

Síndrome antifosfolipídico asociado con embarazo

Juan Fernando Romero Arauz,* Ángel García Alonso López,** Alma Lina Lara González,*** Patricia Rivera Velásquez,* José Antonio Ayala Méndez*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Objetivo: conocer el resultado materno y perinatal en pacientes embarazadas con síndrome antifosfolipídico.

Pacientes y método: en un estudio descriptivo y retrospectivo, realizado de enero del 2000 a junio del 2005, se incluyeron pacientes embarazadas con síndrome antifosfolipídico.

Resultados: se analizaron 35 casos. En 25 (71%) de las mujeres el síndrome antifosfolipídico fue primario y en 10 (29%) secundario. De este último grupo, nueve pacientes tenían lupus eritematoso sistémico y una esclerodermia. Sólo 17 casos (48%) habían cursado con trombosis vascular, 8 (23%) con pérdida recurrente del embarazo y 5 (15%) con preeclampsia severa temprana. Veintisiete (78%) de las pacientes tuvieron anticuerpos anticardiolipina positivos, 6 (17%) anticoagulante lúpico y 2 (5%) ambos. En 80% de los casos la terminación del embarazo fue por cesárea y en 18% por parto. Se realizó un legrado uterino por aborto espontáneo a las seis semanas de gestación. Alrededor del 32% de las pacientes manifestó preeclampsia. No hubo ninguna muerte materna. Todas las pacientes iniciaron el tratamiento desde el primer trimestre del embarazo. Veintitrés (66%) recibieron heparina más aspirina, 8 (22%) heparina, aspirina y prednisona, por cursar con lupus eritematoso sistémico asociado, y a 4 (12%) se les trató con prednisona más aspirina. En 94% de los casos se obtuvo un recién nacido vivo. Hubo dos muertes neonatales por prematuridad extrema y asociadas con preeclampsia. Sólo hubo un óbito relacionado con actividad lúpica materna en el riñón. En este estudio, 58% de los recién nacidos fueron pretérmino. La restricción del crecimiento intrauterino se manifestó en 20% de los casos.

Conclusión: mediante el tratamiento temprano y la vigilancia materno-fetal estrecha se obtuvo un resultado perinatal favorable en más del 90% de los casos; sin embargo, hubo un elevado porcentaje de prematuridad, preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

Palabras clave: síndrome antifosfolipídico, prematuridad, preeclampsia.

ABSTRACT

Objective: To assess the maternal and perinatal outcome of patients with antiphospholipid syndrome in pregnancy.

Patients and method: A descriptive and retrospective analysis of patients with antiphospholipid syndrome in pregnancy was made from January 2000 to June 2005.

Results: We analyzed 35 patients. Primary and secondary antiphospholipid syndrome occurred in 25 (71%) and 10 (29%) women, respectively. Nine cases were associated with systemic lupus erythematosus and one with scleroderma. Approximately, 48% of women had history of thrombosis, 23% recurrent pregnancy loss, and 15% early onset preeclampsia in previous pregnancies. Twenty-seven patients had positive anticardiolipin antibodies, 6 lupus anticoagulant, and 2 both of them. About 80% of the patients were delivered by cesarean section. There was one spontaneous embryo loss before seven weeks. Eleven (32%) patients had preeclampsia. There were no maternal deaths. All women began treatment since the first trimester of pregnancy. Twenty-three patients (66%) received heparin and low dose aspirin, 8 cases (22%) heparin, low dose aspirin and prednisone, for presenting systemic lupus erythematosus, and the remaining 4 cases (12%) were treated with prednisone and aspirin. Ninety four percent of the cases got a live newborn. There were two neonatal deaths secondary to extreme prematurity and associated with preeclampsia. There was one fetal death related to maternal lupus renal activity. Fifty-eight percent of the newborns were premature. Intrauterine growth restriction was present in 20% of the cases.

Conclusions: Early treatment combined with close maternal-fetal surveillance was associated with a 90% chance of a live birth rate. However, prematurity, preeclampsia and intrauterine growth restriction were common.

Key words: antiphospholipid syndrome, prematurity, preeclampsia.

RÉSUMÉ

Objectif : connaître le résultat maternel et périnatal chez des patientes en état de grossesse avec syndrome antiphospholipidique.

Patients et méthode : dans une étude descriptive et rétrospective, réalisée de janvier 2000 à juin 2005, on a inclus des patientes en état de grossesse avec syndrome antiphospholipidique.

