

Síndrome antifosfolipídico y reproducción humana

Carlos G Galindo García,* Francisco J Bernárdez Zapata,* Imelda Hernández Marín,* Aquiles R Ayala*

RESUMEN

La pérdida gestacional recurrente es secundaria a múltiples enfermedades. Una causa importante, a veces diagnosticada tardíamente, es la producida por el síndrome antifosfolipídico, una enfermedad autoinmunitaria de manifestaciones clínicas diversas (aborto recurrente, preeclampsia, parto pretérmino, trombosis vascular, retraso en el crecimiento intrauterino, óbitos, desprendimiento de la placenta). Existen criterios clínicos mayores y menores e indicaciones precisas que obligan al médico a descartar esta enfermedad. Los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lupico se relacionan, frecuentemente, con el síndrome antifosfolipídico, además de otros fosfolípidos que aún no tienen clara su participación en la génesis de la cascada de eventos trombóticos. El diagnóstico oportuno es de vital importancia para establecer la causa de morbilidad y mortalidad fetal. Las repercusiones de esta enfermedad son importantes durante la etapa gestacional, sus efectos pueden persistir o aparecer durante el puerperio y predisponer a otras enfermedades de origen vascular. El síndrome antifosfolipídico concomitante con el embarazo requiere la valoración oportuna y el tratamiento especializado (vigilancia prenatal estrecha). El tratamiento de elección, para el mejor futuro reproductivo y menos efectos secundarios, consiste en heparina y ácido acetilsalicílico; la prednisona se utiliza en los casos de enfermedad activa o de difícil control. Los conocimientos actuales, relacionados con este padecimiento, permiten que el embarazo curse con el menor número de complicaciones posibles.

Palabras clave: pérdida gestacional recurrente, síndrome antifosfolipídico, anticuerpos antifosfolipídicos.

ABSTRACT

Recurrent pregnancy loss is secondary to multiple illnesses. An important cause sometimes undiagnosed is the antiphospholipid syndrome, an autoimmune disease with various clinical alterations (miscarriage, hypertensive disorders, preterm delivery, vascular thrombosis, intrauterine retard growth, death intrauterine, abruptio placentae). There are major and minor clinical criteria and precise indications that guide the physician to its recognition. Antibodies related with the syndrome are anticardiolipin and lupic anticoagulant, but other phospholipids seems to be implicated on this pathology and its participation on trombotic events is even unknown. Opportune diagnosis is of vital importance for fetomaternal morbidity and mortality. The repercussions are important during gestational stage, but their effects can persist or even appear during the puerperium, predisposing to trombotic events. The antiphospholipid syndrome that accompanies gestation, requires of efficient valuation and a special treatment, with a narrow prenatal surveillance. The best therapy for reproductive future which has less undesirable effects, is with heparin and acetylsalicylic acid administration; prednisone (steroids) is used in cases of active illness. The current knowledge about this disease makes possible that a pregnancy at term can be achieved with the least as possible number of complications.

Key words: gestational recurrent loss, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies.

RÉSUMÉ

La perte gestationnelle récurrente est secondaire à de multiples maladies. Une cause importante, parfois diagnostiquée tardivement, est celle produite par le syndrome des antiphospholipides, une maladie auto-immunitaire de manifestations cliniques diverses (avortement récurrent, pré-éclampsie, accouchement avant terme, thrombose vasculaire, développement intra-utérin retardé, décès, décollement du placenta). Il existe des critères cliniques majeurs et mineurs et indications précises qui obligent le médecin à écarter cette maladie. Les anticorps anticardiolipine et l'anticoagulant lupique sont fréquemment liés au syndrome des antiphospholipides, en plus d'autres phospholipides qui n'ont pas encore claire leur participation dans la genèse de la cascade d'événements thrombotiques. Le diagnostic opportun est d'importance vitale pour établir la cause de la morbidité et la mortalité fœtale. Les répercussions de cette maladie sont importantes pendant l'étape gestationnelle, leurs effets peuvent persister ou apparaître pendant les suites de couche et prédisposer à d'autres maladies d'origine vasculaire. Le syndrome des antiphospholipides qui accompagne la grossesse requiert la valorisation opportune et le traitement spécialisé (étroite surveillance prénatale). Le traitement d'élection, pour le meilleur futur reproductif et moins d'effets secondaires, consiste en héparine et acide acétylsalicylique ; la prednisone est employée dans les cas de maladie active ou de contrôle difficile. Les connaissances actuelles, liées à cette souffrance, permettent de mener la grossesse avec le moindre nombre de complications.

Mots-clés : perte gestationnelle récurrente, syndrome des antiphospholipides, anticorps antiphospholipidiques.

