

ARTÍCULO DE REVISIÓN

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO: REPERCUSIONES MATERNAS

Dr. Juan P. Matzumura Kasano¹, Dr. Hugo F. Gutiérrez Crespo², Luisa A. Zamudio Eslava.

RESUMEN

El síndrome antifosfolipídico fue definido por Hughes en 1983, describiendo episodios de trombocitopenia y abortos, cuya prevalencia aún es desconocida y puede ser detectado en el 15% de las mujeres en edad reproductiva. Se sospecha que su etiología tiene un origen infeccioso y trombogénico; asimismo, los anticuerpos antifosfolipídicos pueden causar abortos mediante una falla en la invasión de la endovascularización por los trofoblastos, disminución de la interleucina y alteración de la secreción placentaria. La complicación clínica obstétrica más importante es el aborto recurrente antes de la semana 10, preeclampsia, eclampsia, hemólisis, trombocitopenia y retardo de crecimiento fetal; y, para facilitar su diagnóstico se requiere de un criterio de laboratorio y de un criterio clínico. El aborto y la muerte fetal son complicaciones específicas en casos de síndrome antifosfolipídico confirmado. La combinación de aspirina con heparina es considerada, actualmente, el estándar para un adecuado tratamiento y es importante iniciar el tratamiento oportunamente, incluso antes de la concepción. Durante el puerperio, se recomienda un control y monitoreo hasta las seis semanas posteriores a la culminación del embarazo. Por lo tanto, todas las pacientes deben de ser informadas sobre el riesgo materno-fetal.

Palabras clave: síndrome antifosfolipídico, anticuerpos antifosfolipídicos, aborto

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome was defined by Hughes in 1983, describing episodes of thrombocytopenia and abortions, whose prevalence is still unknown and can be detected in 15% of women of reproductive age. It is suspected that its etiology has an infectious and thrombogenic origin, and the antiphospholipid antibodies can cause abortions through a failure in the invasion of the endovascularization by the trophoblasts, decrease of the interleukin, alteration

of the placental secretion. The most important obstetric clinical complication is recurrent abortion before week 10, preeclampsia, eclampsia, hemolysis, thrombocytopenia and fetal growth retardation, and to facilitate its diagnosis, a laboratory criteria and clinical criteria are required. Abortion and fetal death are specific complications in cases of confirmed antiphospholipid syndrome. The combination of aspirin and heparin is currently considered the standard for adequate treatment and it is important to initiate treatment promptly even before conception. During the postpartum period, monitoring and monitoring is recommended until 6 weeks after the completion of pregnancy. Therefore, all patients should be informed about maternal-fetal risk.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, abortion.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolipídico fue definido por Hughes en 1983 como el estado de trombofilia y/o abortos de repetición, asociado a la presencia de autoanticuerpos antifosfolípidos a título moderado o alto, acompañado con cierta frecuencia de trombocitopenia¹. Actualmente, se considera una de las causas más frecuentes de trombofilia adquirida y de accidente cerebrovascular en mujeres menores de 50 años. La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos frente a antígenos treponémicos fue demostrada en pacientes sífilíticos por Wassermann en 1906, mediante la prueba para la detección serológica de Lúes².

Existen diversos sinónimos para describir o definir el síndrome antifosfolipídico (SAF); síndrome anticardiolipina, síndrome antifosfolipídico/proteína, síndrome cofactor antifosfolípido, síndrome de Hughes, síndrome de anticuerpos antifosfolípido; y en Francia es conocido como síndrome Soulier-Boffa.

Se denomina SAF primario cuando no se encuentra asociado a lupus eritematoso o a otras enfermedades autoinmunes; si se presenta asociado con enfermedades autoinmunes (principalmente LES y artritis reumatoidea), se define como secundario³. En 1992, se describió un subtipo de SAF de curso fulminante y fatal, con fallo multiorgánico secundario a trombosis masiva: caracterizado por presentar múltiples episodios vasculares oclusivos que afectan a los pequeños vasos que alimentan diferentes órganos y sistemas. Más del 50% de los pacientes lúpicos con anticuerpos antifosfolipídicos acaban desarrollando SAF, cuyo diagnóstico y tratamiento es un reto para las diferentes especialidades clínicas, aunque el

¹ Médico ginecoobstetra. Vicedecano de posgrado e investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Vicepresidente de la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología.

² Obstetra. Magister en Docencia e Investigación en Salud. Profesor de la Sección Maestría de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Coordinador Académico de la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología.

³ Enfermera. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. Maestría en Docencia e Investigación en Salud.

pronóstico a largo plazo no es muy optimista, ya que una gran parte acaba por ocasionar daño orgánico⁴.