Résultats : on a analysé 35 cas. Dans 25 (71%) femmes le syndrome antiphospholipidique a été primaire et dans 10 (29%) secondaire. De ce dernier groupe, neuf patientes avaient un lupus érythémateux systémique et une sclérodermie. Seulement 17 cas (48%) avaient présenté thrombose vasculaire, 8 (23%) perte récurrente de la grossesse et 5 (15%) prééclampsie sévère précoce. Vingt-sept (78%) des patientes ont

eu des anticorps anticardiolipine positifs, 6 (17%) anticoagulant lupique et 2 (5%) les deux. Dans 80% des cas la grossesse s'est finie par césarienne et dans 18% par accouchement. On a fait un curetage utérin par avortement spontané aux six semaines de gestation. Environ 32% des patientes a manifesté prééclampsie. Aucun décès maternel ne s'est passé. Toutes les patientes ont commencé le traitement depuis le premier trimestre de la grossesse. Vingt-trois (66%) ont reçu héparine plus aspirine, 8 (22%) héparine, aspirine et prednisone, du fait de présenter lupus érythémateux systémique associé, et 4 (12%) ont été traitées avec prednisone plus aspirine. Dans 94% des cas on a obtenu un nouveau-né vivant. Il y a eu deux décès néonataux à cause de la prématurité extrême et associés à prééclampsie. Il y a seulement eu un décès lié à l'activité lupique maternelle dans le rein. Dans cette étude, 58% des nouveau-nés ont été avant-terme. La restriction de la croissance intra-utérine s'est manifestée chez 20% des cas.

Conclusion : à l'aide du traitement précoce et la surveillance materno-fœtale étroite on a obtenu un résultat périnatal favorable chez plus de 90% des cas ; toutefois, il y a eu un haut pourcentage de prématurité, prééclampsie et restriction de la croissance intra-utérine.

Mots-clé : syndrome antiphospholipidique, prématurité, prééclampsie.

RESUMO

Objetivo: conhecer o resultado materno e perinatal em pacientes grávidas com síndrome antifosfolipídico.

Pacientes e método: num estudo descritivo e retrospectivo realizado desde janeiro do 2000 até junho do 2005, se incluíram pacientes grávidas com síndrome antifosfolipídico.

Resultados: analizaram-se 35 casos. Em 25 (71%) das mulheres o síndrome antifosfolipídico foi primário e em 10 (29%) secundário. Deste último grupo, nove pacientes tinham lúpus eritomatoso sistémico e uma esclerodermia. 17 casos só (48%) tinham cursado com trombose vascular, 8 (23%) com perda recorrente da gravidez e 5 (15%) com pré-eclâmpsia severa anticipada. 27 (78%) das pacientes tiveram anticorpos anticardiolipina positivos, 6 (17) anticoagulante lupico e 2 (5%) ambos. No 80% dos casos a terminação da gravidez foi por cesárea e no 18% por parto. Se fez um legrado uterino por aborto espontâneo às sete semanas de gestação. Aoredor do 32% das pacientes manifestou pré-eclâmpsia. Não houve nenhuma morte materna. Todas as pacientes começaram o tratamento desde o primeiro trimestre da gravidez. Vinte e três (66%) receberam heparina mais aspirina, 8 (33%) heparina, aspirina e prednisona, por cursar com lúpus eritomatoso sistémico associado, e 4 (12%) foram tratadas com prednisona mais aspirina. Em 94% dos casos se obteve um recém nascido vivo. Houve duas mortes neonatais por prematuridade externa e associadas com pré-eclâmpsia. Só houve um óbito relacionado à atividade lúpica materna no rim. Neste estudo, 58% dos recém nascidos foram pré-termo. A restrição do crescimento intrauterino se manifestou no 20% dos casos.

Conclusão: mediante o tratamento oportuno y a vigilancia materno-fetal estreita obteve-se um resultado perinatal favorable em mais do 90% dos casos; porém, houve uma elevada porcentagem de prematuridade, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intrauterino.

Palavras chave: síndrome antifosfolipídico, prematuridade, pré-eclâmpsia.

El síndrome antifosfolipídico es una enfermedad autoinmunitaria adquirida que se relaciona con ciertas características clínicas y con concentraciones moderadas o elevadas de anticuerpos antifosfolípidos. Se relaciona con secuelas maternas y fetales adversas.¹

Es un factor de riesgo reconocido de numerosas complicaciones obstétricas, ya que se vincula con: trombosis vascular placentaria, vasculopatía decidual,

depósito de fibrina intervellosa e infartos placentarios. Los cambios placentarios pueden resultar en aborto de repetición, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal, preeclampsia severa temprana y prematuza.²

Los anticuerpos antifosfolípidos son una familia de autoanticuerpos que se unen a fosfolípidos de carga negativa o a proteínas unidas a fosfolípidos aniónicos.

Los fosfolípidos son constituyentes básicos de las membranas celulares plasmáticas.

Cuando existe daño o perturbación a la membrana celular los fosfolípidos se exteriorizan, forman neoantígenos y promueven la unión a anticuerpos antifosfolípidos.^{3,4}

Existen múltiples anticuerpos antifosfolípidos reportados en la bibliografía; la mayor parte de ellos no son trombogénicos y su significado es incierto. Sólo dos son patogénicos, se relacionan con trombosis y causan daño de manera directa, aun cuando se transfieren pasivamente a los animales de experimentación.^{1,3}

* Médico ginecoobstetra-perinatólogo, adscrito al servicio de medicina perinatal.

