

Síndrome antifosfolípido obstétrico. Presentación de un caso

Obstetric antiphospholipid syndrome. Presentation of a case

Dr. Amado Antonio García Odio¹, Lic. Daimeris Álvarez Bolívar²

¹ *Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Ginecología y Obstetricia. Master en Ciencias en Medicina Tradicional y Natural. Licenciado en Derecho. Profesor Auxiliar de la Facultad de Ciencias Médicas Isla de la Juventud*

² *Licenciada en Fisioterapia y Rehabilitación Integral. Facultad de Ciencias Médicas Isla de la Juventud*

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido, es una enfermedad autoinmune con complicaciones obstétricas, en conjunto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Se presenta el caso de una paciente que luego de cuatro pérdidas gestacionales recurrentes tempranas consecutivas se le diagnostica síndrome antifosfolípido, ingresando desde las 12 semanas de embarazo en sala de cuidados especiales perinatales hasta el parto por cesárea urgente con edad gestacional 36.2 semanas y diagnóstico operatorio: presentación pelviana, nulípara, añosa, feto valioso, riesgo de hipertensión gestacional, estado fetal intranquilizante, diabetes mellitus pre-gestacional con mal control metabólico por el polihidramnio, síndrome antifosfolípido con pérdida fetal recurrente, amenaza parto pretérmino con cerclaje cervical, alto riesgo de enfermedad tromboémbolica. Peso del bebé 3628 gramos. Apgar 9-9. Evolución del puerperio satisfactoria. Constituye el primer reporte de caso de síndrome antifosfolípido obstétrico de la Isla de la Juventud, al cumplir los criterios clínicos y de laboratorio.

Palabras clave: mujeres embarazadas, síndrome Antifosfolípido, embarazo, anticuerpos, fosfolípidos

SUMMARY

The antiphospholipid syndrome, is an autoimmune disease with obstetric complications, together with the presence of antiphospholipid antibodies. We present the case of a patient who, after four consecutive recurrent gestational losses, was diagnosed with antiphospholipid syndrome, entering the special perinatal care ward from 12 weeks of pregnancy until urgent caesarean delivery with a gestational age of 36.2 weeks and an operative diagnosis: pelvic presentation, Pre-gestational diabetes mellitus with poor metabolic control by polyhydramnios, antiphospholipid syndrome with recurrent fetal loss, threat of preterm delivery with cerclage cerclage, high risk of thromboembolic disease, pre-gestational diabetes mellitus, poor risk of gestational hypertension. Baby weight 3628 grams. Apgar 9-9. Evolution of the puerperium satisfactory. Conclusions: it is the first case report of obstetrical antiphospholipid syndrome in the Isle of Youth, in compliance with clinical and laboratory criteria.

Keywords: pregnant women, Antiphospholipid syndrome, pregnancy, antibodies, phospholipids

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune, que se manifiesta con la aparición de tromboembolismos arteriales o venosos y/o pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia moderada y la presencia en el suero de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF). Este síndrome o enfermedad fue descrito por primera vez en 1983 por Graham Huges.^{1, 2}

Los criterios clasificatorios del SAF fueron establecidos por primera vez en 1998, en la Conferencia Internacional de AAF celebrada en Sapporo, Japón. Posteriormente, en 2005 por consenso de expertos, se efectuó una revisión de esos criterios durante la Conferencia Internacional de Sydney, Australia; y allí se establecieron los criterios clínicos y de laboratorio.^{1, 2}

En el año 2013 en Río de Janeiro, Brasil; se llevó a cabo un nuevo consenso y se propuso separar como dos entidades distintas el SAF trombótico y el asociado a morbilidad obstétrica (síndrome antifosfolípido obstétrico: SAF-O), proponiendo

criterios clínicos nuevos en relación con el SAF-O, como la pérdida de gestaciones recurrentes temprana (embrionica y preembrionica), muerte fetal temprana, infección asociada a insuficiencia placentaria, infertilidad y modificaciones en los criterios de laboratorio.^{2, 3}

