

Síndrome de anticuerpos antifosfolipídico en obstetricia: presentación de dos casos

Antiphospholipid antibody syndrome in obstetrics: report of two cases

Ramón Coronado Mestre^I; Aixa López González^{II}; Lázara Miriam Ortega Figueroa^{III}; Yelany Lima Rabelo^{IV}

^I Especialista en I grado en Medicina Interna, Máster en Toxicología Clínica y Atención Integral a la Mujer y Urgencias Médicas. Profesor Auxiliar de Medicina Intensiva y Emergencias Médicas. Hospital Gineco-Obstétrico "Eusebio Hernández".

^{II} Especialista en I grado en Inmunología.

^{III} Especialista en I grado de Ginecología y Obstetricia, Profesora Asistente. Hospital Gineco-Obstétrico "Eusebio Hernández".

^{IV} Residente de segundo año de Medicina General Integral.

RESUMEN

Se presentan dos casos de gestantes con diagnóstico previo de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (SAF) con historias de pérdidas de embarazos anteriores por diversos motivos, que tuvieron un seguimiento durante todo el embarazo y se aplicaron tratamientos distintos de acuerdo a la situación clínica. Se obtuvieron resultados perinatales diferentes. Se hacen comentarios con relación a la terapéutica utilizada y la repercusión de esta enfermedad en el embarazo, con comentarios finales basados en nuestra experiencia.

Palabras clave: Síndrome de Anticuerpos Antifosfolipídicos, embarazo, variantes clínicas, tratamiento, resultados perinatológicos.

ABSTRACT

Two cases of pregnant women with previous diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome that had lost previous pregnancies for different reasons are presented. They were followed-up during the whole gestation and diverse treatments were applied according to the clinical situation. Various perinatal results were obtained.

Comments are made on the therapeutics used and the impact of this disease on pregnancy. Finally, observations based on our experience are exposed.

Key words: Antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy, clinical variants, treatment, perinatal results.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad auto-inmune no inflamatoria que se caracteriza por un estado de hipercoagulabilidad y es la causa más frecuente de trombofilia adquirida y de morbilidad recurrente en el embarazo.¹ Hace 25 años se reconoció por primera vez la relación entre los anticuerpos antifosfolípidos y la pérdida de embarazos, pero a mediados de la década de los 80, *Harris* y colaboradores propusieron la pérdida fetal como el primer criterio clínico de este síndrome autoinmune,² que se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpo anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico) asociados a trombosis venosas y arteriales, que se caracterizan por ser esporádicas, impredecibles y a veces amenazantes para la vida. Puede haber historia de fenómenos adversos maternos: pérdidas fetales recurrentes, hipertensión inducida por el embarazo, trombocitopenia materna, corea gravídica y fetales: distress fetal, restricción del crecimiento fetal (CIUR), insuficiencia placentaria y partos pretérminos.³⁻⁵ Se trata de un síndrome de etiología desconocida aunque se proponen varias hipótesis⁶ y tratamiento empírico que tiene como objetivo controlar los mecanismos procoagulantes e inmunes.^{7,8} El síndrome puede ser primario, cuando no se reconoce asociación a ninguna otra afección, o secundario a enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES), neoplasias, alcoholismo y otras. Afortunadamente el tratamiento adecuado de la mujer embarazada disminuye la morbimortalidad materna y mejora los resultados perinatales.^{9,10}

PRESENTACIÓN DE CASOS

Paciente No. 1

Paciente OBR de 24 años de edad, raza blanca con diagnóstico de SAF con anticoagulante lúpico positivo, que debutó con un infarto cerebral trombótico en enero del 2002, con historia obstétrica de G3P1 (muerte fetal por desprendimiento prematuro de placenta normoinsera A2 (espontáneos). Ingresa desde las 10 semanas de gestación para seguimiento de su enfermedad de base, con tratamiento inicial de heparina sódica 100 mgs subcutánea dos dosis al día, que se fue incrementando a 150 mg y 200 mg en el segundo y tercer trimestre respectivamente, con igual dosis hasta las 6 semanas del puerperio, asociado a aspirina (ASA) 125 mg /día durante toda la gestación, se mantiene con evolución favorable durante todo el embarazo, utilizando inductores de la síntesis de surfactante a las 28 semanas (24 mg de betametasona). A las 33 semanas se constata signo de menos por lo que se realiza biometría fetal con un cálculo de peso de 1210g, para un 3^{ro}-10^{mo} percentil para su edad gestacional, flujometría Doppler mostrando valores elevados en la arteria umbilical (S/D: 3.15, IR0:68, IP: 1.19) y cerebral media (S/D: 5.50, IR0:82, IP: 1.42), el índice de líquido amniótico

en 9. Con estos resultados se decide interrupción de la gestación por operación cesárea iterada. Se obtiene un recién nacido femenino de 1690g, Apgar 9-9 con líquido claro.