** Jefe del servicio de medicina perinatal.

*** Jefe del servicio de complicaciones hipertensivas del embarazo.

Departamento de Medicina Perinatal. Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Correspondencia: Dr. Juan Fernando Romero Arauz. Prolongación de Xochicalco 864, colonia Santa Cruz Atoyac, CP 03320, México, DF. Tel: 5604-5958. E mail: jfromarauz@hotmail.com

Recibido: febrero, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El anticuerpo anticoagulante lúpico se describió en 1952 en pacientes con lupus eritematoso sistémico; se denominó así porque prolongaba los tiempos de coagulación *in vitro*. De manera paradójica, *in vivo*, este anticuerpo no se relaciona con hemorragia sino con trombosis. Es más específico para el síndrome antifosfolipídico y su diagnóstico *in vitro* depende de la prolongación de las pruebas de coagulación dependiente de fosfolípidos, como el tiempo parcial de tromboplastina activado o el veneno viperino de Russell.^{1,3,4}

Estos anticuerpos están dirigidos contra proteínas plasmáticas (cofactores como la β2-glucoproteína 1, protrombina y anexina V) y promueven la unión a los fosfolípidos aniónicos.^{1,3}

El segundo anticuerpo es el anticardiolipina, que se determina por inmunoensayos convencionales. Este anticuerpo no es muy específico para el síndrome antifosfolipídico cuando se encuentra en concentraciones positivas bajas; sin embargo, en concentraciones medias o altas sí se relaciona con dicho síndrome. Se ha reportado que los anticuerpos anticardiolipina dependientes de β2-glucoproteína 1 (B2GP1) son los que en realidad son patogénicos y los que se relacionan con trombosis. Se considera que la β2-glucoproteína 1 es el cofactor requerido para el anticuerpo anticardiolipina, el cual incrementa su afinidad a los fosfolípidos negativos de las membranas celulares.³⁻⁵

Este síndrome aún no está debidamente definido y existen muchas controversias en cuanto a su patogénesis, diagnóstico y tratamiento.

El propósito de este estudio es determinar el resultado materno y perinatal en pacientes embarazadas con síndrome antifosfolipídico, a quienes se les atendió en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala en un lapso aproximado de cinco años y medio.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en el periodo comprendido entre enero del 2000 y junio del 2005. El grupo de estudio consistió en pacientes embarazadas con síndrome antifosfolipídico, quienes ingresaron al servicio de perinatología del Hospital Luis Castelazo Ayala del IMSS.

El diagnóstico de síndrome antifosfolipídico se estableció con base en los criterios de Sapporo.^{1,3,6}

Se consideró este diagnóstico cuando hubo uno o más de los criterios clínicos y uno o más de los criterios de laboratorio.

Entre los primeros se incluyen:

1) Una o más trombosis confirmadas mediante estudios Doppler o de histopatología del lecho arterial o venoso que se hayan manifestado en cualquier tejido u órgano.

2) Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal, mayor de 10 semanas de gestación.

3) Uno o más nacimientos pretérmino de neonatos morfológicamente normales antes de las 34 semanas de gestación, debido a preeclampsia severa, eclampsia o a insuficiencia útero-placentaria.

4) Tres o más abortos consecutivos, espontáneos e inexplicables antes de las 10 semanas de gestación.

Los criterios de laboratorio incluyen:

1) Anticuerpos anticardiolipina del isotipo IgG o IgM en la sangre, en concentraciones medias o altas (> 20 unidades internacionales), detectados en dos o más ocasiones, con seis semanas de diferencia, determinados mediante la prueba de ELISA para β2-glucoproteína 1 dependiente de anticuerpos anticardiolipina.

2) Anticuerpos anticoagulantes lúpicos plasmáticos detectados en la sangre en dos o más ocasiones, con seis semanas de diferencia.

Es importante volver a determinar los anticuerpos antifosfolípidos a las seis semanas, ya que pueden existir elevaciones transitorias de los mismos vinculadas con infecciones virales, bacterianas, parasitarias y con algunos medicamentos.^{3,4,6}

Otros anticuerpos antifosfolípidos, como anticardiolipina isotipo IgA, antifosfatidilserina, antifosfatidiletanolamina, antifosfatidilglicerol, etc., y otros dirigidos a fosfolípidos unidos a proteínas, como protrombina, anexina V, proteína C o S, no se incluyen actualmente para realizar el diagnóstico de este síndrome.^{1,6}

Se consideró síndrome antifosfolipídico primario cuando no existió ninguna enfermedad autoinmunitaria concomitante y secundario cuando sí la hubo, como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o artritis reumatoide.

La restricción del crecimiento intrauterino se definió como el peso al nacer por debajo de la percentila 10 para su edad gestacional.⁷

Se efectuó el diagnóstico de preeclampsia y se clasificó como leve y severa, de acuerdo con los criterios establecidos.⁸

Los criterios de inclusión fueron: pacientes embarazadas con síndrome antifosfolipídico, con control prenatal desde el primer trimestre del embarazo y cuya terminación del mismo se hubiera hecho en el hospital mencionado. Se excluyeron las pacientes con expediente clínico incompleto o con pérdida de la información.

