



## ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y EMBARAZO

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípidos (SAFF) está caracterizado por trombosis recurrente arterial y/o venosa, pérdidas fetales o trombocitopenia, ante la presencia de anticuerpos anticardiolipina (ACA), anticoagulante lúpico (AL) u otro anticuerpo antifosfolípido cargado negativamente. Puede ocurrir como síndrome primario o secundario en asociación con Lupus u otras enfermedades autoinmunes.<sup>1</sup>

La incidencia de la enfermedad es mayor en mujeres que en varones (5/2), la prevalencia de la enfermedad depende de la población de estudio: de 2 a 12 % en la población en general, 40 a 50% en pacientes con Lupus, 10 a 20% en pacientes con antecedente de trombosis, 10 a 40% en mujeres con pérdida gestacional recurrente (PGR), 25 % en mujeres con preeclampsia y se considera que el 2% de la población obstétrica tiene SAFF.<sup>2</sup>

#### Efecto del SAFF sobre el embarazo:

-Riesgo materno de trombosis:

EL SAFF puede causar trombosis arterial o venosa. Más del 50% de los episodios tromboticos ocurren en el embarazo o con el uso de anticonceptivos orales combinados. La trombosis venosa puede ocurrir en sitios inusuales como ser: la vena cava inferior, vena axilar, ocular, renal y hepática. La trombosis arterial puede afectar la arteria retiniana, coronaria, mesentérica o periférica.<sup>3</sup>

-Riesgo Materno de Preeclampsia:

Se ha documentado un riesgo elevado de preeclampsia, el cual contribuye a un alto rango de partos preterminos. Se ha reportado el desarrollo de preclancia severa temprana en asociación con elevación de ACA. Se recomienda en toda mujer con preeclampsia severa y embarazo menor de 34 semanas gestacionales la medición de anticuerpos Antifosfolípidos (aPL).

-Riegos fetales:

Pérdida gestacional recurrente del segundo trimestre es el hallazgo típico del SAFF, muchos casos se diagnostican por investigación de PGR. La pérdida fetal en SAFF se estima

entre el 50 y 75% de los casos. El riesgo de perdida fetal esta directamente relacionado con el titulo de anticuerpos especialmente IgG aCL. Las pérdidas fetales previas es el predictor más importante de riesgos futuros.



Las mujeres embarazadas con Síndrome Antifosfolípidos tienen un riesgo elevado de insuficiencia placentaria, el cual es manifestado por retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y compromiso fetal. El porcentaje de RCIU es aproximadamente del 30% en mujeres con SAFF. En mujeres con Ig G o Ig M para aCL, pero sin AL, el riesgo de RCIU en recién nacidos es de aproximadamente un 15% (Ref. 3,4).

Se considera que toda mujer en la cual se detecta RCIU o insuficiencia placentaria en el segundo o inicios del tercer trimestre debe ser investigada por SAFF. Los nacimientos preterminos usualmente son secundarios a preeclampsia o insuficiencia placentaria, aproximadamente en el 30% de los pacientes con SAFF.<sup>3</sup>

### **Pruebas de laboratorio para la identificación de anticuerpos Antifosfolípidos:**

Las pruebas laboratoriales usadas para el diagnóstico del SAFF incluyen AL y aCL, las cuales han sido estandarizadas para la práctica diaria, aproximadamente el 70% de pacientes con SAFF tienen ambos anticuerpos.<sup>4</sup>

#### **Anticoagulante Lúpico:**

La detección de AL se basa generalmente en el análisis del panel de coagulación, el cual incluye: Tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de coagulación de kaolín y el tiempo de veneno de víbora Russel. En estas pruebas las enzimas y cofactores de coagulación interactúan con los fosfolípidos formando un patrón que interfiere con los factores de coagulación.

Cuando el plasma de estos pacientes es mezclado con plasma normal, persiste el tiempo de coagulación prolongado, lo cual verifica la presencia de AL.<sup>5</sup> Sin embargo es probable que el anticoagulante Lúpico predisponga a la coagulación por interferencia predominantemente con el rol antitrombotico de los Antifosfolípidos. El AL es reportado como positivo o negativo.<sup>4</sup>

#### **Anticuerpos Anticardiolipina (aCLs):**

Los anticuerpos anticardiolipina son detectados y cuantificados por radio inmuno ensayo (ELISA), estandarizado el método y resultados, los cuales son expresados en unidades