Epidemiología

La prevalencia en una población general aún es desconocida, aunque los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) pueden ser detectados en un 5% a 15% de mujeres sanas en edad reproductiva⁵. Aproximadamente el 40% de las mujeres con lupus eritematoso sistémico tienen anticuerpos antifosfolipídicos y se estima que menos del 40% de las mujeres presentan finalmente eventos trombóticos⁶. Entre el 10% al 25% de los abortos recurrentes tienen una etiología por la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos y su prevalencia en mujeres con morbilidad obstétrica presenta una importante variación entre el 5% y el 50%. Asimismo, la prevalencia de lupus anticoagulante se presenta hasta en el 14%; pero, en mujeres con antecedentes de pérdidas fetales después de la semana 20, la tasa aumenta hasta en un 30%⁷.

Las diferencias en los resultados pueden explicarse por la diversidad de los grupos de estudio, los diferentes criterios de inclusión y la falta de estandarización de muchos de los métodos de detección de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF)⁸. Un estudio realizado por Cervera y colaboradores, con pacientes con síndrome antifosfolipídico y que cursaban un embarazo, observó una prevalencia de 4.4% para preeclampsia, 4.4% eclampsia y 2% para el desprendimiento prematuro de placenta⁹. Los mismos autores también observaron que la prevalencia de pérdidas fetales tempranas y tardías correspondió a 35.4% y 16.9%, respectivamente, con una tasa de nacimientos de recién nacidos vivos de 48%.

Etiología y fisiopatología

La génesis de los anticuerpos en el SAF y sus especificidades antigénicas todavía no se conoce con exactitud, aunque se sospecha principalmente dos modelos etiológicos: uno que atribuye a los AAF un origen infeccioso y el otro, trombogénico. Asimismo, se atribuyen múltiples mecanismos patogénicos explicativos de los eventos trombóticos y de pérdida fetal. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido evidenciar en seres humanos una relación directa causal entre los AAF y las manifestaciones clínicas del SAF^{10,11}.

a. Etiología infecciosa

La elevada prevalencia de AAF observada en algunas infecciones, ha permitido conjeturar el papel inductor de esta en la génesis de AAF patogénicos¹². Gharavi y colaboradores han defendido recientemente la existencia de cierto mimetismo molecular entre determinados epítopos de origen infeccioso y la β 2GPI, por lo que una infección generaría AAF, y en huéspedes susceptibles podrían provocar procesos trombóticos¹³.

b. Etiología trombogénica

Algunos estudios sostienen que un proceso patogénico primario expondría fosfolípidos y los AAF aparecerían en la respuesta autoinmune de los individuos susceptibles. La β 2GPI desempeñaría un papel protector frente a la trombosis, y los AAF, generados por exposición antigénica de la β 2GPI, serían efecto, no causa, de la trombogénesis¹⁴.

c. Transmisión hereditaria

Se considera que en el 10% de los casos de SAF, pueden intervenir factores de transmisión hereditaria. Actualmente, se está realizando un estudio multicéntrico europeo sobre el SAF familiar con objetivo de identificar su base genética. Los factores genéticos específicos de la producción de AAF se desconocen, aunque diversos investigadores apuntan hacia polimorfismos del gen de la β 2GPI o a determinados alelos de antígeno leucocitario humano clase II¹⁵.

d. Etiología apoptótica

La presencia de AAF se incrementa con la edad, postulándose una relación causal entre la apoptosis, en la que antígenos ocultos son presentados al sistema inmunitario¹⁶.

e. Dianas antigénicas

La β 2GPI (glucoproteína plasmática con un peso molecular de 50 kDa) parece ser el cofactor principal, aunque no el único. Es miembro de las proteínas de control del complemento, también denominada superfamilia SCR¹⁷. Se desconoce la función fisiológica de la β 2GPI; estudios *in vitro* han demostrado que inhibe la actividad protrombinasa, el sistema de coagulación por contacto y la agregación plaquetaria inducida por la adenosina 5'-difosfato. También se ha planteado que la β 2GPI podría tener un papel como receptor depurador de los fosfolípidos aniónicos expuestos tras la apoptosis¹⁸.

La protrombina es también una diana antigénica frecuente para los AAF. Los anticuerpos antiprotrombina (APT) reconocen la superficie de las células activadas, donde hay una mayor densidad antigénica y representan, aproximadamente, dos tercios del anticoagulante lúpico (AL) en los casos de pacientes con SAF. Otras dianas antigénicas identificadas, además de la β 2GPI y la protrombina son: trombomodulina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina, fosfolipasa A2, quinínogenos de bajo y alto peso molecular, anexina V, factor XI, factor XII, proteína C, proteína C activada (PCA), factor H del complemento, y proteína S. En algunos pacientes se han encontrado AAF que reconocen a la heparina y que inhiben la formación de los complejos antitrombina (AT-III)^{19,20}.