El tratamiento de las pacientes estuvo a cargo de los servicios de perinatología y medicina interna.

El análisis estadístico se hizo con porcentajes y medidas de tendencia central.

RESULTADOS

Se incluyeron 35 casos. El promedio de la edad materna fue de 29 ± 5.8 años, con rango de 18 a 38 años. Nueve (25%) de las pacientes fueron primigestas, 8 (23%) secundigestas y 18 (52%) tenían tres o más embarazos.

En 31 pacientes (88%) el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico se hizo antes del embarazo y en los cuatro casos restantes se sospechó durante el mismo, debido a que dos pacientes tuvieron trombosis venosa, una plaquetopenia y otra, antecedente de pérdida recurrente del embarazo.

En 25 (71%) de las mujeres el síndrome antifosfolipídico fue primario y en 10 (29%) secundario. De este último grupo, nueve pacientes tenían lupus eritematoso sistémico y una esclerodermia.

Siete de las pacientes con lupus eritematoso sistémico tenían la enfermedad inactiva al momento del embarazo y dos manifestaban actividad lúpica, una en la piel y las articulaciones y la otra en el riñón.

En el cuadro 1 se enlistan los antecedentes clínicos de las pacientes.

Cuadro 1. Antecedentes clínicos

Antecedente	Número de pacientes	Porcentaje
Trombosis	16	47
Tres o más abortos	8	23
Óbito	8	23
Preeclampsia	5	15

Diecisiete (48%) de los casos habían tenido trombosis; de éstos, 13 (76%) fueron en las venas y 4 (24%) en las arterias.

Diez de las trombosis venosas ocurrieron en las extremidades inferiores, dos en el seno venoso longitudinal y una en el brazo izquierdo. Tres pacientes habían tenido trombosis recurrente y una tromboembolia pulmonar.

Los cuatro casos de trombosis arterial fueron en la arteria cerebral media.

Ocho (23%) de las mujeres habían tenido tres o más abortos antes de las 10 semanas de gestación, 5 (15%) sólo dos abortos y 3 (8%) un aborto; por lo tanto, casi la mitad de los casos (47%) había tenido uno o más abortos.

Cinco pacientes habían tenido sólo un óbito y tres sólo dos muertes fetales previas. De 11 óbitos, nueve ocurrieron antes de las 30 semanas de gestación y se asociaron con preeclampsia severa, desprendimiento prematuro de placenta y restricción del crecimiento intrauterino grave. Los otros dos casos ocurrieron al término del embarazo, sin causa aparente.

Cuatro pacientes habían manifestado preeclampsia severa y una eclampsia antes de las 34 semanas de embarazo. Hubo tres casos de muertes neonatales inmediatas por prematurez extrema.

En el cuadro 2 se muestra el tipo de anticuerpo antifosfolípido asociado.

Cuadro 2. Anticuerpos antifosfolípidos

Anticuerpo	Número de pacientes	Porcentaje
Anticardiolipina GPL y MPL	21	61
Anticardiolipina β 2-gluco proteína 1	6	17
Anticoagulante lúpico	6	17
Anticoagulante lúpico y anticardiolipina	2	5

Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron: 12 (34%) de las pacientes tuvieron plaquetopenia, con promedio de $91,719 \pm 31,492 \text{ mm}^3$ y rango de 29,000 a 140,000; 11 (31%) VDRL positivo; 5 tiempo parcial de tromboplastina alargado, asociado con anticuerpo anticoagulante lúpico, y 2 síndrome de Fisher-Evans (anemia hemolítica y plaquetopenia).

En 20 casos (58%) la gestación se interrumpió antes de terminar el embarazo; de éstos, 6 y 14 ocurrieron

entre las 26 y 32, y 33 y 36 semanas de gestación, respectivamente.

Los 14 casos restantes (42%) nacieron al término del embarazo, entre las 37 y 39 semanas de gestación.

Hubo un aborto espontáneo a las 6.5 semanas de gestación y se relacionó con lupus eritematoso sistémico inactivo e hipertensión arterial crónica severa.

En el cuadro 3 se observan las causas de prematuridad en estos 20 casos; la preeclampsia y el sufrimiento fetal fueron los principales motivos para interrumpir el embarazo.

Cuadro 3. Causas de prematuridad, n = 20

Motivo de prematuridad	Número de pacientes	Porcentaje
Preeclampsia	9	45
Afectación fetal	7	35
Trabajo de parto	3	15
Rotura prematura de membranas	1	5

En 28 casos (80%) la terminación del embarazo fue mediante cesárea y en 6 (18%) por parto. Se realizó un legrado uterino instrumental por aborto espontáneo del primer trimestre. A una paciente se le hizo cesárea e hysterectomía por atonía uterina asociada con desprendimiento prematuro de placenta y preeclampsia severa.

El peso promedio de los recién nacidos fue de 2,322 ± 904 g, con rango entre 275 y 3,800 g. El promedio de Apgar a los cinco minutos fue de 7-8.

En el cuadro 4 se enlistan la morbilidad y mortalidad materna y perinatal vinculadas con este síndrome.