RESUMO

A perda gestacional recorrente é secundária a várias doenças. Uma causa importante, as vezes diagnosticada tarde, é a produzida pelo síndrome antifosfolipídico, uma doença autoimunitária de manifestações clínicas diversas (aborto recorrente, pré-eclampsia, parto pré-término, trombose vascular, retraso no crescimento intrauterino, óbitos, desprendimento da placenta). Existem critérios clínico maiores e menores e indicações precisas que obrigam ao médico a descartar essa doença. Os anticorpos anticardiolipina e o anticoagulante lúpico se relacionam freqüentemente com o síndrome antifosfolipídico, além de outros fosfolípidos que ainda não definiram sua participação na gênese da cascata de eventos trombóticos. O diagnóstico oportunamente é de vital importância para estabelecer a causa da morbidade e mortalidade fetal. As repercussões desta doença são importantes durante a etapa gestacional seus efeitos podem persistir ou aparecer durante o puerpério e predispor a outras doenças de origem vascular. O síndrome antifosfolipídico é de origem vascular. O síndrome antifosfolipídico concomitante com a gravidez requer a avaliação oportunamente e o tratamento especializado (vigilância pré-natal estreita). O tratamento de eleição para o melhor futuro reprodutivo e menos efeitos secundários consiste em heparina e ácido acetilsalicílico; a prednisona se utiliza nos casos de doença ativa ou de difícil controle. Os conhecimentos atuais, relacionados com este padecimento, permitem que a gravidez sofra a menor quantidade possível de complicações.

Palavras chave: perda gestacional recorrente, síndrome antifosfolipídico, anticorpos antifosfolipídicos.

La pérdida gestacional recurrente es una complicación a la que el ginecoobstetra se enfrenta con mucha frecuencia. Constituye una forma de infertilidad secundaria, cuyo abordaje es importante para descubrir la causa que lo origina.

El síndrome antifosfolipídico es una enfermedad que a veces no se sospecha. Previamente, Hughes y col¹ lo denominaron síndrome anticardiolipina. Es un padecimiento autoinmunitario distinguido por trombosis vascular, trombocitopenia, reacción serológica falsa-positiva para sífilis y pérdidas fetales recurrentes, que aparece en las pacientes (hallazgos corroborados por laboratorio) con títulos moderados o altos de anticuerpos antifosfolipídicos. Cerca del 15% de las mujeres con pérdida fetal recurrente manifiestan el síndrome antifosfolipídico. El embarazo se considera un estado de hipercoagulabilidad; por lo tanto, las mujeres con dicho síndrome tienen elevado riesgo de sufrir trombosis, aunque reciban tratamiento anticoagulante o antitrombótico profiláctico adecuado.¹

En 1948 Conley y Hartman² describieron el “anticoagulante lúpico” en pacientes con lupus eritematoso sistémico. En estos encontraron prolongación del

tiempo parcial de tromboplastina activado que no se corrige con la adición de plasma sano. Posteriormente, dicho anticoagulante se relacionó con otras enfermedades autoinmunitarias, trastornos mieloproliferativos, neoplasias y reacciones a fármacos, inclusive en personas sanas. En 1950 se identificaron otros anticuerpos relacionados con este síndrome, denominados “anticardiolipinas”, los cuales producían prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos; fue cuando se pensó por primera vez en su relación con el aborto recurrente. Se planteó que se trataba de un solo anticuerpo, pero más tarde encontraron pacientes con concentraciones moderadas de anticuerpos anticardiolipina sin hallazgos del anticoagulante lúpico y viceversa, por lo que actualmente se considera que hay más de un anticuerpo antifosfolipídico. A principios de la década de 1980, Harris y col.³ reconocieron que las pacientes con estos anticuerpos eran más susceptibles a padecer trombosis arterial o venosa y a las pérdidas fetales recurrentes (abortos o muertes fetales en el segundo o tercer trimestre de gestación).^{2,4}

A pesar de que sus consecuencias son ampliamente conocidas, el síndrome antifosfolipídico puede identificarse en la mayor parte de los casos, ya que sólo se manifiesta durante la gestación. Esta revisión presenta una actualización y consenso para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con síndrome antifosfolipídico.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA

Se denomina aborto recurrente a la pérdida de tres gestaciones consecutivas o tres no consecutivas. Su incidencia es del 2 al 4% en la población general. En

* Maternidad del Hospital Español de México Arturo Mundet. Departamento de la Reproducción Humana, Dirección de Investigación y Enseñanza.

Correspondencia: Aquiles R. Ayala. Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Edificio E, colonia Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.

Recibido: junio, 2006. Aceptado: marzo, 2007.

Este artículo debe citarse como: Galindo GCG, Bernárdez ZFJ, Hernández MI, Ayala AR. Síndrome antifosfolipídico y reproducción humana. Ginecol Obstet Méx 2007;75:277-85.

