



## CASO 3-2020:

### Síndrome antifosfolípido Obstétrico: Características fisiopatológicas y manejo

Recibido: 06/01/2020

Aceptado: 1/08/2020

<sup>1</sup> Gabriel Calderón Valverde

<sup>2</sup> Mauricio Cordero Alfaro

<sup>1</sup> Médico y Cirujano. Universidad de Costa Rica. gabrielcald@gmail.com

<sup>2</sup> Médico Asistente Especialista en Reumatología. Hospital San Juan de Dios. maucordero@gmail.com

#### Resumen

El síndrome antifosfolípido corresponde a una enfermedad autoinmune sistémica mediada por diversos grupos de anticuerpos dirigidos hacia las proteínas de unión a fosfolípidos; dicho síndrome se particulariza por manifestaciones tromboticas y obstétricas diversas. El manejo obstétrico de la enfermedad se basa en tratamiento farmacológico preventivo, sin embargo, un grupo importante de pacientes presenta manifestaciones refractarias a las medidas farmacológicas empleadas. El caso actual data de una paciente de 24 años con diagnóstico reciente de síndrome antifosfolípido, quien, a pesar del tratamiento pleno con aspirina, heparina a dosis terapéutica e hidroxyclorequina desarrolla una preeclampsia severa que requiere la posterior interrupción de su embarazo mediante cesárea de emergencia.

#### Palabras claves

Síndrome antifosfolípido; anticardiolipina; anti beta 2 glicoproteína; anticoagulante lúpico; preeclampsia; aborto; pérdida gestacional recurrente; aspirina; ácido acetyl salicílico; heparina, IVIG; plasmáferesis

#### Abstract

The antiphospholipid syndrome is a systemic autoimmune disease, orchestrated by multiple autoantibodies directed against phospholipid binding proteins. The disease has diverse clinical manifestations, in which thrombotic events and obstetric complications stand out. Current pharmacological treatment of obstetric antiphospholipid syndrome is oriented towards preventive methods, nonetheless, a considerable number of patients develop clinical manifestations despite optimal pharmacological measures. The current case report deals about a 24-year-old patient with a recent diagnosis of antiphospholipid syndrome who, despite treatment with low dose aspirin, heparin at full therapeutic dose and hydroxychloroquine, eventually develops severe preeclampsia and pregnancy interruption through an emergency c-section.

#### Key words

Antiphospholipid syndrome; anticardiolipin; anti beta 2 glycoprotein; lupus anticoagulant; preeclampsia; miscarriage; recurrent gestational loss; aspirin; acetyl salicylic acid; heparin; IVIG; plasmapheresis

## Caso clínico

Una paciente de 24 años, conocida sana, es referida a la consulta externa de Medicina Interna para una valoración preoperatoria previo a un procedimiento estético debido a alteraciones en sus pruebas de coagulación.

En la anamnesis, la paciente es conocida sana, sin historia previa de hemorragias; no existen antecedentes heredofamiliares de coagulopatías y su único antecedente quirúrgico detallaba de un procedimiento ortopédico sin complicaciones hemorrágicas.

En sus antecedentes gineco-obstétricos destacaban 2 únicas gestas que culminaron en abortos, el primero con una gesta mayor a las 10 semanas y el segundo, un aborto temprano, asociado a un embarazo anembrionico.

Entre sus estudios de laboratorio presentaba una hemoglobina en 14.2 g/dL, hematocrito en 40%, leucocitos en 4,900 cels/mm<sup>3</sup> con un diferencial dentro de los límites normales y plaquetas en 179 mil / mm<sup>3</sup>.

Sus pruebas de coagulación mostraban un tiempo de protrombina en 12,9 segundos, un INR en 1.09 y un tiempo de tromboplastina activada alterado, con un tiempo de 116.2 segundos.