Cuadro 4. Morbilidad y mortalidad materna y perinatal

	Número de pacientes	Porcentaje
Prematuridad	20	58
Preeclampsia	11	32
Sufrimiento fetal	9	27
Restricción del crecimiento intrauterino	7	20
Mortalidad neonatal	2	6
Óbito	1	3

Once (32%) de las pacientes manifestaron preeclampsia; seis fueron severas, tres leves y hubo un caso de síndrome HELLP y eclampsia, respectivamente. La mayor parte de los casos fue antes de la semana 34 de gestación (8 casos). No hubo ninguna muerte materna.

Desde el punto de vista perinatal, en 9 casos (27%) hubo datos de afectación fetal. En cuatro casos se sustentó mediante la prueba sin estrés no reactiva con patrón desacelerativo, en cuatro más mediante oligohidramnios determinado por ultrasonido concomitante con prueba sin estrés no reactiva con variabilidad disminuida, y en un caso por encontrarse meconio durante el trabajo de parto.

En siete recién nacidos (20%) se demostró restricción del crecimiento intrauterino y cinco de ellos se relacionaron con preeclampsia.

Sólo hubo una muerte fetal relacionada con embarazo de 26 semanas de gestación, con actividad lúpica en el riñón e hipertensión arterial crónica severa, restricción del crecimiento intrauterino y peso de 275 g.

Hubo dos muertes neonatales concomitantes con síndrome de dificultad respiratoria en los primeros siete días de vida; la primera a las 29 semanas de gestación, relacionada con eclampsia y peso de 725 g, la segunda a las 32 semanas de gestación, asociada con preeclampsia severa y restricción del crecimiento intrauterino, con peso de 750 g.

En 94% de los casos se obtuvo un recién nacido vivo.

En el cuadro 5 se muestra el tratamiento que recibieron las 35 pacientes. Se aprecia que a 31 (88 %) se les dio heparina, de alto o bajo peso molecular, junto con aspirina, a dosis bajas, desde el primer trimestre del embarazo. En este grupo seis pacientes tenían dosis terapéuticas (80 mg) por haber cursado con anterioridad con un evento de trombosis arterial o venosa. Además de los medicamentos anteriores, 8 (22%) de estas pacientes requirieron prednisona por tener síndrome antifosfolipídico secundario, fundamentalmente relacionado con lupus eritematoso sistémico.

Cuadro 5. Tratamiento

Tratamiento	Número de pacientes	Porcentaje
Enoxaparina 40 mg + Aspirina 100 mg	15	43
Enoxaparina 40 mg + Aspirina 100 mg + Prednisona 5 mg	6	16
Enoxaparina 80 mg + Aspirina 100 mg	4	11
Enoxaparina 80 mg + Aspirina 100 mg + Prednisona 5 mg	2	6
Heparina 5,000 UI + Aspirina 100 mg	4	12
Aspirina 100 mg + Prednisona 5 mg	4	12

Cuatro (12%) de las pacientes recibieron sólo prednisona más aspirina.

DISCUSIÓN

El dato clínico más común relacionado con el síndrome antifosfolipídico son los eventos trombóticos. Incluso hasta 25% de las trombosis ocurren durante el embarazo o puerperio. Sin embargo, el motivo principal por el que la paciente acude con el ginecoobstetra es la pérdida del embarazo, típicamente muerte fetal en el segundo o tercer trimestre, sobre todo en fetos con restricción del crecimiento intrauterino.^{1,3}

La trombosis puede afectar el lecho vascular arterial o venoso. El 70% de los casos ocurren en el territorio venoso; el sitio más común de la trombosis profunda son las extremidades inferiores, y puede acompañarse de embolia pulmonar incluso hasta en 30% de los casos. Otros sitios menos comunes son: las venas cava, renal, mesentérica, las glándulas adrenales, etc.

La trombosis recurrente es característica y se manifiesta en 25% de los casos anuales que hay en individuos no anticoagulados. El diagnóstico de síndrome antifosfolipídico debe considerarse en mujeres jóvenes con trombosis venosa en sitios poco comunes.^{1,6}

La isquemia cerebral es la manifestación más común de la trombosis arterial; afecta, en particular, la región de la arteria cerebral media. El síndrome antifosfolipídico se relaciona con riesgo elevado de eventos recurrentes de isquemia cerebral; incluso hasta 20% de éste es anual y 60% global. Se ha reportado demencia debida a eventos múltiples de infarto.⁶

También puede vincularse con: fenómeno de Raynaud, *livedo reticularis*, anemia hemolítica, amaurosis fugax, hipertensión pulmonar y hemiplejía. En ocasiones puede desencadenarse el síndrome catastrófico, que ocurre cuando existen múltiples trombosis progresivas en la circulación; se relaciona con insuficiencia multiorgánica.^{1,3,9}

El riesgo de trombosis durante el embarazo o puerperio en pacientes con síndrome antifosfolipídico es del 5 al 12%.¹

En este estudio, 48% de las pacientes tenían antecedente de trombosis; 76% ocurrió en las venas, sobre todo de las extremidades inferiores. Tres pacientes

habían cursado previamente con eventos trombóticos recurrentes. La trombosis arterial se manifestó en 24% de los casos y afectó la arteria cerebral media.