Mecanismo patogénicos

a. Pérdida fetal

La anexina V se dispone sobre las membranas fosfolipídicas, cubriéndolas con un entramado que bloquea la capacidad de los fosfolípidos para participar en las reacciones de la coagulación²¹. De este modo, ejercería una función trombomoduladora en la circulación placentaria. La eliminación de anexina V de la superficie celular por los AAF, dejaría expuesta la membrana apical de los sincitiotrofoblastos, con el consiguiente incremento de la actividad trombótica. Las células endoteliales en cultivo también expresan gran cantidad de anexina V, y su exposición a anticuerpos antianexina V también provoca la coagulación del plasma en contacto con ellas, por lo que se supone que debe tener un papel similar en la interfase de la pared vascular de la circulación sistémica²². Los AAF interfieren en la formación de la capa antitrombótica de anexina V, con lo que ocasionarían

una mayor disponibilidad de los fosfolípidos para el proceso de coagulación²³ (ver Figura 1).

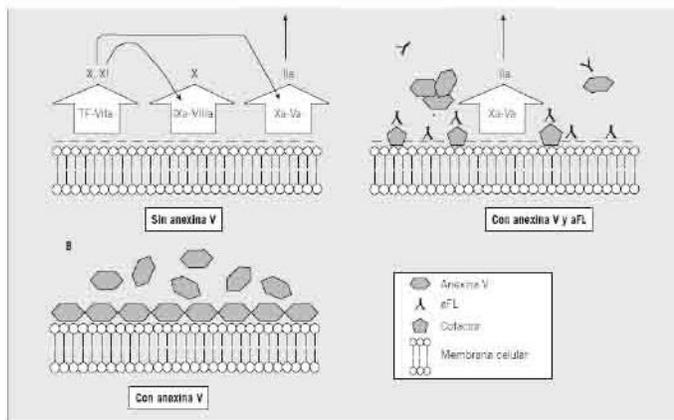


Figura 1. Hipótesis de la desorganización de la capa anexina V por los anticuerpos antifosfolípidicos. Fuente: Blank M, et al¹².

Los AAF también pueden causar abortos mediante otros mecanismos como son:

- Fallo en la invasión de la endovasculatura por los trofoblastos.
- Disminución en la producción de interleucina (citocina favorecedora de la gestación) y del factor estimulador de las colonias de granulocitos.
- Alteración de la secreción placentaria de gonadotropina coriónica.
- La activación del complemento en la placenta, lo que produciría daño fetal.

b. Activación plaquetaria

En pacientes con SAF se detecta la existencia de plaquetas activadas, y los AAF pueden estimular la agregación plaquetaria, incrementando la concentración de agonistas o actuando directamente sobre las plaquetas aglutinadas. Los AAF podrían desequilibrar la síntesis de eicosanoides, mediante un carácter protrombótico. También se ha descrito que los AAF inducen activación plaquetaria incrementando la expresión de los marcadores de superficie GPIIb/IIIa (CD41a) y GPIIIa (CD61). Esta activación es inhibida por la hidroxycloquina, fármaco utilizado con éxito en la profilaxis trombótica de pacientes afectados de SAF secundaria²⁴.

c. Activación endotelial

Los AAF reconocen y dañan las células endoteliales cultivadas. Algunos de los enfoques terapéuticos al SAF tienen como objetivo prevenir este efecto de activación endotelial²⁵. En los pacientes de SAF con trombosis arterial, hay un aumento en los valores plasmáticos de endotelina 1, que podría desempeñar un papel en la modulación del tono vascular y la oclusión arterial trombótica. Algunos AAF que reconocen la anexina V, inducen a la apoptosis en las células endoteliales²⁶.

d. Aterosclerosis

Diversos estudios experimentales apoyan la hipótesis de que los AAF aceleran el desarrollo de las placas de ateroma, aunque otros autores no han encontrado esta correlación²⁷. Se ha demostrado que las cardiolipinas oxidadas son epítomos para muchos anticoagulantes lúpicos (AL), tanto la β 2GPI como las LDLox comparten epítomos reconocidos por AAF monoclonales. Por otra parte, se ha observado valores elevados de AL, siendo un factor de riesgo para el engrosamiento de la íntima media²⁸.

e. Otros efectos protrombóticos

Los AAF pueden inducir una resistencia adquirida de la PCA²⁹. En pacientes afectados de LES y con resistencia a la PCA, se ha demostrado una prevalencia aumentada de trombosis arterial y pérdidas fetales³⁰. Los AAF también podrían incrementar la actividad del factor tisular y la generación de Xa a través de la supresión del sistema inhibitorio del factor tisular³¹. Algunos AAF tienen reacción cruzada con la heparina y las moléculas heparinoides, inhibiendo la activación de la AT-III por estas. Se han descrito anticuerpos antitrombina que interfieren en la unión AT-III-trombina impidiendo la inactivación de esta última. La fibrinólisis podría estar inhibida en el SAF, donde se observa una elevación de los valores del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)³².

Cabe destacar el efecto sinérgico que los genotipos trombofílicos tienen en los pacientes con SAF³³. Así, la presencia de los alelos del factor V Leiden, PT G20210A y MTHFR C677T, implica una mayor probabilidad de sufrir trombosis y desarrollar un SAF catastrófico. Igualmente, la presencia simultánea de anticuerpos frente a la proteína S, además de los $\alpha\beta$ 2GPI, se asocia con un mayor registro de episodios trombóticos³⁴. La alta prevalencia de hiperhomocisteinemia (31%) encontrada en pacientes con SAF, puede también contribuir a una mayor gravedad de la enfermedad³⁵.