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

la actualidad se utiliza un concepto menos restrictivo, ya que son suficientes dos o más abortos consecutivos, o más de dos no consecutivos para sospechar el diagnóstico.⁵ Los anticuerpos antifosfolipídicos para cardiolipina se encuentran del 1 al 5% de las mujeres jóvenes y los anticuerpos para el anticoagulante lúpico en 0.2% de los casos. El riesgo de padecer la enfermedad se desconoce. Su incidencia máxima, dentro de la población general, ocurre entre los 20 y 40 años de edad, afecta con mayor frecuencia a las mujeres en edad reproductiva y a los ancianos con enfermedades crónicas.¹ Es común detectar los anticuerpos en pacientes con lupus eritematoso sistémico (12 al 30% para el anticardiolipina y del 15 al 34% para el anticoagulante lúpico). El síndrome clínico de anticuerpos antifosfolipídicos lo manifiestan 50 al 70% de los pacientes con lupus. Diversos estudios demuestran la relación entre la coexistencia de anticuerpos antifosfolipídicos y el primer episodio de trombosis venosa, el primer infarto al miocardio y los eventos vasculares cerebrales recurrentes. Los factores de riesgo más importantes son los antecedentes de trombosis, coexistencia del anticoagulante lúpico y concentraciones elevadas de anticuerpos (IgG) anticardiolipina. Cada uno de estos aumenta cinco veces (o más) el riesgo de trombosis.⁴

El síndrome antifosfolipídico se divide en dos categorías: 1) síndrome primario: pacientes sin hallazgos clínicos de alguna enfermedad autoinmunitaria; y 2) síndrome secundario: cuando se relaciona con una enfermedad autoinmunitaria, principalmente lupus eritematoso sistémico u otras de origen reumático.⁶

También se ha descrito el síndrome de Sneddon (distinguido por la triada clínica: enfermedad vascular cerebral, *livedo reticularis* e hipertensión arterial), el cual puede relacionarse con el síndrome antifosfolipídico no diagnosticado. Los anticuerpos antifosfolipídicos IgM se detectan en otros padecimientos, como infecciones y cáncer; fármacos y hemodiálisis, pero no se relacionan con eventos trombóticos.⁴

INDICACIONES PARA EL ESTUDIO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

En el 8º Simposio Internacional de Anticuerpos Antifosfolipídicos (Sapporo, Japón, 1998) se describieron los siguientes criterios:⁶ 1) uno o más episodios de

trombosis vascular (arterial o venosa, de pequeños vasos) en cualquier tejido u órgano; 2) complicaciones del embarazo: una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente sano durante o después de la semana 10 de gestación; 3) uno o más nacimientos prematuros de morfología sana en la semana 34 de gestación o antes; 4) tres o más pérdidas espontáneas inexplicables y consecutivas antes de la semana 10 de la gestación; 5) lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad del tejido conectivo; 6) pacientes cuyo feto tenga retraso grave de crecimiento intrauterino; 7) reacción serológica falsa-positiva para sífilis; 8) tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado; 9) trombocitopenia autoinmunitaria; 10) preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación.

Para identificar una paciente con síndrome antifosfolipídico es necesario que el anticoagulante lúpico o el cardiolipina sean positivos y que tenga un criterio clínico mayor o dos criterios clínicos menores. *Criterios clínicos mayores:* aborto recurrente, muerte fetal en el segundo o tercer trimestre de la gestación; trombosis venosa, arterial o trombocitopenia. *Criterios clínicos menores:* reacción serológica falsa-positiva para sífilis, prueba de Coombs positiva, anomalías valvulares cardiacas, *livedo reticularis*, migraña, úlcera en las piernas, mielopatía, corea, hipertensión pulmonar o necrosis avascular.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Consiste en la determinación de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) dirigidas contra algunos fosfolípidos, como el anticoagulante lúpico y el anticardiolipina. El estudio inmunológico, según los lineamientos de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, debe ser positivo (al menos en dos ocasiones) para cualquiera de los dos anticuerpos y con intervalo de seis a ocho semanas de diferencia entre cada una de las determinaciones.⁶

Los anticuerpos para el anticoagulante cardiolipina IgG o IgM deben coexistir en concentraciones elevadas en la sangre: IgG >20 unidades GPL e IgM >20 unidades MPL (estos se miden en unidades GPL o MPL, donde G y M representan el tipo de inmunoglobulina, y PL el término fosfolípido en inglés). Se determinan cuantitativamente por ELISA. El anticuerpo relacionado con las

pérdidas fetales recurrentes es el isotipo IgG, ya que es capaz de transportarse a través de la placenta. Es una prueba muy sensible pero poco específica, pues otras enfermedades autoinmunitarias, infecciosas (sífilis, hepatitis C, VIH, tuberculosis, parvovirus y citomegalovirus) o estados inflamatorios también la alteran. Las pruebas utilizadas para la identificación de estos anticuerpos se enlistan en el cuadro 1.⁷