El síndrome antifosfolipídico se relaciona con pérdida recurrente del embarazo. Más del 50% ocurre en el periodo fetal, por lo general en el segundo o tercer trimestre. La muerte fetal tardía es característica de este síndrome.^{1,4}

Oshiro observó recurrencia de muerte fetal en 50% de las pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos positivos, en comparación con 15% de las pacientes con anticuerpos negativos.¹⁰

Alrededor del 5 al 20% de los casos con pérdidas preembriónicas (menos de seis semanas de gestación) y embrionicas (seis a nueve semanas de gestación) recurrentes tienen anticuerpos antifosfolipídicos positivos.^{1,3,4,11,12}

En este trabajo, 23% de las pacientes había tenido tres o más abortos del primer trimestre e, incluso, hasta 47% uno o más abortos, mientras que 23% refería una muerte fetal previa, vinculada con restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia y desprendimiento prematuro de placenta.

Los anticuerpos antifosfolipídicos tienen efectos directos patogénicos en la implantación, la función placentaria y el crecimiento fetal. La administración de suero de mujeres con síndrome antifosfolipídico a embriones de rata en medios de cultivo es sumamente teratogénica y, además, afecta su crecimiento. La unión anticuerpo antifosfolípido-β2 glucoproteína 1 a la membrana celular, incluido el trofoblasto, resulta en daño y activación, mediados quizás por citocinas. Se propone que en el síndrome antifosfolipídico existe desequilibrio de las citocinas. El factor de necrosis tumoral se encuentra muy elevado en estas pacientes, mientras que la IL-3, que interviene en la implantación, está disminuida. En varios experimentos se ha observado que la administración de esta última citocina previene la pérdida fetal.^{3,4}

El síndrome antifosfolipídico se asocia con restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia severa y sufrimiento fetal, lo que ocasiona partos pretérmino y óbitos. También se relaciona con insuficiencia uteroplacentaria, debido a trombosis múltiple placentaria, infartos y vasculopatía de las arterias espirales.

Los anticuerpos antifosfolipídicos actúan mediante tres mecanismos principales: trombosis, desequilibrio entre prostaciclina-tromboxano y afectando la adherencia de moléculas en el trofoblasto, que altera la anexina V (proteína de superficie con propiedades anticoagulantes).^{3,4,11}

En este estudio, 20% de los recién nacidos manifestó restricción del crecimiento intrauterino, 27% sufrimiento fetal, detectado mediante prueba sin estrés o ultrasonido, y 32% de las pacientes cursó con preeclampsia. Estos factores contribuyeron a que 58% de los recién nacidos fueran pretérmino.

La bibliografía informa que del 15 al 30% de los casos con síndrome antifosfolipídico manifiesta restricción del crecimiento intrauterino y del 32 al 65% prematuridad.^{1,4}

La preeclampsia se reporta en 18 al 50% de las pacientes con síndrome antifosfolipídico y, por lo regular, tiende a desencadenarse de manera temprana durante el embarazo (menos de 34 semanas de embarazo).^{1,2,4}

En este estudio la preeclampsia se manifestó en 32% de las pacientes; 8 de los 11 casos fueron antes de las 34 semanas de embarazo. La mayor parte de los casos de restricción del crecimiento intrauterino y mortalidad perinatal se relacionó con dicho síndrome.

Entre 11 y 17% de las pacientes con preeclampsia tienen anticuerpos antifosfolipídicos positivos; esta correlación es mayor en mujeres con preeclampsia severa de inicio temprano (menos de 34 semanas de embarazo).^{1,2,4}

Algunas publicaciones recientes indican que la preeclampsia severa se relaciona con: trombofilia, como la mutación del factor V de Leiden, hiperhomocistinemia, deficiencia de proteína S, antitrombina III y síndrome antifosfolipídico.²

En este trabajo, en 71% de las pacientes el síndrome antifosfolipídico fue primario, lo cual corresponde con lo descrito en la bibliografía, y en 29% secundario. Nueve pacientes cursaron con lupus eritematoso sistémico y una con esclerodermia.

En pacientes con lupus eritematoso sistémico se reporta la asociación de anticuerpos anticardiolipina en 44% y de anticuerpos anticoagulantes lúpicos en 34%; su existencia empeora el pronóstico materno-fetal. El curso del síndrome antifosfolipídico es independiente de la enfermedad autoinmunitaria de base.⁶

En una revisión de lupus eritematoso sistémico y embarazo se reporta que la coexistencia de anticuerpos antifosfolipídicos se relaciona con un pronóstico adverso.¹³

En 27 casos se detectaron anticuerpos anticardiolipina; sin embargo, sólo en seis de ellos se determinó la β_2 glucoproteína 1 dependiente de anticuerpos anticardiolipina, puesto que la prueba se hizo en un laboratorio particular. En el Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala aún no se cuenta con este examen. Seis pacientes (17%) sólo tuvieron anticuerpos anticoagulantes lúpicos y dos casos ambos anticuerpos de manera simultánea.