Signos y síntomas relacionados a la obstetricia

Las complicaciones clínicas típicas de la SAF y embarazo, son las que determinan la morbilidad obstétrica, según los criterios de Sydney. Nos referimos a abortos recurrentes que ocurren antes de la semana 10 del embarazo sin etiología conocida. Otras causas conocidas que pudieran explicarlas son pérdidas fetales a partir de la semana 10, preeclampsia, eclampsia, hemólisis, síndrome hepático aumentado y síndrome de trombocitopenia (<34 semanas de gestación), retraso en el crecimiento fetal (<10 percentil).

Con alguna frecuencia, las pacientes presentan algún episodio de preeclampsia antes de ser diagnosticadas con SAF. Se cree que la preeclampsia y la prematuridad de aparición temprana, están relacionadas con la insuficiencia vascular placentaria. Miyakis y colaboradores, en el año 2006, redactaron los criterios de Sydney, definiendo con más detalle el concepto SAF y la insuficiencia placentaria³⁶ (ver Figura 2).

- a. Resultados anormales o inciertos de la prueba de supervivencia fetal (por ejemplo, falta de reactividad en la prueba de monitorización de la frecuencia cardíaca fetal, sugerente de hipoxia fetal).
- b. Resultados anormales de los análisis de la forma de onda de la velocidad de flujo de doppler, sugestivos de hipoxemia fetal (por ejemplo, flujo diastólico final ausente en la arteria umbilical).
- c. Oligohidramnios (por ejemplo, índice de líquido amniótico ≤ 5 cm).
- d. Peso postnatal menor que el percentil 10 para la edad gestacional³⁷. Estos trastornos complican entre el 15% y el 30% de los casos.

Diversos estudios han sugerido que las pérdidas fetales son la complicación obstétrica más frecuente de SAF. Actualmente, se acepta clásicamente que estos pacientes tienen abortos involuntarios. No es raro encontrar mujeres con un recién nacido vivo (ocasionalmente prematuro o de bajo peso), que posteriormente tienen múltiples abortos espontáneos o abortos recurrentes³⁸.

Además, hay otra serie de complicaciones obstétricas relacionadas con SAF que vale la pena considerar: hematoma sub coriónico o retroplacentario, desprendimiento prematuro de placenta, ruptura prematura de membrana, preeclampsia tardía y preeclampsia periférica. Asimismo, el desorden clínico-biológico puede acompañar o preceder a las complicaciones obstétricas y pueden sugerir la posible presencia de AAF: asociada a enfermedad inmune, afección reticular, úlceras en los miembros inferiores, migraña de comienzo reciente, trombocitopenia, anemia hemolítica y serología falsa positiva.

Algunos investigadores sostienen que el aborto espontáneo pre embrionario obedece a una falla en la implantación y, en forma especial, en los casos donde se han realizado técnicas de reproducción asistida. Por otra parte, los AAF incrementan el riesgo que las mujeres presenten trombosis en cualquier momento del embarazo³⁹. Ocasionalmente, el inicio de los fenómenos trombóticos puede coincidir con la interrupción del tratamiento profiláctico con aspirina y heparina. La trombosis venosa afecta a las venas en las extremidades superiores, el sistema portal y los senos venosos cerebrales. Las complicaciones trombóticas arteriales más comunes son aquellas que afectan a los vasos intracraneales, en forma de accidente cerebrovascular. La trombocitopenia puede ser difícil de evaluar, por ser de tipo multifactorial o debido a alguna otra causa (por ejemplo, gestacional, autoinmune, pero no relacionada con SAF o con un producto farmacéutico).



Figura 2. Clasificación de criterios para síndrome antifosfolípido y embarazo. Fuente Miyakis, et al⁴⁰.

Criterios de diagnóstico

El SAF se define por la presencia persistente de AAF en pacientes con morbilidad obstétrica. Los criterios de clasificación, que en la práctica clínica diaria se han convertido en sinónimo de los criterios diagnósticos, fueron revisados en Sydney en 2006. Por lo menos un criterio de laboratorio y un criterio clínico son necesarios para establecer un diagnóstico de SAF clásica³⁶. Un diagnóstico de SAF requiere que el criterio clínico se presente mediante una morbilidad obstétrica, junto con el criterio de laboratorio. Los pacientes con SAF pueden clasificarse en tres grupos clínicos principales (a, b y c), dependiendo del periodo de gestación durante el cual ocurrió el evento clínico (Figura 2). Dado el hecho de que los AAFs pueden ser temporalmente positivos, el diagnóstico debe establecerse con, al menos, un resultado positivo en dos mediciones diferentes, separadas por, al menos, 12 semanas. La reunión de Sydney recomendó sub clasificar los AAFs en cuatro categorías de laboratorio, de acuerdo con el tipo y subtipo predominante: I, IIa, IIb y IIc (Figura 3). Estas categorías son dinámicas, y pueden variar entre los embarazos. Los criterios actuales, previstos más para propósitos de investigación, pueden dar como resultado diagnósticos falsos negativos, dado su carácter restrictivo. Alijotas-Reig estableció la necesidad de modificar estos criterios para encapsular a todos los pacientes

con AAF y las complicaciones obstétricas no incluidas en los criterios actuales⁴⁰. Hay casos aún por definir y clasificar que no cumplen los actuales criterios de Sydney, pero que se conoce su morbilidad en relación a AAF.