Informe anatomopatológico:

Placenta del tercer trimestre con infartos isquémicos antiguos, área de insuficiencia circulatoria útero placentaria y fibrina intervellosa.

Complicaciones del recién nacido: prematuridad, Síndrome de Membrana Hialina, retinopatía del prematuro.

Paciente No. 2

Paciente MPR de 27 años de edad, raza blanca con diagnóstico de asma bronquial intermitente y SAF con anticoagulante lúpico positivo, historia obstétrica G3P0A2 (espontáneo a las 6 semanas y método de Krause por rotura prematura de membranas (RPM) a las 18 semanas). En su primera consulta a las 7 semanas se comenzó tratamiento con ASA 125 mg, a las 17 semanas se incorporó la heparina sódica 150 mgs dividido dos veces al día, vía subcutánea, que se incrementó a 200 mgs/día en el tercer trimestre y hasta las 6 semanas del puerperio, el embarazo tuvo una evolución favorable con estudios de flujometría Doppler normal hasta las 34 semanas, en que se constató una RPM, se aplicó el protocolo para la misma (período de latencia de 24 horas), se decidió cesárea posteriormente por presentación pelviana y no inicio espontáneo del trabajo de parto. Se obtuvo un recién nacido femenino de 2025 g, Apgar 9-9 y LA claro.

Informe anatomopatológico:

Placenta del tercer trimestre normal.

Ambas pacientes después de un año de seguimiento no han desarrollado complicaciones de la enfermedad, ambas se mantienen con tratamiento antiplaquetario con ASA 125 mg/día y en el caso No. 1 con warfarina sódica para mantener un INR en rango de anticoagulación.^{2,3}

Aquí presentamos dos formas de expresión clínica de una misma enfermedad ambas clasificadas como SAF clásicos,^{2,4} el caso No.1 con manifestaciones clínicas severas, antecedentes de trombosis arterial cerebral (que se presentan con más frecuencia en pacientes menores de 50 años),¹¹ feto muerto por HRP secundario a un cuadro de hipertensión y dos abortos espontáneos, presentó una RCIU. Algunos estudios reportan hasta un 31 % de los embarazos que llegan a término, incluso estas dos patologías, hipertensión gestacional y CIUR tienen alta incidencia en estas pacientes aún con tratamiento adecuado.^{4,12} También se diagnosticó un oligoamnios y los resultados de la flujometría Doppler demostraron lo que se expresó clínicamente: la insuficiencia circulatoria útero-placentaria. La flujometría Doppler de los vasos uterinos y de la cerebral media del feto es un estudio casi obligado en estas pacientes para evaluar la efectividad de la circulación útero-placentaria y el pronóstico de los fetos con CIUR.^{7,9,12} Los resultados determinaron en este caso la interrupción de la gestación. El CIUR como complicación fetal, los eventos trombóticos y la preeclampsia como principales complicaciones maternas se presentan en la etapa final de la gestación^{3,4} y están en correlación con los hallazgos placentarios anatomopatológicos de insuficiencia placentaria e infartos presentes en esta paciente.

El desarrollo de un Síndrome de Membrana Hialina es expresión de la prematuridad secundaria al desarrollo de un CIUR y la necesidad de garantizar un intercambio alveolo arterial adecuado de oxígeno conlleva a altas concentraciones del mismo para un neonato, que es la etiología de la retinopatía del prematuro.¹³ Esta cadena de acontecimientos pudiera originarse a partir del insuficiente aporte de nutrientes a través de una placenta con un daño vascular importante como resultado del SAF.^{3,4}

El caso No. 2 representa una forma más leve con antecedentes de aborto espontáneo en el período preembrionario y RPM, última complicación que se repite a las 34 semanas y determina la cesación de su gestación. Los estudios de flujometría Doppler realizados y la placenta fueron normales, hecho que corrobora la menor gravedad de esta paciente y los mejores resultados perinatólogicos.

Ambas pacientes tienen en común que en su evolución ambas no llegaron al término de la gestación pero por motivos diferentes.