El objetivo del trabajo responde al interés actual por el SAF-O debido a su impacto en la morbi-mortalidad materno-fetal. A su vez, constituye el primer reporte de SAF-O en la Isla de la Juventud, diagnosticado luego de cuatro abortos espontáneos consecutivos y cumplir los criterios clínicos y de laboratorio.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Historia de la paciente: Femenina de 39 años, blanca, procedencia urbana

Historia obstétrica:

- embarazos: 10
- partos: 0
- abortos: 5 provocados y 4 espontáneos

Antecedente patológico personal: SAF, Diabetes Mellitus

Historia del SAF-O: en el Hospital Ginecológico-Obstétrico “Ramón González Coro” en Ciudad Habana, se hace el diagnóstico del SAF-O luego de 4 abortos espontáneos consecutivos. También se detecta Diabetes mellitus orientándose control dietético, Metformina y niveles séricos disminuidos de Progesterona que se corrigen pero requirió tratamiento con Medroxiprogesterona, un ciclo de tratamiento por tres meses de duración: 1 tableta 5 mg/diaria por 20 días descansando 10 días.

Historia del embarazo:

- peso inicial 51 Kg.
- talla 1,55 cm.
- índice masa corporal inicial peso adecuado
- peso finalizado embarazo 79 Kg.
- seguimiento embarazo por fecha de última menstruación
- captación de embarazo: 11 semanas de gestación

- ingreso hospitalario electivo y definitivo hasta el parto desde las 12 semanas en sala de cuidados especiales perinatales, con períodos cortos de pase para visitar su casa. Evaluación de alto riesgo obstétrico por: nulípara, añosa, feto valioso, Diabetes mellitus pregestacional, riesgo de aborto, riesgo de anemia, alto riesgo de enfermedad tromboembólica, riesgo de hipertensión gestacional, síndrome Antifosfolípido, pérdida fetal recurrente, cerclaje cervical practicado a las 14 semanas. En el primer trimestre confirmado el embarazo se comienza tratamiento con progesterona 250 mg vía intramuscular hasta las 36 semanas embarazo, aspirina dosis oral 125 mg hasta las 34 semanas, fraxiparina (nadroheparina) 0,3ml subcutáneo diario hasta los 42 días del puerperio y se mantiene con la Metformina (tratamiento de base), que se sustituye comenzando el segundo trimestre de embarazo a las 14 semanas de embarazo por la insulina simple U-100 en desayuno/almuerzo/comida e insulina lenta 10 p.m. Evaluación semanal por especialista endocrinología y visita de su médico de familia.

Datos del parto: en sala de cuidados especiales perinatales, comienza en horas de la mañana con dolor bajo vientre, contracciones dolorosas y frecuentes, dinámica uterina 2 contracciones/10 minutos de buena intensidad y duración, presencia de edema en región maleolar bilateral desde hace dos semanas con exámenes complementarios de estudio hipertensivo normales, se realiza cardiotocografía simple informando posible significado patológico: por la pérdida de la variabilidad y reactividad de la frecuencia cardíaca fetal \pm 30 minutos y una frecuencia cardíaca fetal basal entre 136-140 latidos/minutos y disminución de los movimientos corporales fetales en perfil biofísico, motivando cesárea urgente con edad gestacional 36.2 semanas y diagnóstico operatorio de presentación pelviana, nulípara, añosa, feto valioso, riesgo de hipertensión gestacional con una ganancia total de peso corporal al final del embarazo de 28 Kg., estado fetal intraquilizante, diabetes mellitus pre-gestacional con mal control metabólico por el polihidramnio, SAF con pérdida fetal recurrente, amenaza parto pretérmino con cerclaje cervical, alto riesgo de enfermedad tromboembólica. Hallazgo intra-operatorio: inserción

velamentosa del cordón umbilical y segmento uterino muy fino. Tiempo quirúrgico: 35 minutos. Peso del bebé 3628 gramos, sexo masculino, apgar 9-9

Anestesia: método neuroaxial intratecal (espinal), posición sentada, agente epinefrina 0,5 mg, lidocaina 5% 75 mg, nivel D-10, vía media, técnica adrenérgica + hiperbárica.