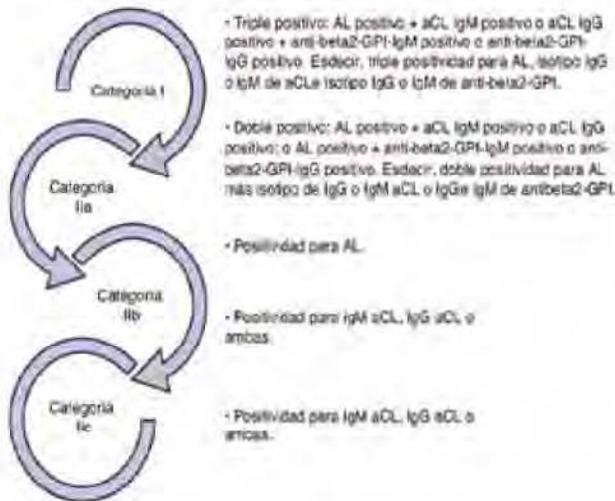


Figura 3. Categorías de laboratorio del síndrome antifosfolípido. Categoría I, doble o triple positividad; Categoría II, positividad única.

Mortalidad Fetal

Históricamente, las muertes fetales repetidas fueron la primera complicación del embarazo en pacientes con SAF con o sin trombosis. En la población general, la muerte fetal es un evento raro, y solo cerca del 2% de las pérdidas de embarazo parecen ocurrir entre 10 y 20 semanas de gestación. Se estima que 5% de los embarazos se pierden durante el periodo fetal. Sin embargo, en las mujeres con positividad SAF, los fracasos del embarazo son frecuentes⁴¹. Entre los criterios formales de clasificación, la muerte fetal se considera el síntoma más específico que defiende la SAF obstétrica⁴². El daño fetal puede ser debido a la presencia de SAF solo después de la exclusión de otras posibles causas, como la insuficiencia cervical y las infecciones.

Se ha demostrado la asociación de lupus anticoagulante (LA) anticuerpos ACL, anti β 2GPI y muerte fetal después de la semana 10 de gestación. Sin embargo, algunos investigadores señalan varias limitaciones en los estudios realizados, como el número pequeño de pacientes, por lo que fueron considerablemente insuficientes para detectar significancia en las muertes fetales⁴³.

La muerte fetal es más rara que la pérdida precoz, sin embargo, se encontró una asociación entre AAF y muerte fetal (> 20 semanas de gestación) y muerte fetal (> 10 semanas de gestación), lo que sugiere que el daño mediado por anticuerpos puede afectar un embarazo³⁶.

Tratamiento

Con un adecuado tratamiento, más del 70% de las mujeres embarazadas con SAF culminará su parto con un recién nacido vivo⁴⁴. La combinación de aspirina con heparina (preferentemente de bajo peso molecular), es considerado el

estándar habitual de SAF. La aspirina fue el primer fármaco que mostró un cambio en el pronóstico de los pacientes con SAF primario⁴⁵. El mecanismo de acción de la aspirina se basa en la inhibición de la ciclooxigenasa de las plaquetas (reducción de la producción de tromboxano A) y la reducción del estado proinflamatorio y pro-oxidante, promoviendo, asimismo, la implantación a través de un aumento de la IL-3⁴⁶. La heparina, tanto fraccionada como no fraccionada, mostró beneficios tanto en monoterapia como cuando se combinó con dosis bajas de aspirina. Este resultado se debe no solo a su efecto anticoagulante, sino también a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. La heparina es capaz de prevenir que los AAF se unan a las células de la membrana trofoblástica, reduciendo la activación del sistema y disminuyendo los niveles de TNFB⁴⁷.

La prednisona combinada con aspirina, fue el primer tratamiento para prevenir la muerte fetal relacionada con SAF y embarazo. Asimismo, se ha demostrado que la prednisona presenta efectos adversos como hipertensión, diabetes gestacional, aumento de la tasa de infecciones asintomáticas y prematuridad. Sin embargo, la prednisona está indicada para controlar los síntomas del lupus eritematoso sistémico y de la trombocitopenia autoinmunitaria. Existen estudios que sugieren su uso en dosis bajas, combinándolo con aspirina y heparina, en mujeres que rechazan el tratamiento convencional⁴⁸.