Los reactantes de fase aguda de la paciente, así como el complemento se encontraban dentro de los rangos normales; con una VES en 16 mm/hora, PCR en 0.13 mg/dL y C3 en 122 mg/dL y C4 en 10 mg/dL.

Los resultados de los anticuerpos anticardiolipinas IgM se encontraban elevados en 20 U/mL, así como su contraparte IgG en 179 U/m. Por otro lado, los anticuerpos anti-Beta 2- glicoproteína también positizaron con un resultado de 14.2 U/mL.

Finalmente, se realizaron estudios de anticoagulante lúpico, en donde se obtuvo un resultado alterado en la prueba con veneno de víbora de Russel (DVVRT) con una relación de 1.8.

La paciente se mantuvo en control médico, y se repitieron las serologías aproximadamente 6 meses después, con persistencia de positividad de estas; presentando Anticuerpos anticardiolipinas IgG en 261 IU/mL, confirmando el diagnóstico del Síndrome Antifosfolípido.

Poco tiempo después del diagnóstico, la paciente

consulta de nuevo debido a un nuevo embarazo. Ante su diagnóstico, y los antecedentes de morbilidad obstétrica, la paciente inicia tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM), hidroxicloroquina y ácido acetil salicílico (AAS) a dosis bajas. La paciente cursó sin complicaciones durante el embarazo, manteniéndose en control en la consulta externa de alto riesgo obstétrico.

A pesar del tratamiento y el control estricto, a las 33 semanas y 2 días de embarazo, la paciente fue referida al servicio de emergencias del Hospital San Juan de Dios y luego hospitalizada debido a la sospecha de una preeclampsia debido a la persistencia de cifras tensionales elevadas.

Durante su hospitalización, se realizan laboratorios control, proteinuria de 24 horas y una relación entre el factor soluble de Tirocín Kinasa 1 similar al fms y el factor de crecimiento placentario (sFIT1/PIGF).

Ante los resultados de proteinuria en 1248 mg en 24 horas, una relación sFIT1/PIGF en 208 y 97 mil plaquetas, se realiza el diagnóstico de una preeclampsia con criterios de severidad, por lo que la paciente es llevada a una cesárea de emergencia para la interrupción de su embarazo, obteniendo un recién nacido vivo masculino de 2060 gramos, con un APGAR 8 al minuto y 8 a los 5 minutos.

## Discusión y análisis del caso

El síndrome antifosfolípido (SAF), también conocido como Síndrome de Hughes, corresponde a una enfermedad autoinmune sistémica asociada a una diversa gama de manifestaciones vasculares y obstétricas, orquestadas por mecanismos trombóticos e inflamatorios relacionados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Dicho síndrome puede manifestarse de forma solitaria o en conjunto con otras enfermedades autoinmunes, en particular el Lupus Eritematoso Sistémico (1).

Las manifestaciones clásicas del SAF corresponden a eventos vasculares encabezados por trombosis venosa profunda de miembros inferiores, tromboembolia pulmonar, eventos isquémicos cerebrales y un grupo heterogéneo de manifestaciones obstétricas (2).

**Tabla 1:** Resumen de los Criterios de Clasificación del SAF obstétrico

<b>Criterios de Clasificación del SAF obstétrico (2)</b>
≥1 muerte fetal de un feto de ≥10 semanas de gestación morfológicamente normal, documentada por medio de ultrasonografía o por examen directo, o
≥1 nacimiento prematuro de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación debido a preeclampsia o eclampsia o insuficiencia placentaria severa, o
≥3 abortos espontáneos inexplicables antes de 10 semanas de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas u hormonales de la madre y anomalías cromosómicas tanto maternas como paternas

Por otro lado, existen diversas manifestaciones, menos comunes: Trombocitopenia, Anemia Hemolítica microangiopática, Nefropatía, Engrosamiento valvular cardíaco, el livedo reticular, la disfunción cognitiva, coreas, mielitis transversa y la migraña (3).