En relación con el tratamiento, las pacientes con SAF y embarazo se dividen en tres grupos terapéuticos según la expresión clínica de gravedad, que implican tratamientos y pronósticos diferentes, todas con anticuerpos antifosfolípidos positivos y las diferencia el antecedente de eventos tromboticos (grupo 3) o sin ellos (grupo 1) e historia de 2 o más abortos previos antes de las 10 semanas (grupo 2), se estableció el tratamiento con heparina en dosis profiláctica (grupos 1 y 2) o terapéutica (grupo 3) y ASA en bajas dosis para todos los grupos.^{2,7,10}

Lo ideal es que estas pacientes hubieran planificado su gestación y comenzar el tratamiento de la enfermedad en el período pregestacional. En el caso No.1 debió tener tratamiento de por vida con anticoagulación oral por el antecedente de infarto cerebral arterial (grupo 3), ninguna de estas condiciones se cumplieron, se comenzó el tratamiento cuando se constató por ultrasonografía que había un embrión vivo como se recomienda en estos casos.^{9,12} En ambas pacientes usamos siempre como tromboprofilaxis dosis crecientes de heparina sódica llegando entre 15000 a 20000 unidades/día a partir del segundo trimestre y en el puerperio,^{2,9,12} debido a que al efecto trombogénico de la enfermedad se suma el propio efecto procoagulante del embarazo que se intensifica a medida que avanza la gestación^{14,15} y en el puerperio por la asociación de factores que favorecen el daño endotelial (parto, cesárea, infección) uno de los tres componentes de la clásica tríada de *Virchow* de las enfermedades tromboembólicas.^{14,16}

El no uso en la paciente No.1 de heparina en dosis terapéutica (grupo 3) como se recomienda por algunos autores^{7,10} debido al alto riesgo de eventos tromboticos y malos resultados perinatales, se debió a que en primer lugar no habían antecedentes de eventos tromboticos asociados a la gestación en esta paciente, por otra parte nuestra experiencia en tratamiento de pacientes con antecedentes de Enfermedad Tromboembólica en gestaciones anteriores, han tenido una evolución satisfactoria con excelentes resultados perinatales con el uso de estas dosis crecientes profilácticas según el régimen de *Kelton* y *Hirsh*.¹⁶

Las dosis de ASA recomendadas generalmente es de 80 mg,^{7,10,12} pero la ASA de producción nacional es de 500 mg por lo cual es muy difícil establecer esta dosificación, optamos por una dosis mayor y más precisa de 125 mg que está en el rango de 75 mg a 325 mg dosis recomendada para prevención primaria y secundaria de eventos tromboticos, con bajo riesgo de sangramiento y de otras reacciones adversas.¹⁷ En esta paciente, se mantuvo el tratamiento hasta el día previo a la cesárea, sin que se reportara aumento del sangramiento transoperatorio y postoperatorio, se reanudó en el postoperatorio inmediato hasta las 6 semanas

del puerperio, período a partir del cual los efectos trombogénicos de la gestación disminuyen.^{14,15,18,19} Ninguna de estas pacientes después de 1 año de seguimiento han tenido complicaciones de la enfermedad.

No se usaron esteroides en estas pacientes porque actualmente se recomiendan como tratamiento alternativo si hay fracaso para controlar los síntomas de la enfermedad, trombocitopenia severa o en el caso que sea secundario a una enfermedad inmunológica (por ejemplo, LES) y ninguna de las pacientes tenían estos criterios, además hay que recordar que el embarazo es un estado de inmunodepresión adaptativa que hace que mejoren en su mayoría las enfermedades con componente inmunológico.² En el caso No.1 por ser un grado 3 podría haberse usado, pero al tener el antecedente de HRP secundario a una enfermedad hipertensiva gestacional decidimos no usarla y asimismo está demostrado en los estudios realizados que los resultados fetales con su uso son equivalentes al tratamiento estándar.^{9,12}

Es interesante resaltar la asociación en la paciente No.2 de RPM en dos gestaciones consecutivas que motivaron en ambos casos la interrupción de la gestación antes del término, en una paciente sin factores de riesgo para la misma,^{20,21} a no ser el propio antecedente de RPM, complicación esta no descrita en ninguna bibliografía consultada asociada al SAF.^{2, 3, 5, 10,12}

CONCLUSIONES

Presentamos dos casos de SAF clásico pero con diferente expresión clínica de gravedad, usamos los tratamientos recomendados con variaciones en relación con las dosis empleadas y duración del tratamiento, con seguimiento clínico según lo establecido y resultados perinatólogicos variables. En ambos casos el recién nacido egresó vivo, se demostró que el reto está en individualizar al paciente y sobre todo el seguimiento donde juega un papel primordial el uso de la flujometría Doppler para evaluar el grado de suficiencia placentaria y la gravedad del CIUR cuando está presente.