Cuadro 1. Pruebas diagnósticas para la identificación de anticuerpos antifosfolípidicos⁷

| Análisis | Sensibilidad | Especificidad |
|--------------------------------|--------------|---------------|
| ELISA estándar. | 100% | 55% |
| APhL Elisa Kit | 100% | 100% |
| Quanta Lite B ₂ GPI | 90% | 90% |
| Quanta Lite ACA IgG | 100% | 37% |
| EL-ACA | 100% | 55% |
| aCL/aPS FACS Kit | 90% | 82% |

Los anticuerpos contra el coagulante lúpico son inmunoglobulinas que reaccionan con los fosfolípidos de carga negativa de la membrana celular. El método más utilizado para su identificación es el “tiempo de veneno de víbora de Russell”, distinguido por inhibir la coagulación. No se han diseñado análisis para medirlo directamente (son pruebas cualitativas). Otras pruebas de coagulación incluyen el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA), tiempo de coagulación de Kaolin y la prueba de inhibición con tromboplastina tisular.⁷ Los anticuerpos antifosfolipídicos que aún no se incluyen en los criterios diagnósticos del síndrome son: anticuerpos anticardiolipina de la IgA, anticuerpos anti-B₂-glucoproteína-I y los dirigidos contra otros fosfolípidos (fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico, protrombina, anexina V, proteína C y S).⁴

FISIOPATOLOGÍA

Los estudios *in vivo* demuestran que el anticoagulante lúpico ocasiona eventos trombóticos. En situaciones normales, durante la vía de la cascada de coagulación (a partir del factor Xa, Va y del cofactor calcio), se forma el complejo activador de trombina, cuya función es activar al fibrinógeno para liberar monómeros de fibrina (figura 1); en las situaciones donde se encuentra

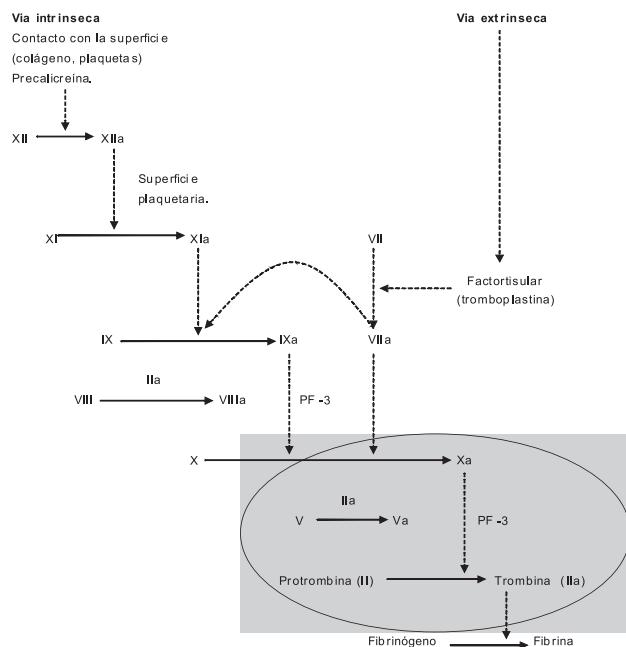


Figura 1. El anticoagulante lúpico (IgG o IgM) se une a la parte fosfolipídica del complejo activador de la trombina y prolonga el tiempo de protrombina activado. La warfarina inhibe la síntesis de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) y de las proteínas anticoagulantes C y S. La heparina en combinación con la antitrombina III inhiben la trombosis mediante la inactivación del factor X y suprime la conversión de protrombina a trombina (Modificada de Cotran RS, Kumar S, Robbins SL. Patología estructural y funcional. 4^a ed. Madrid: McGraw Hill-Intemericana, 1990;p:99).

el anticoagulante lúpico, éste se une a la parte fosfolípídica del complejo activador de la trombina para prolongar el tiempo de protrombina activado y el de los complejos "parcialmente" activados de la trombina (unidos al anticuerpo antifosfolípido), los cuales se depositan en la circulación arterial y venosa y producen eventos trombóticos. Se han propuesto varias hipótesis para explicar los mecanismos de acción que ejercen dichos anticuerpos (anticoagulante *in vitro* y procoagulante *in vivo*). Uno de estos implica la disminución de la síntesis de prostaciclinas por el endotelio vascular (acción vasodilatadora y anticoagulante), con subsiguiente aumento del tromboxano A₂ (acción procoagulante y vasoconstrictora). En el cuadro 2 se exponen otros mecanismos relacionados con la pérdida gestacional y el síndrome antifosfolipídico.^{2,8}

A principios de la década de 1990 se demostró que los anticuerpos se unían (*in vitro*) a los fosfolípidos, sólo en presencia de plasma o suero, y se planteó la