Los anticuerpos antifosfolípidos corresponden a un grupo de inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA dirigidos hacia proteínas de unión a fosfolípidos; los de mayor interés clínico corresponden a los anticuerpos anticardiolipina, anti β2-glicoproteína I y el Anticoagulante lúpico (4).

La presencia de estos anticuerpos no es exclusiva de los pacientes con el SAF, sino que hasta un 1-5% de individuos sanos sin antecedentes trombóticos pueden manifestar positividad (5).

Los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran positivos en alrededor del 15% de las mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes, siendo una de las principales etiologías adquiridas asociadas a las pérdidas gestacionales recurrentes. El principal antígeno feto-placentario relacionado con la morbilidad obstétrica corresponde a la β2-glicoproteína I, en específico aquellos anticuerpos dirigidos hacia el primer dominio de la molécula<sup>(6)</sup>. No obstante, el estudio prospectivo multicéntrico PROMISSE ha demostrado que el principal marcador serológico predictor de un resultado obstétrico adverso corresponde al Anticoagulante Lúpico (7).

La fisiopatología de dichos anticuerpos en la morbilidad obstétrica es tema de debate, sin embargo, mecanismos

sobre el trofoblasto asociados a trombosis, inflamación, apoptosis y disfunción en la inmunomodulación, así como el daño a las células endometriales, se han propuesto como parte de la patogénesis en la enfermedad (6).

Estudios histopatológicos placentarios han demostrado mayores datos de trombosis e infarto en las placentas de pacientes con SAF que en controles normales, dichos hallazgos, en conjunto con inflamación placentaria, mediada principalmente por la activación del complemento, sugieren formar parte del proceso fisiopatológico de la enfermedad. Por otro lado, se ha demostrado que los anticuerpos antifosfolípidos, mediante el receptor tipo Toll 4 (TLR-4), generan activación patológica de líneas celulares trofoblásticas – en particular la HTR-8 – generando inflamación descontrolada y apoptosis celular (6).

Similarmente, los anticuerpos anti β2-glicoproteína I han sido vinculados con disminución de interleucina 6, la expresión de STAT-3, integrinas y secreción de la gonadotropina coriónica humana por parte de las células trofoblásticas, lo que se vincula con una placentación defectuosa al disminuir la migración, invasión y diferenciación celular placentaria<sup>(6)</sup>.

El estado protrombótico del SAF puede llevar a vasculopatía sobre las arterias espiraladas uterinas. Dicho proceso vasculopático disminuye el flujo sanguíneo materno hacia el espacio intervelloso, generando insuficiencia uteroplacentaria, lo que, a largo plazo, puede llevar a restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), oligoamnios, distrés fetal, parto pretérmino o muerte fetal (8).

Ante estas manifestaciones, en la Tabla 2, se puede realizar una extrapolación de riesgo según el perfil de anticuerpos expresado por las pacientes. La presencia del anticoagulante lúpico se ha descrito como el mayor predictor para trombosis y pérdida gestacional, y la triple-positividad – considerada como la presencia simultánea de anticuerpos anticardiolipinas, anti β2-glicoproteína I y el anticoagulante lúpico – se asocia con el mayor riesgo de manifestaciones trombóticas durante el embarazo, preeclampsia, morbilidad obstétrica asociada a SAF, RCIU y parto pretérmino (5).

**Tabla 2:** Resumen de los mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípido durante el embarazo (6).

Mecanismos Patogénicos durante el embarazo
<p>Muerte Placentaria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosis</li> <li>• Inflamación por activación del complemento</li> <li>• Activación del TLR 4</li> <li>• Placentación defectuosa: Migración – invasión y diferenciación placentaria</li> </ul>
<p>Daño endometrial</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibición de la angiogénesis</li> <li>• Disminución en la secreción del VEGF</li> <li>• Inhibición de la activación del NFκB</li> <li>• Vasculopatía</li> </ul>

