup>2</sup> presumiblemente por el mismo mecanismo de la insuficiencia placentaria. La preeclampsia específicamente se ha señalado que se instala tempranamente y es severa.

5) Trombocitopenia: se debe a daño directo de los AFL sobre la plaqueta promoviendo su agregación. Es raro que desciendan a menos de 50 000 y ocasionen manifestaciones hemorrágicas.

Menos frecuente, pero mucho más grave es la llamada "catástrofe antifosfolipídica" o SAF catastrófico,<sup>16</sup> en el cual se produce afectación de múltiples órganos como corazón y pulmón, con manifestaciones debidas a insuficiencia de estos, que son las que llevan a la muerte. El síndrome de dificultad respiratoria del adulto y la coagulación intravascular diseminada son comunes y se mencionan como factores desencadenantes las infecciones, las intervenciones quirúrgicas, algunas drogas y supresión de la warfarina. La mortalidad es del 50 %.

## **Patogenia**

Los mecanismos por los cuales los AFL ejercen esta acción paradójica anticoagulante *in vitro* y procoagulante *in vivo* no se conocen con exactitud. Se han propuesto varias hipótesis entre las cuales la de mayor peso es la disminución de la producción de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) de acción vasodilatadora y anticoagulante por parte del endotelio vascular, con el consiguiente predominio del tromboxano A<sub>2</sub> de acción procoagulante.<sup>2</sup>

Al principio de la década del 90 se encontró que los AFL se unían *in vitro* con los fosfolípidos solamente en presencia de plasma o suero, por lo que se planteó que debía existir un cofactor necesario para su acción.<sup>1,17</sup> Este cofactor resultó ser la beta 2 glicoproteína I (B2GPI), también conocida como apoproteína H que se interpretó como el antígeno diana de estos anticuerpos, aunque actualmente se considera que éste más bien consiste en un complejo formado por la B2GPI y el fosfolípido.<sup>17,19</sup> Aunque numerosas investigaciones han demostrado que gran parte de los AFL actúan mediante o reconociendo este cofactor, estudios recientes han demostrado que una porción de éstos pueden ser patógenos independientemente de la B2GPI.<sup>20,21</sup>

Investigaciones de los últimos años le han conferido gran importancia a la función de la anexina V, una proteína que se encuentra en el endotelio vascular y en la placenta entre otros lugares, en la patogenia de este síndrome.<sup>21,22</sup>

Los fosfolípidos brindan una superficie apropiada en la cual se llevan a cabo las reacciones de 3 complejos de factores de la coagulación: el factor tisular VII activado, el IX activado, VIII activado, el X activado y V activado. Las reacciones entre estos complejos producen finalmente la trombina que escinde el fibrinógeno en fibrina. La

integridad funcional de estos fosfolípidos acelera por tanto la coagulación.

En la persona sin AFL, la anexina V forma racimos que se unen con gran afinidad a la superficie de los aniones fosfolípidicos impidiendo así el contacto de los complejos de factores en situaciones normales. Cuando los AFL, se unen a los aniones fosfolípidicos, ya sea en forma directa o interactuando con la B2GPI, interfieren en la habilidad de la anexina V para agruparse sobre la superficie de los mismos, reduciendo su afinidad de unión y permitiendo así que más aniones estén disponibles para servir de superficie a los complejos de factores. Como resultado se acelera la coagulación y se favorecen los episodios trombóticos.<sup>21,22</sup>

Se ha reportado también la coincidencia de déficit de proteína C activada en un número de pacientes con historia de fenómenos tromboembólicos y títulos altos de AFL.<sup>23</sup>

Como bien se conoce las citoquinas desempeñan una importante función en la progresión de las enfermedades autoinmunes, por lo que no es extraño que sus niveles se alteren en pacientes con SAF, en quienes se han reportado niveles bajos de interleukin 3, un factor hematopoyético<sup>24</sup> que interviene también en la implantación de la placenta, y de isoferitina placentaria<sup>25</sup> por lo que se ha planteado que su cuantificación pudiera predecir un pobre resultado durante la gestación. Estas áreas están abiertas actualmente a la investigación.

## **Tratamiento**

Los objetivos del tratamiento son suprimir la causa (la producción de AFL con prednisona o inmunoglobulinas) o el efecto (prevenir las trombosis con anticoagulantes y/o aspirina).

Desde finales de la década pasada se han utilizado distintas combinaciones de estos agentes terapéuticos para tratar de prevenir las pérdidas fetales, con resultados no concluyentes, por lo que aún no hay acuerdo acerca de cuál es el tratamiento más adecuado.