Evolución satisfactoria durante el trans-operatorio y el puerperio. Finaliza tratamiento de Fraxiparina (Nadroheparina) 0.3 ml subcutáneo a los 42 días del puerperio.

DISCUSIÓN

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos asociados con morbilidad obstétrica: como pérdida gestacional recurrente, muerte fetal, parto pretérmino asociado a insuficiencia placentaria, enfermedad hipertensiva del embarazo y/o restricción del crecimiento intrauterino.

4-6

La literatura plantea que un 15 % de las abortadoras recurrentes presentan AAF. Se vincula mayormente con aquellos abortos tardíos o muertes fetales del segundo trimestre, aunque muchos autores recomiendan su evaluación aun en abortos del primer trimestre. Su diagnóstico es significativo ya que la tasa de nacidos vivos en pacientes sin intervención farmacológica puede ser no mayor al 10 %.^{7, 8} En la gestante del presente reporte de caso el diagnóstico y tratamiento oportuno del SAF facilitó que lograra un bebé vivo, ya que se desconocía que era portadora de un SAF.

Se observan pérdidas fetales recurrentes en el segundo y tercer trimestre de embarazo, en la preeclampsia (tiene una prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos del 15.8%), retardo del crecimiento intrauterino (CIUR) asociados a los defectos sobre la circulación uteroplacentaria, corea gravidarum, apgar bajo, síndrome post-parto dado por: picos febriles, dolor torácico de tipo pleurítico, disnea, derrame pleural, infiltrados pulmonares en parches, miocardiopatía y arritmias ventriculares, cuadro que se presenta característicamente entre el segundo y décimo día post parto.^{9, 10}

Los procesos fisiopatológicos del SAF relacionados con la morbilidad obstétrica no se han comprendido del todo y están en controversia, involucrándose múltiples eventos inmunológicos, entre ellos los inflamatorios, la activación del complemento, el desbalance de los factores angiogénicos y, en alguna proporción de los casos, se ha demostrado trombosis e infarto.^{3, 5} El inicio del tratamiento tiene repercusión en la mejora de los resultados perinatales en estas pacientes,⁵⁻⁷ demostrado en la paciente del presente reporte de caso.

Los mecanismos por el cual los AAF producen aborto o muerte fetal serian:

1. Involucran una inhibición de la función y diferenciación trofoblástica lo cual degenera en trombosis vascular uteroplacentaria.
2. En investigaciones se ha determinado que la $\beta 2$ glicoproteína i, es el cofactor que requieren tanto el anticoagulante lúpico (LAC) como el anticuerpos anticardiolipinas (aCL) para ejercer su efecto deletéreo sobre la función trofoblástica, con una sensibilidad del 98%.
3. Presencia del cofactor $\beta 2$ glicoproteína i, que se une a los fosfolípidos aniónicos inhibiendo la vía intrínseca de la coagulación, la agregación plaquetaria y la actividad protrombinasa de las plaquetas. La $\beta 2$ glicoproteína i, tiene un rol en los SAF por enfermedad autoinmune ya que este cofactor está ausente en las formas primarias de la enfermedad.
4. La muerte fetal en el SAF está precedida por retraso del crecimiento intrauterino, oligohidramnios y anomalías de la frecuencia fetal que indica hipoxia, por insuficiencia útero placentaria, originada en la vasculopatía que afecta las ramas terminales de las arterias uterinas (espirales) que nutren el espacio intervelloso de la placenta.
5. Histopatológicamente, en la placenta de pacientes con SAF encontramos inmadurez placentaria, la vasculopatía de las arterias espirales suelen restringir el riego sanguíneo materno al espacio intervelloso, lo que interfiere en el intercambio de gases y el aporte de nutrientes al feto, que se manifiesta clínicamente como insuficiencia útero placentaria.^{6, 8-10}