**Tabla 3:** Perfiles serológicos de riesgo obstétrico (1).

Perfiles serológicos y su riesgo obstétrico asociado	
Riesgo Alto	<p>Anticoagulante lúpico positivo</p> <p>Doble positividad: Anticoagulante lúpico + Ac anticardiolipinas o anti beta 2 glicoproteína en títulos elevados</p> <p>Triple positividad: Anticoagulante lúpico + Ac anticardiolipinas y anti beta 2 glicoproteína en títulos elevados.</p>
Riesgo Moderado	<p>Anticuerpos anti Anticardiolipinas IgG o IgM en títulos elevados (&gt; 40 unidades)</p> <p>Niveles de anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I IgG o IgM sobre el percentilo 99.</p>
Riesgo Bajo	<p>Anticuerpos anticardiolipinas o anti beta 2 glicoproteínas aislados a títulos bajos – moderados.</p>

La terapéutica del SAF durante el embarazo es motivo de discusión. La probabilidad de alcanzar un embarazo exitoso al término ronda el 30% en aquellas pacientes sin tratamiento, se aproxima al 50% en pacientes tratadas únicamente con AAS a bajas dosis y del 70% en aquellas con terapia dual HBPM + AAS (6).

El éxito de estas terapias no se basa únicamente en sus

efectos antitrombóticos, sino que los efectos del AAS en la disminución de moléculas asociadas al desarrollo de la preeclampsia, como lo son el Tromboxano A2 y Prostaglandina I2, además de la sobrerregulación de la producción de Interleucina 3; asimismo, la HBPM tiene propiedades antiinflamatorias – principalmente sobre la cascada del complemento – y características antiapoptóticas (6).

El manejo del SAF obstétrico incluye recomendaciones basadas en el perfil de anticuerpos de las pacientes, así como sus antecedentes clínicos, con el propósito de aumentar las probabilidades de alcanzar un embarazo a término con la menor cantidad de complicaciones.

En aquellas pacientes sin historia de trombosis o complicaciones obstétricas, pero con un perfil de anticuerpos antifosfolípidos de alto riesgo – persistencia de positividad del anticoagulante lúpico o pacientes triple positivas – se recomienda utilizar tratamiento con AAS a dosis bajas desde el inicio del embarazo (8).

En la Tabla 4, la base del tratamiento corresponde a AAS a dosis bajas y HBPM en dosis profilácticas, en casos severos refractarios, existen distintos abordajes recomendados. Las principales estrategias involucran el aumento de la dosis de HBPM a dosis de anticoagulación plena o agregar hidroxicloroquina

**Tabla 4:** Resumen acerca de las recomendaciones en el manejo del SAF obstétrico (1,5).

Recomendaciones en el Manejo del SAF obstétrico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En portadoras asintomáticas de anticuerpos antifosfolípidos con un perfil serológico de alto riesgo, se recomienda profilaxis con AAS a dosis bajas desde el inicio del embarazo.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En pacientes con diagnóstico de SAF obstétrico sin antecedentes tromboticos, se recomienda el tratamiento dual con AAS a dosis bajas y HBPM en dosis profilácticas. En estas pacientes la HBPM debe continuarse por al menos 6 semanas post parto.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En pacientes con diagnóstico de SAF obstétrico y complicaciones recurrentes a pesar del tratamiento con AAS a dosis bajas y HBPM en dosis profilácticas, se recomienda un aumento de la dosis de HBPM a dosis de anticoagulación plena o agregar hidroxicloroquina o prednisolona a dosis bajas. El uso de inmunoglobulinas puede considerarse en casos muy específicos.</li> </ul>

o prednisolona a dosis bajas. No obstante, ante este panorama, la evidencia alrededor de dichas terapéuticas es escasa (1,5).