Los agentes antimaláricos, principalmente la hidroxiquina, se estudian ampliamente en el tratamiento de las autoinmunizaciones sistémicas, así como su seguridad durante el embarazo y la lactancia. La hidroxiquina es capaz de disociar los complejos SAF immune, reducir la unión de SAF a sincitio y restaurar la expresión de anexina A5 en las membranas celulares. La adición de hidroxiquina al tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y aspirina podría mejorar la progresión del embarazo^{49,50}.

Las inmunoglobulinas intravenosas se pueden usar en casos seleccionados en los que ha fallado la combinación de heparina, aspirina e hidroxiquina. Un meta análisis confirmó el beneficio de IVIGs en pacientes con otras enfermedades autoinmunes asociadas (por ejemplo, trombocitopenia autoinmune, síndrome de Evans) y fracaso de implantación recurrente^{51,52}. El mecanismo de acción de las inmunoglobulinas intravenosas no se conoce, pero parece suprimir la producción de anticuerpos por linfocitos B y actúa sobre las inmunoglobulinas circulantes por la unión a la Fc-IgG-idiotipo-anti-idiotipo. Por lo tanto, el tratamiento recomendado actualmente para SAF es:

- Aspirina en dosis bajas (100 mg/día) combinada con heparina no fraccionada (5000 — 7500 UI/12 h por vía subcutánea) o MMTL (enoxaparina 40 mg/24 h por vía subcutánea o equivalente de tinzaparina, bemiparina o dalteparina). La tromboprolifaxis periférica con HBPM debe prolongarse por un mínimo de seis semanas y debe continuar el uso de aspirina a dosis profilácticas. No se ha determinado la duración de la profilaxis con aspirina, aunque se recomienda mantener la profilaxis hasta dos años consecutivos de negatividad.

- Para las mujeres embarazadas que tienen un episodio trombótico durante el embarazo, el régimen recomendado es dosis baja de aspirina combinada con HBPM a dosis anticoagulantes (por ejemplo, enoxaparina 1 mg/kg/12 h).
- Es importante iniciar el tratamiento lo antes posible, incluso antes de la concepción. Para los pacientes con SAF de más de 80 kg o aquellos que pesan 130 kg y requieren trombotoprofilaxis con HBPM, la dosis de enoxaparina debe ser aumentada a 60 mg y 80 mg diarios, respectivamente.
- Para los casos de SAF que fracasan a tratamientos convencionales (15%-20%), pueden probarse otros fármacos, aunque, con la excepción de los fármacos antimaláricos, no se dispone de datos verificados sobre su eficacia⁵³.

Se pueden añadir suplementos de progesterona en cualquiera de los pasos anteriores, debido a su efecto inmunomodulador.

Manejo durante el puerperio****

Se recomienda un control durante los primeros días del posparto y otro a las seis semanas para verificar la normalización de los parámetros clínicos y de laboratorio. La progresión de SAF a otras enfermedades autoinmunes, particularmente el lupus eritematoso sistémico y la púrpura autoinmune trombocitopénica, es mucho más baja que la encontrada en los casos de SAF clásico⁵⁴. Con respecto a la subsiguiente exposición de los fenómenos trombóticos en las mujeres, la prevalencia es también mucho menor que en los casos de SAF clásicos⁵⁵. Los AAF negativizan en un pequeño porcentaje de mujeres, aunque con frecuencia vuelven a la positividad en un nuevo embarazo. Un estudio realizado en Europa ha demostrado que SAF es responsable de la prematuridad en recién nacidos, a pesar que muchos de estos casos actualmente están sometidos a un tratamiento especializado⁵⁶. Se ha informado de que los recién nacidos prematuros de mujeres con SAF, podrían tener una probabilidad aumentada de trastornos del desarrollo neurocognitivo (autismo, dificultades de aprendizaje) a los dos años de seguimiento. Sin embargo, se necesitan más estudios para establecer una relación causal⁵⁷.

Recomendación pre concepcional

Los pacientes deben ser informados sobre el riesgo fetal y materno, con y sin tratamiento. Aunque se ha establecido el diagnóstico del SAF, se recomienda una nueva lectura de AAF para determinar las posibles variaciones en el tipo de anticuerpo y la concentración. Debe explicarse la importancia del tratamiento con aspirina antes de iniciar un embarazo⁵⁸. El tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), debe iniciarse tan pronto como sea posible, dado que, es probable que su efectividad sea más temprana, las pacientes con SAF que cursan con un embarazo, deben ser monitoreados por unidades multidisciplinarias especializadas. Se recomiendan exámenes periódicos de ultrasonido, con estudios de doppler. A partir de la semana 20 - 24, los estudios de doppler son obligatorios, con una periodicidad inicial de 2 - 4 semanas, cada dos semanas comenzando en la semana 32 y semanalmente a partir de la semana 37. Si los resultados del examen de ultrasonido

son normales, el embarazo se completará según el criterio del médico especialista. Si se producen complicaciones como la preeclampsia y la restricción de crecimiento intrauterino, se deben aplicar protocolos específicos para cada condición.