GPL (inmunoglobulina G directa de fosfolípido) y unidades MPL (inmunoglobulina M). La presencia de autoanticuerpos está aceptada si la IgG es mayor de 5 unidades GPL o si la IgM es mayor de 3 MPL. El consenso internacional considera el diagnóstico de SAFF con AL positivo y aCL mayores de 20 Unidades IgG en dos ocasiones separadas por lo menos de 6 a 8 semanas.<sup>5</sup>



Otros anticuerpos antifosfolípidos que se han detectado incluyen anticuerpos ligados a fosfolípidos y otras cardiolipinas como ser: fosfatidil glicerina, fosfatidil letanolamina, fosfatidil inositol, fosfatidil glicerol, fosfatidilcolina y ácido fosfático. Estas pruebas se están investigando pero su utilidad es incierta.<sup>4,5</sup>

### **Criterios Diagnósticos de SAFF:**

Los criterios clínicos y laboratoriales del SAFF fueron revisados por el comité de expertos en 1999 (Ref. 6) los cuales se enumeran a continuación:

#### **Criterios Clínicos:**

1- Trombosis Vascular: Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial o venosa, o de pequeños vasos dentro de tejido u órgano, con excepción de trombosis venosa superficial.

2- Morbilidad en el embarazo:

a) Una ó más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal, más allá de las 10 semanas gestacionales ó

b) Uno ó más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas gestacionales.

c) Tres ó más abortos espontáneos consecutivos de causa inexplicable antes de las 10 semanas gestacionales.

#### **Criterios Laboratorio:**

1- Anticuerpos anticardiolipinas: Anticuerpos Ig G o Ig M en títulos medios o altos, en dos o más ocasiones con 6 semanas de diferencia.

2- Anticoagulante Lúpico: Anticuerpo presente en el plasma en dos ó más ocasiones por lo menos con 6 semanas de diferencia de acuerdo a las normas establecidas.

De 15 a 20 unidades de fosfolípidos dividen el umbral bajo al mediano.<sup>2,6</sup>


## **MANEJO**

### **Cuidados Obstétricos:**

El Manejo de la paciente con SAFF es multidisciplinario, el cual incluye al obstetra, reumatólogo, especialista en medicina materno fetal y si hay antecedente de trombosis previa al hematólogo.

Se recomienda la valoración preconcepcional y la consejería.

Se debe realizar una historia clínica y obstétrica detallada, debiendo ser la paciente informada de los potenciales riesgos maternos y fetales como ser: pérdida fetal, trombosis, preeclampsia, RCIU, abrupcio placentario y parto

	<b>MANUAL DE PROTOCOLOS DE UNIDAD DE PERINATOLOGIA Y TERAPIA FETAL DEL CARIBE PERINATOLOGIA</b>	Página 4 de 8
---	---	---------------

pretermino; en mujeres con Lupus la posibilidad de exacerbación de la enfermedad debe ser discutida.

Se recomienda valoración frecuente y educación acerca de los síntomas y signos de trombosis, preeclampsia o disminución de los movimientos fetales. Una vez diagnosticado el SAFF no se necesitan valoraciones seriadas posteriores.<sup>4,7</sup>

Las mujeres con síndrome antifosfolípido que han tenido episodios previos de trombosis por lo general están en tratamiento con warfarina, la cual es teratogénica entre las 6 y 12 semanas gestacionales, por lo cual se recomienda a las mujeres cambiar a heparina antes de la concepción, o dentro de las dos primeras semanas de falla menstrual.<sup>4,7</sup> En algunos casos especiales como ser el antecedente de trombosis cerebral, es aconsejable continuar el tratamiento con warfarina a pesar del efecto teratogénico.<sup>7,8</sup> Se recomienda la valoración cada 4 semanas hasta las 20 semanas gestacionales, luego cada dos semanas. El principal objetivo del control prenatal después de las 20 semanas es la detección de hipertensión o proteinuria.

Por el riesgo de insuficiencia placentaria el control ultrasonográfico se debe realizar a partir de las 18 semanas gestacionales y posteriormente cada 4-6 semanas. La valoración de la onda de la arteria uterina mediante flujo doppler, se debe iniciar entre las 20 a 24 semanas, la presencia de la muesca en la onda, se relaciona con mayor riesgo de preeclampsia, RCIU, asfixia intraparto con una sensibilidad del 90% y valor predictivo positivo del 60%.(Ref. 1,4)

Cuando no existe muesca en la arteria uterina se recomienda ultrasonido cada 4 semanas para valorar el crecimiento fetal y el índice de líquido amniótico. Se recomienda la valoración del flujo de la arteria umbilical en el embarazo de fetos comprometidos por insuficiencia útero placentaria.<sup>4</sup>

### **Manejo del SAFF:**

El tratamiento ideal para el SAFF durante el embarazo involucra los siguientes objetivos:

- 1- Brindar cuidados maternos y fetales para prevenir las pérdidas de embarazo, la preeclampsia, insuficiencia placentaria y parto pretermino.
- 2- Reducir o eliminar los riesgos maternos de trombosis.