El diagnóstico definitivo del SAF-O exige al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio. La presencia de AAF se debe verificar en ≥ 2 ocasiones con un intervalo de al menos 12 semanas. El tratamiento actual continúa siendo empírico, pero los investigadores coinciden en que el primer paso terapéutico es el antiagregante plaquetario sólo en pequeñas dosis de aspirina si no hay trombosis, la inmunosupresión con: prednisona, azatioprina o gammaglobulina intravenosa, sólo se utiliza en casos de enfermedad sistémica de base y no por el SAF, se añade anticoagulantes: Heparina, si existe antecedente de enfermedad trombotica y las Inmunoglobulinas se utilizan si lo anterior falla. El tratamiento debe comenzar lo más precozmente posible, incluso antes de la gestación. A pesar de la terapéutica hay alta incidencia de complicaciones (retardo del crecimiento intrauterino, rotura prematura de membranas ovulares, desprendimiento de placenta normo inserta).^{9, 10}

El tratamiento del SAF-O debe incluir a un equipo multidisciplinario de especialistas: obstetras, inmunólogos, hematólogos e internistas maternos fetales, que tengan experiencia en el manejo del síndrome. El éxito del tratamiento se basa no solo en la intervención medicamentosa, sino también en el estricto control y seguimiento durante todo el embarazo e inclusive en el período preconcepcional y post-concepcional.^{5, 6}

Sin embargo, la controversia gira en torno al manejo del grupo de pacientes con SAF-O más que sobre el diagnóstico, el pilar del tratamiento de este grupo de pacientes es la heparina de bajo peso molecular (HBPM) + aspirina (ASA), (que contribuye a limitar los eventos vasculares, tromboticos, inflamatorios, la activación del complemento, la cascada de la coagulación), que potencialmente mejora el pronóstico para el binomio, disminuyendo los resultados perinatales adversos;^{7, 8} sin embargo, no existe en la actualidad evidencia que demuestre que el manejo estandarizado tenga un efecto benéfico significativo, al no contar con ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados, por lo que la recomendación en el tratamiento deberá basarse en la opinión de expertos, y discutirlo con la paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy RA, dos Santos FC, de Jesús GR, de Jesús NR. Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy: Diagnostic Concepts. *Frontiers in Immunology* [revista en la Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 10];6: 205.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4423468/>

2. Rodríguez Pérez L, Castillo González D, Cabrera Payne Y, Tejeda González M. Síndrome antifosfolípido en mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo: diagnóstico de laboratorio. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en la Internet]. 2015 Dic [citado 07 Dic 2016];31(4). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000400002&lng=es

3. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, Sisó-Almirall A, Bosch X, Buss D, et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: Analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* [revista en la Internet]. 2015 Aug [cited 2016 Dec 19]; 14(8): 670-679. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997215000701>

4. Reyes-Llerena G, Guibert-Toledano M, Álvarez-Villanueva R, Núñez-Hernández N, Vasallo-Prieto R. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en Obstetricia en una serie de casos en Cuba. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [revista en la Internet]. 2016 [citado 15 Dic 2016]; 42(3): 344-53. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2016000300009&lng=es.

5. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* [revista en la Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Dec 20];11(10): 586-96. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26122952>

6. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical

Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev* [revista en la Internet]. 2015 May [cited 2016 Dec 20];14(5):401-14. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25641203>

7. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* [revista en Internet]. 2015 May [cited 2016 Dec 12];14(5): 446-71. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25620498>

8. Rikarni R, Dharma R, Tambunan TL, Isbagyo H, E Dewi BE, Acang N, et al. Prothrombotic Effect of Anti-beta-2 Glycoprotein-1 Antibodies on the Expression of Tissue Factor, Thrombomodulin, and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Endothelial Cells. *Acta Medica Indonesiana* [revista en la Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 19]; 47(1). Disponible en: <http://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/6>

9. Fickentscher C, Magorivska I, Janko C, Biermann M, Bilyy R, Nalli C, et al. The Pathogenicity of Anti- β 2GP1-IgG Autoantibodies Depends on Fc Glycosylation. *Journal of Immunology Research* [revista en la Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 12]; 2015. Disponible en:

<https://www.hindawi.com/journals/jir/2015/638129/>

10. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MT, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev* [revista en la Internet]. 2015 May [cited 2016 Dec 12]; 14(5): 387-395. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997214003103?via%3Dihub>

b