A pesar de la importancia clínica de este síndrome, existe gran controversia acerca de las indicaciones para solicitar estos anticuerpos y de las pruebas que deben pedirse para diagnosticar dicha enfermedad.^{1,3}

Otras afecciones clínicas concomitantes con el síndrome antifosfolipídico, como: trombocitopenia autoinmunitaria, amaurosis fugax, *livedo reticularis*, anemia hemolítica, lupus eritematoso sistémico y VDRL falso positivo, no se consideran criterios clínicos para diagnosticar el síndrome. Por lo tanto, no se recomienda la determinación de anticuerpos antifosfolipídicos cuando se manifiestan de forma aislada, sino que debe limitarse a las mujeres con antecedente obstétrico o médico apropiado.¹

La tercera parte de las pacientes de este estudio cursó con trombocitopenia. Se ha descrito que del 20 al 40% de las mujeres con síndrome antifosfolipídico tienen plaquetopenia, que generalmente es de leve a moderada. Otras manifestaciones hematológicas son: Coombs positivo, anemia hemolítica, síndrome de Fisher-Evans y neutropenia.^{4,6}

Lo ideal sería que las pacientes con síndrome antifosfolipídico recibieran orientación pregestacional. Durante el tratamiento obstétrico debe verificarse si las concentraciones de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulantes lúpicos se encuentran en concentraciones medias o altas. Las determinaciones seriadas no son útiles. Es necesario informar a la paciente de los riesgos potenciales maternos y fetales. Debe buscarse la existencia de anemia o trombocitopenia. Se recomienda que acuda a control prenatal cada dos semanas, en el primero y segundo trimestre, y luego cada semana en el tercero. Debe instruirse a la paciente

para que de inmediato notifique al médico si tiene signos y síntomas de trombosis, tromboembolismo o ataques isquémicos transitorios.^{1,3,4}

Al cumplir 20 semanas de embarazo debe ponerse atención en el diagnóstico temprano de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. El ultrasonido debe hacerse cada cuatro semanas, con inicio a las 18 a 20 semanas de gestación y vigilancia fetal a las 30 a 32 semanas de gestación. En casos seleccionados, la vigilancia fetal puede iniciarse a partir de las 24 semanas de gestación, con perfil biofísico fetal. La flujometría Doppler de la arteria umbilical también es útil en esas pacientes. La muesca protodiastólica de la arteria uterina, sobre todo si es bilateral en el primer trimestre, se asocia con bajo peso al nacer, con un valor de predicción positivo del 50% en pacientes con dicho síndrome.^{1,3,4,12}

El síndrome antifosfolipídico es una de las pocas causas tratables de pérdida recurrente del embarazo. La combinación de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulantes lúpicos en concentraciones medias o altas, con antecedente de pérdida repetida del embarazo, se relaciona con la posibilidad del 10 al 20% de obtener un recién nacido vivo sin tratamiento. Algunos reportes hechos a partir de 1990 señalan una supervivencia perinatal mayor del 80% con tratamiento; sin embargo, la premurez y la restricción del crecimiento uterino se manifiestan, incluso, en 30% de los casos.^{1,4,6}

En este estudio se obtuvo un recién nacido vivo en 94% de los casos. La mayoría de las pacientes se trató con heparina de bajo peso molecular junto con aspirina a dosis bajas.

El tratamiento de este síndrome es empírico y está dirigido contra mecanismos de coagulación o inmunológicos. En 1983 se reportó un esquema de tratamiento eficaz con prednisona y aspirina. Las dosis bajas de aspirina aumentan la proporción prostaciclina-tromboxano, a favor de la primera.^{4,6,9} Un metanálisis reciente, que incluyó más de 8,000 pacientes, indica que la aspirina a dosis bajas es inocua durante el primer trimestre del embarazo.¹⁴

Debido a los efectos colaterales de la prednisona y la mayor frecuencia de diabetes gestacional, hipertensión, premurez, rotura de membranas y corioamnioitis, en la actualidad se recomienda el uso

de heparina en combinación con aspirina. En estudios al azar, la prednisona y la heparina tuvieron similar eficacia en la obtención de un resultado perinatal exitoso. Los corticoesteroides casi no se utilizan y sólo se recomiendan en caso de vasculitis.^{1,3,4,12}

La heparina se considera el tratamiento de elección en el síndrome antifosfolipídico y su administración debe iniciarse durante el primer trimestre, luego de la demostración de vitalidad por ultrasonografía.⁴

Un metanálisis que comparó diferentes modalidades de tratamiento en el síndrome antifosfolipídico concluyó que la combinación de heparina más aspirina redujo la pérdida del embarazo en 54%.¹⁵

Aunque la heparina se asocia con incremento de la obtención de un recién nacido vivo, tiene efecto mínimo en las complicaciones obstétricas, como: preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y premurez.^{3,4}