CONCLUSIONES

El síndrome antifosfolípido está caracterizado por la presencia de trombosis en forma recurrente, abortos recurrentes asociados a anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y de difícil diagnóstico. Ningún tratamiento ha mostrado beneficios frente a los abortos y la presencia de complicaciones obstétricas, asimismo, se recomienda el uso de heparina de bajo peso durante el puerperio por un periodo de seis semanas. Toda mujer en edad reproductiva con diagnóstico SAF deberá recibir orientación y consejería.

REFERENCIAS

1. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Oct;287(6399):1088-9.
2. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983 Nov;2(8361):1211-4.
3. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:752-63.
4. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992 Apr;19(4):508-12.
5. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman MA, Bloemenkamp KWN, Bajema IM. Diagnosis and management of antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010 May;340:1125-32.
6. Ruiz-Iratorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010 Oct;376(9751):1498-509.
7. Drakeley AJ, Quenby S, Farquharson R. Mid-trimester loss appraisal of a screening protocol. *Hum Reprod*. 1998 Jul;13(7):1975-80.
8. Devreese KM. Standardization of lupus antiphospholipid antibody assays. Where do we stand? *Lupus*. 2012 Jun;21(7):718-21.
9. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost*. 2012 Jun;38(4):333-8.
10. Shoenfeld Y. Etiology and pathogenetic mechanisms of the antiphospholipid syndrome unraveled. *Trends Immunol*. 2003 Jan;24(1):2-4.
11. Rand JH. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circ Res*. 2002 Jan;90(1):29-37.
12. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2002 Mar;109(6):797-804.
13. Gharavi AE, Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Colden-Stanfield M, Harris EN. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial

- cells in vivo. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):545-52
14. Capila I, Hernaiz MJ, Mo YD, Mealy TR, Campos B, Dedman JR, et al. Annexin V- heparin oligosaccharide complex suggests heparan sulfate-mediated assembly on cell surfaces. *Structure (Camb)*. 2001 Jan;9(1):57-64.
 15. Galeazzi M, Sebastiani GD, Tincani A, Piette JC, Allegri F, Morozzi G, et al. HLA class II alleles associations of anticardiolipin and anti-beta2GPI antibodies in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(1):47-55.
 16. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*. 2000 Sep;15(2):145-151.
 17. Lutters BC, De Groot PG, Derksen RH. Beta 2 Glycoprotein I—a key player in the antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc*. 2002 Nov;4(11 Suppl):958-62.
 18. De Groot PG, Bouma B, Lutters BC, Derksen RH. Lupus anticoagulant in cardiovascular diseases: the role of beta 2-glycoprotein I. *Ann Med*. 2000 Dec;32 Suppl 1: 32-6.
 19. Steinerova A, Racek J, Stozicky F, Zima T, Fialova L, Lapin A. Antibodies against oxidized LDL—theory and clinical use. *Physiol Res*. 2001;50(2):131-41.
 20. Orts JA, Zufaiga A, Orera M. Actualización del síndrome antifosfolipídico. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(12):459-71.
 21. Reutelingsperger CP. Annexins: key regulators of haemostasis, thrombosis and apoptosis. *Thromb Haemost*. 2001 Jul;86(1):413-9.
 22. Tomer A. Antiphospholipid antibody syndrome: rapid, sensitive, and specific flow cytometric assay for determination of anti-platelet phospholipid autoantibodies. *J Lab Clin Med*. 2002 Mar;139(3):147-54.
 23. Sebire NJ, Regan L, Rai R. Biology and pathology of the placenta in relation to antiphospholipid antibody-associated pregnancy failure. *Lupus*. 2002;11(10):641-3.
 24. Espinola RG, Pierangeli SS, Ghara AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2002 Mar;87(3):518-22.
 25. Riboldi P, Gerosa M, Raschi E, Testoni C, Meroni PL. Endothelium as a target for antiphospholipid antibodies. *Immunobiology*. 2003;207(1):29-36.
 26. Burcoglu-O'Ral A, Erkan D, Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):2006-11.
 27. Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, Bertolaccini ML, Makino H, Sakairi N, et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen. *J Lipid Res*. 2003 Apr;44(4):716-26.
 28. Sherer Y, Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibodies: are they pro-atherogenic or an epiphenomenon of atherosclerosis? *Immunobiology*. 2003;207(1):13-6.
 29. Gennari LC, Blanco AN, Alberto MF, Grosso SH, Peirano AA, Lazzari MA. Antiphospholipid antibodies impact the protein C (PC) pathway behavior. *Am J Hematol*. 2002 Oct;71(2):128-30.
 30. Muñoz-Rodríguez FJ, Reverter JC, Font J, Tassies D, Espinosa G, Cervera R, et al. Clinical significance of acquired activated protein C resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(11):730-5.
 31. Adams MJ, Donohoe S, Mackie IJ, Machin SJ. Anti-tissue factor pathway inhibitor activity in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2001 Aug;114(2):375-9.
 32. Takeuchi R, Atsumi T, Ieko M, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. Suppressed intrinsic fibrinolytic activity by monoclonal anti-beta-2 glycoprotein I autoantibodies: possible mechanism for thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2002 Dec;119(3):781-8.
 33. Ogunyemi D, Cuellar F, Ku W, Arkel Y. Association between inherited thrombophilias, antiphospholipid antibodies, and lipoprotein A levels and venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Perinatol*. 2003 Jan;20(1):17-24.
 34. Erkan D, Zhang HW, Shriky RC, Merrill JT. Dual antibody reactivity to beta2-glycoprotein I and protein S: increased association with thrombotic events in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2002;11(4):215-20
 35. Avivi I, Lanir N, Hoffman R, Brenner B. Hyperhomocysteinemia is common in patients with antiphospholipid syndrome and may contribute to expression of major thrombotic events. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002 Mar;13(2):169-72.
 36. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemostat*. 2006 Feb;4(2):295-306.
 37. Branch W, Obstetric Task Force. Report of the Obstetric APS Task Force: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 13th April 2010. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):158-64.
 38. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J*. 2015 Mar;91(1073):151-62.
 39. Lopera-Vallejo AF, Alijotas-Reig J. Anticuerpos antifosfolipídicos y fracaso implantatorio recurrente en fertilización in vitro. El debate continúa. *Med Clin (Barc)*. 2011 Dec;137(15):697-701.
 40. Alijotas-Reig J. Hacia la comprensión de la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas asociadas a los anticuerpos antifosfolipídicos. *Med Clin (Barc)*. 2005 Jul;125(5):187-9.
 41. Frías AE, Luikenaar RA, Sullivan AE, Lee RM, Porter TF, Branch DW, et al. Poor obstetric outcome in subsequent pregnancies in women with prior fetal death. *Obstet Gynecol*. 2004 Sep;104(3):521-6.
 42. Tincani A, Bazzani C, Zingarelli S, Lojcono A. Lupus and the antiphospholipid syndrome in pregnancy and obstetrics: clinical characteristics, diagnosis, pathogenesis and treatment. *Semin Thromb Hemost*. 2008 Apr;34(3):267-73.
 43. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2011 Jul;128(1):77-85.
 44. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*. 1992 Oct;80(4):614-20.
 45. Krause I, Blank M, Gilbrut B, Shoenfeld Y. The effect of aspirin on recurrent fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 1993 Apr;29(3):155-61.