Cuadro 2. Mecanismos implicados en la pérdida gestacional recurrente y en el síndrome antifosfolipídico⁸

| Teoría | Probable mecanismo |
|----------------------------------|---|
| Eicosanoïdes | Síntesis endotelial alterada: disminución de la prostaciclina y aumento del tromboxano. |
| Antitrombina III | Alteración en su actividad. |
| Proteína C y S | Inhibición de su activación o déficit en su síntesis. |
| Células endoteliales y plaquetas | Aumento en la expresión de moléculas inductoras de la coagulación. |
| Anexina V | Disminución de su síntesis o bloqueo de su función por los complejos autoinmunitarios anticuerpo-antifosfolipídico. |

coexistencia de un cofactor necesario para su acción, al cual denominaron β_2 -glucoproteína I (B_2 GPI) o apoproteína H. Esta se fija en los aniones de los fosfolípidos de la membrana celular y juega un papel importante en los fenómenos de apoptosis. Hasta hoy se considera que la B_2 GPI forma complejos con los fosfolípidos de la membrana. Se ha demostrado que gran parte de los anticuerpos antifosfolipídicos funcionan mediante el reconocimiento de este cofactor, aunque no es requisito que coexista para ejercer su efecto. Ciertos autores piensan que la apoproteína H puede funcionar, en ciertas ocasiones, como epítope y transformar en antigénica una proteína que antes no lo era. Algunas veces, la B_2 GPI puede utilizarse para confirmar el diagnóstico del síndrome antifosfolipídico en las pacientes con trombosis o con pérdidas gestacionales; principalmente las que tienen bajas concentraciones de anticuerpos anticardiolipina IgG, las que sólo tienen anticuerpos anticardiolipina IgM o IgA, o aquellas con características poco claras del síndrome.⁸

Una investigación realizada en mujeres con síndrome antifosfolipídico demostró que 82% de las pacientes con abortos recurrentes, muertes prematuros fetales y restricción grave del crecimiento fetal, tuvieron bajo peso de la placenta y lesiones extensas de la misma, además de cambios hipóxicos e isquémicos, inflamación crónica de las vellosidades, fibrosis, trombos deciduales y sincitiales, vellosidades hipoplásicas, aterosis aguda; defectos en la unión sincitio vascular con cantidades excesivas de fibrina, grandes acumulaciones de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas alrededor de las vellosidades denudadas (a pesar de

no haber infección bacteriana o viral). Estos hallazgos fueron inespecíficos para el síndrome, ya que acompañaron otra clase de vasculopatías. Lo que distingue al síndrome antifosfolipídico de otras enfermedades, es la coexistencia de depósitos de laminina y colágeno en la íntima de los vasos (identificados por inmunocitoquímica).^{2,9,10}

El pronóstico desfavorable del embarazo resulta de la pobre perfusión placentaria ocasionada por la trombosis y, quizás también, por la participación de la anexina V trofoblástica. En una persona sin anticuerpos antifosfolipídicos, la anexina V forma racimos que se unen con gran afinidad a la superficie de los aniones fosfolipídicos para impedir el contacto de los complejos procoagulantes. No obstante, cuando los anticuerpos antifosfolipídicos se unen a dichos aniones, en forma directa o por interacción con la B_2 GPI, interfieren con la capacidad de la anexina V para agruparse en la superficie de los mismos, reducir su afinidad de unión y permitir que más aniones estén disponibles para servir de superficie a los complejos inmunitarios. Tal resultado acelera la coagulación y favorece los episodios trombóticos.¹¹ Varios estudios confirman la relación entre el síndrome antifosfolipídico y la trombosis arterial o venosa. Las trombosis venosas suelen observarse en las piernas o en sitios inusuales, como las venas cava inferior, axilar, ocular, renal o las hepáticas; las trombosis arteriales afectan las arterias intracraneales, retinales, coronarias, mesentéricas y periféricas. Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales (2:1); el síndrome antifosfolipídico es concomitante con las trombosis arteriales en 93% de los caos y con las trombosis venosas en 76%.¹ En algunas pacientes con este síndrome se ha reportado deficiencia de la proteína C activada (sobre todo si tuvo antecedentes de eventos tromboembólicos) y concentraciones bajas de interleucina-3 (IL-3) e isoferritina placentaria; por lo tanto, se plantea que su cuantificación tendrá pronóstico desfavorable para la gestación.⁷

IMPLICACIONES DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍDICO EN LA ESTERILIDAD Y LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

El anticoagulante lúpico se ha detectado en 2.7 de cada 1,000 mujeres embarazadas, mientras que el

anticardiolipina (isotipo IgG) en 22 de cada 1,000; sin embargo, sólo los títulos moderados y altos de anticuerpos se han relacionado con las pérdidas fetales en 99.8% de los casos. Silver publicó un estudio con 130 pacientes embarazadas asintomáticas y con títulos altos de anticuerpos antifosfolípidicos. Después de tres años, 48% tuvieron un episodio trombótico mayor (trombosis venosa, infarto cerebral, ataque transitorio de isquemia) o pérdida fetal. Las pérdidas fetales pueden ocurrir en cualquiera de los tres trimestres; los anticuerpos desaparecen o disminuyen después del parto y posteriormente aparecen con mayor actividad en los embarazos subsiguientes. La incidencia de pérdida fetal recurrente, en las mujeres con síndrome antifosfolípido primario, se estima del 50 al 75%, y hasta del 90% para el síndrome secundario. Las principales manifestaciones obstétricas y fetales (cohorte de 1,000 pacientes) se enlistan en el cuadro 3.^{2,8}