Por otro lado, el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) se considera uno de los tratamientos para casos de difícil control. Sin embargo, diversos estudios han fallado en demostrar su superioridad en comparación a la terapia farmacológica convencional, pues sus resultados son comparables en cuanto a tasa de abortos, parto pretérmino y RCIU. A pesar de ello, la probabilidad de desarrollar preeclampsia fue menor en los pacientes con IVIG en comparación a AAS + HBPM. Por tanto, en casos muy seleccionados, la aplicación de IVIG puede ser considerada según el criterio médico (9).

Estudios controlados con pequeños números de pacientes también han explorado la efectividad de la pravastatina y la plasmaféresis en conjunto con prednisona en dosis bajas o con IVIG para la reducción de complicaciones obstétricas. Diversos estudios han revelado una importante reducción en las complicaciones perinatales y una tasa de partos exitosos considerables, sin embargo, debido a su tamaño y diseño, los resultados de dichos estudios aún se encuentran bajo observación (10-12).

En todas las pacientes, la monitorización del crecimiento fetal y sobre el estado de la circulación uteroplacentaria es imperativa. La disminución en la velocidad de flujo arterial uterino, diagnosticado mediante flujometría doppler, corresponde a un marcador indirecto para el desarrollo de insuficiencia placentaria y preeclampsia. En pacientes con diagnóstico de SAF, un doppler de arteria uterina con resultados normales entre las semanas 20-24 tiene un alto valor predictivo negativo para resultados obstétricos negativos. En aquellas pacientes con resultados anormales, se debe monitorizar con regularidad el crecimiento fetal, el volumen de líquido amniótico y el flujo telediastólico de arteria umbilical con el fin de diagnosticar de forma temprana insuficiencia placentaria y la RCIU (13).

### Conclusiones

El síndrome antifosfolípido corresponde a una enfermedad autoinmune con manifestaciones clínicas heterogéneas. La morbilidad obstétrica, una de sus

principales características, implica mecanismos inmunológicos y trombóticos abigarrados aun no completamente dilucidados.

El tratamiento del síndrome antifosfolípido obstétrico se basa en el propósito de alcanzar un embarazo de término sin complicaciones; hoy en día, la base de la terapéutica se basa en el manejo farmacológico mediante Ácido acetil salicílico a bajas dosis en conjunto con Heparina de Bajo Peso Molecular.

A pesar de los tratamientos actuales, existen subgrupos de pacientes con refractariedad terapéutica y para los cuales, por el momento, no existe suficiente evidencia sobre como orientar el manejo, por consiguiente, exponiendo la necesidad de más estudios clínicos alrededor de aquellos tratamientos alterativos que han mostrado resultados prometedores.

### Referencias

1. Tektonidou M, Andreoli L, Limper M *et al.* EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296-1304.
2. Noureldine M, Nour-Eldine W, Khamashta M, Uthman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(5):860-866,
3. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378:2010-2021.
4. Bijlsma J, Hachulla E, da Silva J *et al.* *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 3rd ed. London: European League Against Rheumatism; 2018.
5. Antovic A, Sennström M, Bremme K, Svenungsson E. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus Sci Med* 2018;5(1):e000197.
6. Marchetti T, Cohen M, de Moerloose P. Obstetrical Antiphospholipid Syndrome: From the Pathogenesis to the Clinical and Therapeutic Implications. *Clin Dev Immunol*; 2013:1-9.

7. Yelnik C, Laskin C, Porter T *et al.* Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med* 2016;3(1):e000131.
8. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch M, Pérez-Fernández O *et al.* Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2012;11(4):288-295.
9. Tektonidou M, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward M. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open* 2019;5(1):e000924.
10. Dobrowolski C, Erkan D. Treatment of antiphospholipid syndrome beyond anticoagulation. *Clin Immunol* 2019;206:53-62.
11. El-Haieg D, Zanati M, El-Foual F. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99(3):236-241.
12. Ruffatti A, Favaro M, Hoxha A *et al.* Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol* 2016;115:14-19.
13. Schreiber K, Hunt B. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res* 2019;181:S41-S46.