La combinación de 40-60 mg de prednisona con 100 mg de ácido acetil salicílico fue de las más utilizadas con la cual se logró un margen de 75-80 % de efectividad,<sup>2,26,28</sup> sin embargo, los efectos secundarios sobre la madre eran frecuentes (síndromes cushingoides, acné, ganancia excesiva de peso, desbalances glicémicos y rotura prematura de membranas) y obligó a buscar nuevas opciones. A pesar de ello es un tratamiento que actualmente se utiliza,<sup>28,31</sup> aunque hay autores que prefieren reducir la dosis de prednisona a 20 mg. El reporte más opuesto a la utilización de este esquema lo hicieron *Laskin* y otros<sup>32</sup> en 1997 cuando estudiaron 100 mujeres a quienes se les dio el mencionado tratamiento y las compararon con otras 100 a las cuales se les dio un placebo. En el grupo tratado encontraron el 65 % de nacidos vivos, comparado con el 56 % en el no tratado, diferencia que no tuvo significación estadística, por lo que concluyeron que este esquema de tratamiento no era efectivo.

El motivo de la administración de aspirina es su efecto inhibitorio de la enzima ciclooxigenasa necesaria para la formación del tromboxano A2 de efecto procoagulante y vasoconstrictor.<sup>23</sup> En forma aislada su administración no ha tenido buenos resultados,<sup>2</sup> aunque no se han realizado estudios con gran número de pacientes.

La heparina se ha utilizado en lugar de la prednisona y se ha reportado tan efectiva y menos peligrosa.<sup>31,34</sup> Sus efectos colaterales principales son la tendencia aumentada al sangramiento y trombocitopenia, ya que la osteoporosis y la alopecia no son

frecuentes en embarazadas, por no utilizarse por largos períodos.<sup>2</sup> Las presentaciones disponibles actualmente de heparina de bajo peso molecular que se utilizan por vía subcutánea 1 ó 2 veces al día son las ideales para este tratamiento y el examen más eficaz para su control es el tiempo parcial de tromboplastina activado, que debe mantenerse 1,5 a 2 veces el valor normal. Hay autores que plantean que la prolongación de este examen por el AL lo hacen poco confiable para este fin y prefieren la dosificación plasmática de heparina.<sup>31</sup> La vida media de la misma está disminuida en las pacientes grávidas y las dosis requeridas suelen aumentar a medida que avanza el embarazo.<sup>2,34</sup> Hay reportes de casos con SAF que han sufrido un infarto cerebral y han logrado una gestación satisfactoria con dosis bajas de aspirina y heparina.<sup>35</sup>

Aunque la experiencia aún es limitada el uso de inmunoglobulinas intravenosas puede representar un avance significativo. A finales de la década del 80 comenzaron a utilizarse, pero los esquemas de tratamiento diferían sustancialmente y con ello las conclusiones de los estudios. Dos series recientes han logrado resultados más consistentes con un éxito entre 70-100 % y menos complicaciones maternas. Las dosis utilizadas fueron 400 mg/kg/día por 5 días o 1 g/kg/día por 2 días, cada mes del embarazo.<sup>36</sup>

La decisión de iniciar tratamiento debe reservarse para pacientes que tengan antecedentes de al menos 2 pérdidas fetales y no se recomienda tratar a pacientes con títulos de AFL sin estos antecedentes.<sup>10</sup>

Una vez que se ha decidido iniciar el tratamiento, éste debe indicarse tan pronto se diagnostique el embarazo. Se discute hasta cuándo debe mantenerse éste. La mayoría de los autores recomiendan que debe continuarse hasta 4 a 6 semanas posparto, ya que las pacientes están aún en estado de hipercoagulación en este período.<sup>2</sup>

Es motivo de gran debate si deben tratarse o no las pacientes fuera del período gestacional. Hasta ahora el criterio más difundido es dar solamente dosis bajas de aspirina.

Para la "catástrofe antifosfolípida" se han utilizado altas dosis de esteroides endovenosos, heparina, ciclofosfamida, inmunoglobulinas endovenosas y plasmaféresis, esta última al parecer con buenos resultados.

**SUMMARY:** Fetal losses in antiphospholipid syndrome. New pathogenic mechanisms and therapeutical options. The antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies) are a risk factor for recurrent fetal losses. The clinical and laboratory characteristics of antiphospholipid syndrome are reviewed. Only high and moderate positive titers of IgG rather than IgM should be taken into consideration, neglecting low titers of IgG. Fetal losses may occur in any trimester of pregnancy. Annexin V seems to be very important in the pathogenesis of this disorder. So far, there is no agreement on the best treatment to be applied although low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin therapy seem to be the best alternatives.

Subject headings: ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME/complications; FETAL DEATH/etiology; ABORTION, HABITUAL/etiology.