Cuadro 3. Principales manifestaciones obstétricas y fetales en las pacientes con síndrome antifosfolípido (cohorte de 1,000 casos)²

| Manifestaciones obstétricas | Porcentaje |
|--|------------|
| Pérdida gestacional temprana (<10 semanas) | 36 |
| Pérdida gestacional tardía | 17 |
| Preeclampsia/eclampsia | 12 |
| Abruptio placentae | 0.6 |
| Síndrome posparto cardiopulmonar | 0.3 |
| Sin manifestaciones | 34.1 |

No se tienen pruebas que demuestren que los anticuerpos anticardiolipina IgM o IgA, al menos los títulos bajos, se relacionen con pérdidas fetales recurrentes.

El síndrome antifosfolípido se ha descrito como causa inmunológica de infertilidad. Este repercute negativamente con las técnicas de reproducción asistida (fecundación *in vitro* y transferencia de embriones). Algunos estudios reportan la incidencia de anticuerpos anticardiolipina en 24% de las pacientes que se someten a estas técnicas. La reacción inmunológica produce cierto grado de afectación en la implantación, desarrollo placentario posterior y desarrollo embrionario anormal. Varios autores sostienen que la formación de autoanticuerpos, dirigidos contra fosfolípidos, puede inducirse por endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria,

legrado uterino instrumentado y cualquier otro procedimiento quirúrgico o padecimiento que denude los tejidos y exponga los autoantígenos en el sistema inmunitario.^{7,8} No se ha encontrado significación estadística positiva entre la coexistencia de anticuerpos antifosfolípido (de manera aislada y sin otro criterio clínico mayor o menor) y la falla en la transferencia de embriones, aun en las pacientes con endometriosis agregada. Dadas las condiciones reproductivas y el alto costo de las técnicas, puede justificarse realizar las pruebas en las pacientes antes de someterlas a algún procedimiento de reproducción asistida. En estas mujeres es polémica la administración de prednisona, heparina, ácido acetilsalicílico e inmunoglobulinas antes de la estimulación ovárica y el subsiguiente tratamiento profiláctico durante el embarazo. Se tienen pocos estudios no aleatorios y reportes que lo sustenten.^{6,9}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los eventos trombóticos y las pérdidas fetales pueden originarse por mutaciones que impliquen al factor V de Leiden, la protrombina o la metilentetrahidrofolato reductasa; o también por deficiencias de las proteínas C y S, o la antitrombina III (trombofilias).

ESTRATEGIAS Y ACTUALIDADES EN EL TRATAMIENTO

Para la prevención, el tratamiento inicial se basaba en glucocorticoides. La combinación de prednisona (40 a 60 mg/día) y ácido acetilsalicílico (80 a 100 mg/día) fue el tratamiento más prescrito con el que se logró un margen del 60 al 75% de efectividad para el síndrome antifosfolípido, pero los efectos secundarios eran frecuentes. A pesar de ello, es un tratamiento que se utiliza en mujeres con trombocitopenia concomitante con lupus eritematoso sistémico activo. Algunos autores disminuyeron la dosis de prednisona a 20 mg, pero no obtuvieron diferencias significativas.¹ La explicación de administrar ácido acetilsalicílico se deba a su efecto inhibidor de la enzima ciclooxygenasa, necesaria para la formación de tromboxano A₂ de efecto procoagulante y vasoconstrictor. En forma aislada, su administración no ha tenido buenos resultados.

La administración de heparina tiene resultados satisfactorios y menos efectos colaterales. El primer reporte exitoso fue en 1984, pero sus resultados se publicaron hasta 1992. A partir de entonces se han obtenido tasas de nacidos vivos del 70%. Esto se logró al prescribir dosis profilácticas de heparina sódica no fraccionada, en conjunto con dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Sus efectos secundarios son hemorragias y trombocitopenia; la osteoporosis (1 a 2%) y la alopecia no son frecuentes. En la actualidad se administra heparina sola o en combinación con ácido acetilsalicílico (tratamiento estándar) en las mujeres embarazadas con síndrome antifosfolipídico. El tratamiento se inicia después de la demostración ultrasonográfica de un embrión vivo de seis semanas de gestación. Las dosis adecuadas se mantienen en debate. La heparina reduce el número y extensión de infartos placentarios, pero aumenta la probabilidad de parto pretérmino y el índice de cesárea. Se puede administrar al iniciar el parto o 24 a 48 horas antes de la cesárea. La dosis recomendada para pacientes sin antecedentes de trombosis es de 7,500 UI/12 h (vía subcutánea) en el primer trimestre y de 5,000 a 10,000 UI/12 h en el resto del embarazo. El tratamiento óptimo para mujeres con pérdida fetal y con antecedentes de tromboembolismo sigue discutiéndose; sin embargo, se recomiendan 7,500 a 15,000 UI/día de heparina. La vida media de la heparina es corta en las pacientes grávidas; las dosis requeridas suelen aumentar a medida que avanza el embarazo.⁴