### **TRATAMIENTO:**



No existe un tratamiento ideal a la fecha para el manejo del SAFF, se han utilizado varios medicamentos solos o en combinación para mejorar la tasa de supervivencia fetal y evitar las complicaciones maternas. Las modalidades de tratamiento que se utilizan hoy en día se basan en los dos mecanismos de la enfermedad ya sea inmune o trombótico. Dentro de estos esquemas se incluyen los corticoesteroides, infusión de inmunoglobulinas, aspirina sola y heparina y aspirina.8-10

### **Corticoesteroides:**

En el pasado se utilizaban altas dosis de esteroides (mayor de 60 mg/día) para suprimir los anticuerpos antifosfolípidos, y en algunos estudios se reportó aumento en la supervivencia fetal. Este régimen terapéutico resultó en aumento de la morbilidad materna debido a los efectos secundarios al uso de esteroides que producían en las pacientes diabetes gestacional, hipertensión, sepsis, osteoporosis y síndrome de Cushing. Al realizar estudios aleatorizados de tratamiento donde se comparaba la efectividad de los esteroides vrs la heparina, se observó que los esteroides no ofrecían ventajas, a su vez la morbilidad materna se encontraba elevada en las pacientes manejadas con esteroides. En otros estudios se comparó la efectividad de la prednisona mas aspirina, donde no se demostró mejoría en los resultados prenatales, la combinación de prednisona y aspirina resulta en un significativo incremento de la prematuridad, pero no en la disminución de la muerte fetal.7,8,11

### **Inmunoglobulina IV (IVIG)**

Las inmunoglobulinas han sido utilizadas en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes. En el SAFF se considera que el mecanismo de acción es que disminuyen los niveles de anticuerpos antifosfolípidos por interacción con los receptores de linfocitos B.10,11

En un reciente estudio aleatorizado de 40 pacientes que recibieron inmunoglobulinas, se demostró que eran menos efectivos que heparina en combinación con aspirina.

Además de ser costosos no existe evidencia de su eficacia, por lo cual muchos expertos en la materia no recomiendan su uso en el SAFF.7

Se han utilizado las inmunoglobulinas para reducir los niveles de anticuerpo de antifosfolípidos en dosis que oscila de 300 a 400 mg/kg cada 3 a 4 semanas con muy buenos resultados, pero los estudios no son concluyentes. Por lo descrito y comentado anteriormente no son la primera línea de elección en el manejo del SAFF.6,7



### **Aspirina y Heparina**

La combinación de aspirina y heparina se ha utilizado en varios estudios aleatorizados, donde se ha comprobado su eficacia, se han observado rangos de sobrevida fetal que oscilan entre el 70 al 85% de los casos, a pesar de las recomendaciones del consenso internacional de 1999, donde solamente recomiendan el uso de heparina. Existe evidencia que este esquema de tratamiento puede ser utilizado con la misma seguridad y eficacia que la heparina sola.<sup>8,9</sup>

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) a pesar de que no existe evidencia de estudios aleatorizados con su uso, es la que generalmente se usa por su conveniencia de una sola dosis al día, por su efecto anticoagulante, menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis.<sup>7</sup> Ferguson y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado de 98 pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos en mujeres con pérdida gestacional recurrente (PGR), donde compararon aspirina (ASA) versus ASA y HBPM en dosis única al día hasta el nacimiento, donde se demostró sobrevida del recién nacido en el 72 % de los casos en el grupo de

ASA y del 78 % en el grupo de ASA y HBPM, por lo cual sugieren su uso en este tipo de pacientes.<sup>7</sup>

Branch y colaboradores en el año 2003 realizaron una revisión de la literatura y un consenso de expertos donde se recomendó el régimen de heparina o HBPM en el manejo del SAFF el cual describimos a continuación, recordando siempre que es una sugerencia del comité de expertos

no un estándar de oro, ya que no existe una evidencia científica definitiva que apoyen o reafirmen dicho esquema de manejo.<sup>9</sup>

### **Régimen profiláctico:**

Este régimen se recomienda en mujeres sin historia de evento trombotico. El diagnóstico es realizado por pérdida preembrionica o embrionaria, muerte fetal, parto pretermino,

preeclampsia severa o insuficiencia placentaria.<sup>9</sup>

Heparina Estándar:

1- 7,500 a 10,000 U cada 12 horas en el primer trimestre, luego 10,000 U cada 12 horas en el segundo y tercer trimestre.