El SAF es una de las entidades del llamado Síndrome Trombofílico,²² se recomienda estudiar a las gestantes con:

- Trombosis venosas profundas (TVP) recurrentes.
- Historia familiar de TVP.
- ETE después de anticoncepción oral.
- Eventos trombóticos en la gestación.
- Trombosis de localización atípica.

Historia obstétrica de:

- Abortos recurrentes (3 o más).
- CIUR de etiología no precisada.
- Preeclampsia de comienzo precoz (antes 24-26 semanas).

- Desprendimiento prematuro de placenta normoinserata.
- Muerte fetal de causa desconocida.
- Abortos o muertes fetales con placenta que muestra áreas de insuficiencia placentaria con trombosis, infartos y fibrina intervellosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gibson GE, Su WPD, Pittelkoow MR. Antifosfolipidic syndrome and the skin. J Am Acad Dermatol.1997;36:970-82.
2. Esplin MS. Management of antiphospholipid syndrome during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2001Marz;44(1):20-8.
3. Geis W, Branch DW. Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: pregnancy loss and other complications. Clin Obstet Gynecol. 2001Mar;44(1):2-10.
4. Weber JC. Obstetrical complications of antiphospholipid syndrome. Rev Med Interne.1997;18(3):240-49.
5. Nahass GT. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome. J Am Acad Dermatol.1997;36:149-68.
6. Levine JS, Branco DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. Annual Review of Medicine. 2003;54:409-24.
7. Derksen RHW, De Groot PhG, Nieuwenhuis HK, Christiaens GCML. How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy. Ann Rheum Dis. 2001;60:1-3.
8. Cuadrado MJ, Khamashta MA. The anti-phospholipid antibody syndrome (Hughes syndrome): therapeutic aspects. Balliere's Clinical Rheumatology. 2000;14:151-63.
9. Petri M. Treatment of the antiphospholipid antibody syndrome: progress in the last five years. Curr Rheum Reports. 2000;2:256-61.
10. Lakasing L, Bewley S, Nelson-Piercy C. The management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. In: Khamashta MA, editor. Hughes syndrome (Antiphospholipid syndrome). London: Springer;2000.p.397-407.
11. Cuadrado MJ, Hughes GRV. Hughes (antiphospholipid) syndrome: Clinical features. Rheum Dis Clin North Am. 2001;27:507-24.
12. Scott JR, Branch DW. Immunologic Disorders in Pregnancy. Danforth's Obstetrics and Gynecology 7ma Edition.1994(24):393-418.
13. Behrman ER, Kliegman MR, Jonson BH. The Hight Risk Infants. Nelson Textbook of Pediatrics 16th ed.Philadelphia: Saunders;2000.
14. Enfermedad tromboembólica en Obstetricia y Ginecología: Revisión. Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología.1997;48(2):79-92.

15. Toglia MR and Weg JG. Venous Thromboembolism during Pregnancy. N Engl J Med. July 1996(2);335:108-14.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 19, 2000.
17. Braunwald E, Antman EM, Levin TN, Califf RM, Jones RH, Steward DE, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2000; 1000-02.
18. Edelman P. Therapeutic management of antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy. Contracept Fertil sex. 1993 Nov;21(11):817-20.
19. Hewell SW, Hammer RH. Antiphospholipid antibody: a threat throughout pregnancy. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 1997 Mar-Apr;26(2):162-8.
20. Lee T, Silver H. Etiology and epidemiology of preterm premature rupture of the membranes. Clin Perinatol. 2001;28:721-34.
21. Rodríguez VLL, Alba EF. Ruptura Prematura de Membrana. Obstetricia Clínica. 2000;(20):261-70.
22. Heppard MC.S, Garite TJ. Trombosis venosa profunda en el embarazo. Urgencias Obstétricas. Guía Práctica. Manual Práctico de Mosby. 3ra ed. Elsevier Science. 2003;20:189-97.

Recibido: 3 de octubre de 2007.

Aprobado: 1ro. de noviembre de 2007.

Dr. *Ramón Coronado Mestre*. E-mail: ramon.coronado@infomed.sld.cu