Los expertos coinciden que la heparina de bajo peso molecular sustituye a la heparina estándar, ya que no penetra la barrera placentaria y no produce efectos teratogénicos en el feto. En comparación con la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular tiene vida media más larga y biodisponibilidad casi completa tras la inyección subcutánea. Como consecuencia de estas propiedades puede haber un efecto anticoagulante predecible; en tales circunstancias se administrarán dichos compuestos, una o dos veces al día, con dosis ajustada al peso corporal y sin necesidad de control de laboratorio. Las dosis recomendadas son: enoxaparina, 40 mg/día o 30 mg/12h; deltaeparina, 5,000 UI/día o 5,000 UI/12 h; enoxaparina, 1 mg/kg/12 h o deltaeparina, 200 UI/kg/12 h.⁴ La trombocitopenia inducida por la heparina y los anticuerpos

IgG (dependientes de ésta) es común en las pacientes tratadas con heparina no fraccionada, en comparación con las que se administra heparina de bajo peso molecular, lo cual se demuestra de 3 a 15 días de iniciar el tratamiento (menos del 5% de las pacientes). En dos investigaciones donde se prescribieron ambos tipos de heparinas no hubo casos de trombocitopenia significativa (menos de 100,000/mm³); las pacientes que recibieron heparina de bajo peso molecular tuvieron trombocitopenia moderada (100,000 a 150,000/mm³). La incidencia de trombocitopenia grave es muy baja, por lo que sólo se recomienda el conteo de plaquetas durante los primeros 10 días de tratamiento; no es necesario solicitar pruebas de coagulación repetidamente. No obstante, se ha observado elevado riesgo de sangrado con esta clase de anticoagulantes durante la aplicación de bloqueo regional obstétrico (bloqueo peridural); por lo tanto, debe suspenderse su administración 24 horas antes del parto o la cesárea. Dulitzki y col recomiendan la vigilancia del antifactor Xa en las pacientes que se administran altas dosis de heparina de bajo peso molecular, en pacientes con exceso o bajo peso corporal, y en aquellas con recientes eventos tromboembólicos.¹⁰⁻¹² La warfarina es un anticoagulante cumarínico que inhibe la síntesis de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, incluidos los factores II, VII, IX y X y las proteínas anticoagulantes C y S. Su administración durante el embarazo se relaciona con alto índice de pérdidas fetales y malformaciones congénitas. Este anticoagulante es un antagonista de vitamina K, conjuntamente puede afectar la unión del calcio con varias proteínas y occasionar defectos óseos fetales, como: hipoplasia nasal y de los miembros, bajo peso al nacimiento, sordera y defectos oculares. La administración de warfarina debe evitarse en el primer trimestre del embarazo, ya que penetra la barrera placentaria. La prescripción durante el segundo y tercer trimestre puede afectar el sistema nervioso central y producir microhemorragias, agenesia del cuerpo calloso, atrofia del nervio óptico, retraso mental o microcefalia. De ser administrada, la madre debe recibir estricta vigilancia del estado anticoagulante. Los efectos adversos de la warfarina son directamente proporcionales con la dosis administrada y tienen relación con el INR (*International Normal Ratio*), lo que significa que las dosis mayores

de 5 mg producen mayor número de malformaciones fetales. Este anticoagulante debe suspenderse y cambiar a otro, mínimo dos semanas antes del parto, para que pueda eliminarse por completo de la madre y el feto; de no ser así, puede revertirse su efecto con la vitamina K.^{1,13}

Se tienen reportes que señalan la administración de altas dosis de inmunoglobulinas (2 g/kg, dividida en 2 a 5 días al mes, por vía intravenosa) y baja tasa de complicaciones obstétricas. Sin embargo, un estudio piloto, prospectivo y aleatorio, en mujeres con síndrome antifosfolipídico, no demostró significación estadística entre las pacientes que recibieron heparina y dosis bajas de ácido acetilsalicílico, en comparación con quienes recibieron inmunoglobulinas, como tratamiento único, durante el embarazo. No obstante, puede ser un tratamiento alternativo en las pacientes resistentes al tratamiento con heparina, pero aún no hay estudios que apoyen esta hipótesis. También se ha demostrado la inmunosupresión con azatioprina, recambio de plasma y terapia con IL-3 en mujeres embarazadas con síndrome antifosfolipídico. Son pocos los estudios que se basan en este aspecto, por lo que no se ha determinado su efectividad reproductiva en dichas pacientes.¹⁴