### **Referencias bibliográficas**

1. Provost T, Simmons-O'Brien E, Rader M. Antiphospholipid syndrome. En: Stein JH. Internal Medicine. 4 ed. St. Louis: Mosby, 1994:2522.
2. Villeneuve MG. The antiphospholipid syndrome: a review SOGC 1991;13(8):11-6.
3. Triplett DA. Protean clinical presentation of antiphospholipid-protein antibodies. Throm Haemost 1995;74(1):329-37.
4. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. Lancet 1993;342:341-4.
5. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies and fetal loss. A case control study. N Engl J Med 1991;325(6):300-5.
6. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GC, Vliet M van, Groot PG de, Nieuwenhuis HK, et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. Am J Obstet Gynecol 1992;167(1):26-32.
7. Viana JL, Haga HJ, Tripathi P, Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. Reassessing the status of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1992;51(2):160-5.
8. Festin MR, Limson GM, Maruot T. Autoimmune causes of pregnancy loss. Kobe J Med Sci 1997;43(5):143-57.
9. Silver RM, Draper ML, Scott JR, Lyon JL, Reading J, Branch DW. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: a historic cohort study. Obstet Gynecol 1994;83:372-7.
10. Lynch A, Marlar R, Murphy J, Dávila G, Santos M, Rutledge E, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. Ann Intern Med 1994;120:470-5.
11. Silver RM, Porter TF, Leeuwen I van, Jeng G, Scott SR, Branch DW. Anticardiolipin antibodies: clinical significance of low titers. Obstet Gynecol 1996;87(4):494-500.
12. Branch DW. Antiphospholipid antibodies and reproductive outcome: the current state of affairs. J Reprod Immunol 1998;38(1):75-87.
13. Buchaca Faxas E, Rodríguez Vázquez JC. Síndrome antifosfolípido: aspectos diagnósticos y terapéuticos. Rev Cubana Med 1995;34(3):187-94.
14. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. Obstet Gynecol 1996;87(4):489-93.
15. Hamilton LA, Hobel CJ. Intrauterine growth retardation, intrauterine demise and post-term pregnancy. En: Hacker NF, Moore JG. Essentials of obstetrics and gynecology. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:282-5.
16. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. Lupus 1998, (7 Suppl 2):855-62.

17. Gali M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, Baets MH de, Breda-Vriesman PJ van, et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335(8705):567-78.
18. Roubey RA, Pratt CW, Buyon JP, Winfield JB. Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon beta 2 glycoprotein I. *J Clin Invest* 1992;90(3):371-4.
19. Kandia DA, Sali A, Shen Y, Victoria EJ, Marquis DM, Coutt SM, et al. Current insights into the antiphospholipid syndrome: clinical, immunological and molecular aspects. *Adv Immunol* 1998;70:507-63.
20. Ikematsu W, Luan FL, La Rosa L, Beltrani B, Nicoletti F, Buyon JP, et al. Human anticardiolipin monoclonal autoantibodies cause fetal loss in BALB/c mice. *Arthritis Rheum* 1998;41(6):1026-39.
21. Rand JH, Wu X, Andree H, Locjwood CJ, Guller Scher J, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome. A possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337(7):154-60.
22. Rand JH. Antiphospholipid antibody syndrome: new insights on thrombogenic mechanisms. *Am J Med Sci* 1998;316(2):142-51.
23. Bokarewa MI, Blomback M, Breme K. Phospholipid antibodies and resistance to activated protein C in women with trombofilia. *Blood Coagul Fibrinol* 1995;6(5):417-22.
24. Shoenfeld Y, Shever Y, Fishman P. Interleukin 3 and pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1998;107:19-22.
25. Maymon R, Bar J, Shermann D, Moroz C. Placental isoferritin levels in pregnant patients with lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1998;40(2):95-101.
26. Landy HJ, Kessler C, Kelly WK, Weingold AB. Obstetric performance in patients with the lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibodies. *Am J Perinatol* 1992;9(3):146-51.
27. Silvena LH, Hubble CL, Jara LJ, Saway S, Martínez Osuna P, Seleznick MJ, et al. Prevention of anticardiolipin antibody related pregnancy loss with prednisone and aspirin. *Am J Med* 1992;93(4):128-34.
28. Marco P, Lucas J, Alonso A, Pérez Vasquez J, Fernández P, Victoria C, et al. Anticuerpos antifosfolípidos en mujeres con abortos a repetición. Valoración del tratamiento con prednisona y ácido acetil salicílico durante el embarazo. *Sangre (Barc)* 1995;40(5):389-92.
29. Elezovic I, Miljic P, Antunovic P. The management of antiphospholipid syndrome. *Vojnosanit Pregl* 1998;55(2 Suppl):41-6.
30. Corusu R, Roma R, Cocola M, Marzial M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Minerva Ginecol* 1998;50(1-2):9-13.
31. Cowchock S. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Lupus* 1998(7 Suppl 2):895-7.
32. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Knox Ritchie JW, Farewell V, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337(3):148-53.
33. Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of aspirin and indometacin on prostacyclin and tromboxane production by placental tissue incubated with IgG fractions from patients with lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(5):1391-6.
34. Dulitski M, Pauzner Langevitz P, Many A, Schiff E. Low molecular-weight heparin during pregnancy and delivery preliminary experiences with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol* 1996;87(3):383-95.
35. Langevitz P, Livneh A, Dulitz M, Pauzner R, Soriano D, Pras M. Outcome of pregnancy in three patients with primary antiphospholipid syndrome after stroke. *Semin Arthritis Reum* 1998;28(1):26-30.
36. Harris EN, Pierangeli SS. Utilization of intravenous immunoglobulin therapy to treat recurrent pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1998;107:97-102.

Recibido: 24 de agosto de 1999. Aprobado: 27 de agosto de 1999.

Dr. *Rogelio Orizondo Ansola*. Hospital Materno "Mariana Grajales", Santa Clara, Cuba.