2- Heparina de Bajo peso molecular:

1- Enoxaparina 40 mg una vez al día o Deltaparina 5000 U una vez a día.

En el segundo y tercer trimestre Enoxaparina 30 mg cada 12 horas o Deltaparina 5000 U cada 12 horas.

### **El régimen de anticoagulación:**

recomendado en mujeres con historia de trombosis Heparina Estándar:

1- Cada 8 a 12 horas ajustado a mantener el nivel medio de heparina.



Heparina de bajo peso molecular HBPM

1.1-Ajustada al peso:

Enoxaparina 1mg/kg cada 12 horas

Deltaparina 200U/kg cada 12 horas

2- Dosis intermedia:

Enoxaparina 40 mg una dosis al día

Deltaparina 5000 U dosis única hasta 16 semanas gestacionales, luego cada 12 horas.

Es muy importante conocer los efectos adversos del uso de heparina, la cual puede inducir osteoporosis y fractura que se presentan en el 1 a 2 % de los pacientes, por lo anterior el tratamiento debe ser complementado con dosis altas de calcio (1,500 mg día) y vitamina D.6,7,11


Durante el posparto es prioritario la anticoagulación para evitar la trombosis, se prefiere el cambio a warfarina lo más rápidamente posible; se recomienda heparina por 3 a 5 días especialmente en las pacientes en quienes el nacimiento del producto fue por cesárea. La terapia anticoagulante se debe brindar durante 6 semanas después del posparto.7,9

### **CONCLUSIONES**

1. Toda paciente con antecedente de preeclampsia severa y/o RCIU tempranos debe ser investigada por SAFF.
2. Debe pensarse en el diagnóstico de SAFF, en pacientes con pérdidas gestacionales recurrentes ya que estas pérdidas fetales previas son los predictores mas importantes de riesgo en el futuro.
3. El manejo de estas pacientes debe ser multidisciplinario.
4. No existe a la fecha un esquema de manejo con evidencia científica concluyente basado en estudios aleatorizados.

### **REFERENCIAS**

1. Monica Galli, Tiziano Barbui. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. Best Practice and Research Clin. Haematology, 2003;2: 211-225.
2. Branch DW, Scott JR, Kochenouv NK, Hershgold E. Obstetrics complications associated with lupus anticoagulant. N Engl J Med 1985;313:1322-1326.
3. Shehata HA, Nelson-Percy. Connective tissue and skin disorders in pregnancy. Current Obst Gyn 2001; II: 329-335.
4. American College of Obstetricians and Gynecologist. Antiphospholipid syndrome Technical Bulletin 244  
Washington DC: ACOG 1998.

 <p>UNIDAD DE PERINATOLOGIA Y TERAPIA FETAL DEL CARIBE</p>	<p><b>MANUAL DE PROTOCOLOS DE UNIDAD DE PERINATOLOGIA Y TERAPIA FETAL DEL CARIBE PERINATOLOGIA</b></p>	<p>Página 8 de 8</p>
---	--	----------------------

5. Vanatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *European J Obst Gyn And Reprod Biol.* 2001;96:37-50.
6. Wilson WA, Gharavi AE, Koite T *et al.* International consensus on preliminary classification criteria for definitive Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatism* 1999;42:1309-1311.
7. Wisloff F, Crowther M. Evidence-based treatment of the antiphospholipid syndrome. *Trombosis Research* 2004;114: 75- 81.
8. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy - a systematic review of randomized therapeutic trials. *Trombosis Research* 2004;114: 419-426.
9. Branch DW ,Khamshata MA. Antiphospholipid syndrome: Obstetrics Diagnosis, management and controversies. *El Servier* 2003;101:1333-1344.
10. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Practice and Research Clin. Reumatology*, 2004;18:359-379.
11. Sheata Ha, Nelson-Piercy and Kamashta MA. Management of Pregnancy in antiphospholipid syndrome. *Rheumatic Disease Clin North Am* 2001; 27:643-659.