CONTROL DEL EMBARAZO

Las pacientes con diagnóstico preconcepcional y con el síndrome antifosfolipídico deben informarse acerca de los riesgos obstétricos, como: pérdidas fetales, trombosis, preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, parto pretérmino e inmadurez fetal. Si el diagnóstico es incierto, lo indispensable es confirmar la coexistencia del anticoagulante lúpico o el anticardiolipina. No se tienen pruebas que coincidan con las concentraciones de dichos anticuerpos, durante el control prenatal, en las pacientes con el síndrome.¹ En estos casos, algunos estudios recomiendan la administración de ácido acetilsalicílico antes de la concepción, aunque no hay suficientes pruebas que apoyen este tratamiento. Debe realizarse la historia clínica y obstétrica completa, ya que si encontramos enfermedades relacionadas como: lupus eritematoso sistémico, enfermedades renales, hipertensión arterial, trombocitopenia o anemia hemolítica, se requerirán cuidados especializados durante el

curso del embarazo.¹⁰ Se recomienda una consulta de control prenatal cada 15 a 21 días desde la semana 20 y cada 7 a 15 días a partir de la semana 28 de gestación; deben realizarse estudios ultrasonográficos seriados cada cuatro semanas, a partir de la semana 18 o 20 de la gestación, para vigilar el crecimiento fetal; y efectuarse pruebas semanales de registro basal desde la semana 28 de la gestación (dos veces por semana a partir de la semana 32). Se han reportado desaceleraciones espontáneas en pacientes con el síndrome antifosfolipídico durante el segundo y tercer trimestre del embarazo; sin embargo, no han tenido repercusiones en el pronóstico fetal. Si se dispone de estudios de flujometría Doppler, es importante analizar el flujo sanguíneo de la arteria uterina, los vasos umbilicales y la arteria cerebral media fetal.³

La interrupción oportuna del embarazo, ocasionada por complicaciones de la enfermedad fetal y por la administración de maduradores pulmonares, puede favorecer el pronóstico perinatal. La tasa de éxito de las pacientes embarazadas con el síndrome antifosfolipídico, con tratamiento profiláctico trombótico, varía del 75 al 80%. La mayoría de los autores recomiendan que la terapia anticoagulante (heparina o cambiar al esquema con warfarina) debe continuarse de cuatro a seis semanas posparto, ya que las pacientes tienen riesgo elevado de sufrir complicaciones relacionadas con el síndrome antifosfolipídico, sobre todo tromboembolismo.³

CONCLUSIÓN

Esta revisión muestra la importancia de realizar los estudios detallados en las pacientes con pérdida gestacional recurrente. El síndrome antifosfolipídico es una causa tratable de las pérdidas fetales, siempre y cuando se diagnostique de manera oportuna. El tratamiento y control prenatal debe individualizarse en cada paciente, pues se trata de un embarazo de alto riesgo que predispone a desarrollar complicaciones obstétricas y perinatales graves.

REFERENCIAS

1. Shehata H, Nelson-Piercy C, Khamashta M. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;203-17.

2. Gharavi A, Pierangeli S, Levy R, Harris E. Mechanisms of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44:11-19.
3. Quilligan E, Zuspan F. Current therapy in obstetrics and gynecology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000;pp:8-12.
4. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003;101(6):1333-42.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces technical bulletin number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78(2):179-90.
6. Levine, Branch, Rauch. Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346(10):988-93.
7. Merkel P, Chang Y, Pierangeli S. Comparison between the standard anticardiolipin antibody test and a new phospholipids test in patients with connective tissue. *J Dis Rheumatol* 1999;26:591-6.
8. Luzzana C, Gerosa M, Riboldi P, Meroni P. Update on the antiphospholipid syndrome. *J Nephrol* 2002;15:342-8.
9. Lockshin E. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(12):1177-9.
10. Sean M. Management of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44(1):20-28.
11. Guerin J, Sheng Y, Reddel S, Iverson GM, et al. Heparin inhibits the binding of beta 2-glycoprotein I to phospholipid and promotes the plasmin-mediated inactivation of this blood protein. Elucidation of the consequences of the two biological events in patients with the antiphospholipid syndrome. *J Biol Chem* 2002;277:2644-9.
12. Pattison N, Chamley L, Birdsall M. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1008-12.
13. Branch D, Peaceman A, Druzin A. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The pregnancy loss study group. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:122-7.
14. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Math J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(12):1133-8.

El estudio clínico de la contracción uterina presenta el defecto capital de estar excesivamente influido por el elemento puramente subjetivo, tan variable en cada mujer; por ello debe ser completado por el estudio experimental; éste exige un instrumento especial destinado a recoger la contracción uterina y a inscribirla en forma de trazado gráfico: método al que yo denomino *histerografía*.

Cuando los aparatos inscriptores recogen las contracciones mediante un balón introducido en el útero, denomino el método *histerografía interna* (procedimiento de Schatz, de Rubsamen, etc.).

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:120.