El régimen profiláctico se recomienda en pacientes que no tienen antecedente de eventos trombóticos sino sólo antecedente de pérdida recurrente del embarazo o nacimientos pretérmino por preeclampsia o insuficiencia uteroplacentaria. En el caso de la heparina estándar la dosis varía de 7,500 a 10,000 U cada 12 horas durante el primer trimestre y 10,000 U cada 12 horas durante el segundo y tercer trimestres. En caso de utilizar heparina de bajo peso molecular, la dosis recomendada de enoxaparina es de 40 mg diarios.⁴

El régimen de anticoagulación está indicado cuando la paciente tiene antecedente de eventos trombóticos. La dosis de enoxaparina recomendada es de 1 mg/kg cada 12 horas.⁴

La heparina de bajo peso molecular tiene una vida media más prolongada, menor frecuencia de trombocitopenia inducida, riesgo de hemorragia y menor necesidad de vigilancia en comparación con la heparina estándar.^{3,4}

La anticoagulación debe continuarse por un mínimo de seis semanas posparto, para disminuir el riesgo de tromboembolismo materno; en esta etapa pueden utilizarse cumarínicos. Esas pacientes deben enviarse con el internista o hematólogo, para su tratamiento y anticoagulación posterior al episodio obstétrico.¹

Se han descrito otras alternativas terapéuticas, como la inmunoglobulina intravenosa, que tiene

elevado costo y que se indica en pacientes resistentes a la heparina o prednisona. No se recomienda como tratamiento primario.^{1,4,16}

En este estudio todas las pacientes recibieron tratamiento a partir del primer trimestre del embarazo. Veintitrés (88%) recibieron heparina más aspirina; de éstas, 8 recibieron, además, prednisona por cursar con lupus eritematoso sistémico asociado, y 4 (12%) prednisona más aspirina. Mediante el control prenatal y la vigilancia materno-fetal estrecha se obtuvo un resultado perinatal favorable, con un recién nacido vivo en 94% de los casos. Sin embargo, el porcentaje de prematuridad, preeclampsia y restricción del crecimiento uterino fue elevado.

REFERENCIAS

1. Antiphospholipid syndrome. ACOG Practice Bulletin 2005;68:1113-21.
2. Kupferminc M. Thrombophilia and preeclampsia: the evidence so far. Clin Obstet Gynecol 2005;48:407-15.
3. Carp H. Antiphospholipid syndrome. Curr Opin Obstet Gynecol 2004;16:129-35.
4. Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. Obstet Gynecol 2003;101:1333-44.
5. Marai I, Tincani M, Balestrieri G, Shoenfeld Y. Anticardiolipin and anti-beta-2-glycoprotein I antibodies. Autoimmunity 2005;38:33-38.
6. Amigo M, Khamashta M. Antiphospholipid (Hughes) syndrome in SLE. Rheum Dis Clin North Am 2000;26:331-48.
7. Nyberg D, Abuhamad A, Ville Y. Ultrasound assessment of abnormal fetal growth. Semin Perinatol 2004;28:3-22.
8. Sibai B. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003;102:181-92.
9. Shehata H, Nelson-Piercy C, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2001;27:643-59.
10. Oshiro B, Silver R, Scott J, Yu H, Branch W. Antiphospholipid antibodies and fetal death. Obstet Gynecol 1996;87:489-93.
11. Gharavi A, Pierangeli S, Levy R, Harris E. Mechanisms of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. Clin Obstet Gynecol 2001;44:11-19.
12. Bats A, Lejeune V, Cynober E, Safar E, et al. Antiphospholipid syndrome and second and third trimester fetal death: follow-up in the next pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;114:125-9.
13. Rivas R, Buitrón R, Romero R. Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Ginecol Obstet Mex 2003;71:400-8.
14. Kozer E, Shekoufeh N, Costei A, Boskovic I, et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2002;187:1623-30.
15. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. Obstet Gynecol 2002;99:135-44.
16. Esplin M. Management of antiphospholipid syndrome during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2001;44:20-28.

Muerte aparente del recién nacido.- La verdadera muerte aparente se manifiesta en dos formas: la asfixia azul y la asfixia blanca.

La *asfixia azul* se caracteriza por la persistencia de los latidos cardíacos, pero con ausencia de los movimientos respiratorios. El color azul de los tegumentos es debido a la falta de hematosísis.

El niño nace en estado de resolución muscular; está flácido; existen latidos funiculares lentos, que desaparecen. El corazón late con energía, pero ningún movimiento respiratorio se produce. La cianosis aumenta más y más a causa de esta apnea persistente.

Abandonado a sí mismo, el niño puede morir al cabo de un tiempo variable; los latidos del corazón son cada vez más débiles y pronto se hacen imperceptibles.

Esta variedad de muerte aparente se observa sobre todo cuando el niño ha sufrido durante corto espacio de tiempo, en las compresiones ligeras del cordón, por ejemplo; uno o dos movimientos respiratorios se han producido *in útero*: las mucosidades llenan las fauces del niño e impiden la respiración.

Cuando se pone en práctica el tratamiento apropiado, el pronóstico es benigno.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;pp:312-313.