46. Shoenfeld Y, Sherer Y, Fishman P. Interleukin-3 and pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998;107:19-22.
47. Masamoto H, Toma T, Sakamoto K, Kanazawa K. Clearance of antiphospholipid antibodies in pregnancies treated with heparin. *Obstet Gynecol.* 2001 Mar;97(3):394-8.
48. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in therapeutic management. *Lupus.* 2013 Jan;22(1):6-17.
49. Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Masseau A, Tincani A, De Caroli S, Alijotas-Reig J, et al. Obstetrical APS: is there a place for hydroxychloroquine to improve the pregnancy outcome. *Autoimmun Rev.* 2015 Jan;14(1):23-9.
50. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffati A, Levy P, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev.* 2015 Jun;14(6):498-502.
51. Clark DA, Coulam CB, Stricker RB. Is intravenous immunoglobulins (IVIG) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF). *J Assist Reprod Genet.* 2006 Jan;23(1):1-13.
52. Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN, Weckstein LN, Winger EE. Successful treatment of immunological abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Fertil Steril.* 2000 Mar;73(3):536-40.
53. Lopez-Pedreria CH, Aguirre MA, Ruiz-Limon P, Pérez-Sánchez C, Jiménez-Gómez Y, Barbarroja N, et al. Immunotherapy in antiphospholipid syndrome. *Int Immunopharmacol.* 2015 Aug;27(2):200-8.
54. De Silvestro G, Tison T, Marson P. Apheresis in antiphospholipid syndrome (APS). *G Ital Nefrol.* 2012 Jan-Feb;29 Suppl 54:S78-83.
55. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus.* 2012 Jun;21(7):766-8.
56. Meroni PL, Raschi E, Grossi C, Pregnolato F, Trespidi L, Acaia B, et al. Obstetric and vascular APS: same autoantibodies but different diseases? *Lupus.* 2012 Jun;21(7):708-10.
57. Mekinian A, Lachassinne E, Nicaise-Roland P, Carbillon L, Motta M, Vicaut E, et al. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013 Feb;72(2):217-22.
58. Carmona F, Font J, Azulay M, Creus M, Fabregues F, Cervera R, et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2001 Oct;46(4):274-9.

Agradecimientos:

Al Sr. Luciano Ampuero y al Sr. Dante Antonioli por su colaboración.

Origen de apoyo:

Los autores declaran que no han recibido apoyo financiero por parte de ninguna institución

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses por apoyo financiero, material o servicios obtenidos de organizaciones comerciales.