

SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

DR. RODRIGO SÁEZA.

DR. ANDRÉS PONS G.

CENTRO ESPECIALIZADO DE VIGILANCIA MATERNO-FETAL.

UNIDAD DE MEDICINA MATERNO FETAL.

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.

CLÍNICA LAS CONDES.

DR. EDUARDO WAINSTEIN G.

DEPARTAMENTO REUMATOLOGÍA, CLÍNICA LAS CONDES.

CENTRO DE ESTUDIOS TROMBOSIS Y HEMOSTASIA, CLÍNICA LAS CONDES.

DR. ALFREDO M. GERMAIN A.

CENTRO ESPECIALIZADO DE VIGILANCIA MATERNO-FETAL.

UNIDAD DE MEDICINA MATERNO FETAL.

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.

CLÍNICA LAS CONDES.

CENTRO DE ESTUDIOS TROMBOSIS Y HEMOSTASIA, CLÍNICA LAS CONDES.

RESUMEN

La intención de esta publicación ha sido revisar una patología emergente y de impacto reproductivo como es el síndrome antifosfolípidos. Especialmente nuestro enfoque es hacia su relación con patología obstétrica y su enfrentamiento en el embarazo. Además se revisan sus nuevos criterios diagnósticos y las nuevas estrategias para su estudio y tratamiento los que han logrado modificar en forma considerable el pronóstico y consecuencias de la enfermedad durante la gestación y el puerperio.

SUMMARY

Our aim is to review the state of the art on antiphospholipid syndrome, a medical condition of emerging importance in the reproductive field. We focused on the new classification criteria and the diagnostic and clinical management strategies in order to improve the pregnancy outcome.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1906 Wassermann fue el primero en describir la presencia de anticuerpos anticoagulantes en pacientes con serología positiva para sífilis.

En la década del 50 se descubre, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), la presencia de un inhibidor adquirido que bloqueaba, in vitro, las reacciones de coagulación dependientes de fosfolípidos. Muchos de esos pacientes tenían además una falsa serología para sífilis. Estos inhibidores de la coagulación pasaron a llamarse anticoagulantes lúpicos (ACL). Bowie en 1963 reportó la asociación de ACL y trombosis. Una década después, Lechner describió la asociación de falsa serología positiva crónica para sífilis, ACL, trombosis y trombocitopenia, en pacientes con LES. La evidencia de los años siguientes fue demostrando que la mayoría de estos pacientes no tenían LES ni ninguna otra enfermedad autoinmune conocida, lo cual llevó a postular que se estaba frente a un nuevo síndrome de autoinmunidad adquirida. Dos reumatólogos ingleses, Nigel Harris y Graham Hughes, fueron los primeros en formalizar el concepto de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF). En 1980 ellos desarrollaron un inmunoensayo específico para identificar anticuerpos anticardiolipinas (aCL). A mediados de los 80, el SAAF ya era considerado una entidad clínica definida, que podía existir por sí solo (SAAF primario) o asociado a otras patologías autoinmunes (SAAF secundario) (1,2). En 1990 varios grupos de investigadores descubrieron que los anticuerpos aCL en la mayoría de los pacientes con SAAF, no se unían directamente a cardiolipina sino a una proteína plasmática que se unía a fosfolípidos,

ARTÍCULO RECIBIDO: 03-09-07

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 25-09-07

la β 2-glicoproteína I (β 2GP-I) (3,4). Actualmente se sabe que el ACL requiere un cofactor plasmático para actuar, que puede ser protrombina o β 2-glicoproteína I (7).

INTRODUCCIÓN

El SAAF es una trombofilia adquirida autoinmune, en la cual aparecen autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos aniónicos o proteínas que se unen a fosfolípidos. Se asocia a morbilidad y mortalidad dentro y fuera del embarazo. La forma de presentación más frecuente es la trombosis, que puede afectar, prácticamente, cualquier territorio arterial o venoso. La trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores es la manifestación más común, afectando hasta al 50% de los pacientes dentro de un plazo de seis años. La mitad de esos pacientes experimentan un tromboembolismo pulmonar (5,6). Respecto a las trombosis arteriales, el sitio más típicamente involucrado es el sistema nervioso central con accidentes vasculares (AVE) o ataques isquémicos transitorios (TIA) (8). Recientemente se ha publicado una forma de presentación que consiste en múltiples trombosis agudas de capilares, arteriolas y vénulas, dando un cuadro clínico similar a otras patologías microangiopáticas como el púrpura trombótico trombocitopénico o el síndrome hemolítico urémico (10). Esta microangiopatía puede también producirse en forma silente y paulatina hasta generar una falla terminal en cualquier órgano (p. ej. Demencia multiinfarto). Se ha descrito la asociación de SAAF con manifestaciones cardíacas (endocarditis) y disfunciones cognitivas (11).

Las manifestaciones gestacionales principales son las muertes fetales por sobre las 10 semanas, en el 40% de los casos. Se sabe que hasta en el 10 a 20% de los abortos recurrentes embrionarios (< 10 semanas) se pueden detectar anticuerpos antifosfolípidos. Se ha descrito en pacientes con SAAF mayor prevalencia de preeclampsia, parto prematuro y muerte fetal in útero (FMIU) (12).

FISIOPATOLOGÍA DEL SAAF

Se sabe que corresponde a un desorden inmune-inflamatorio que genera trombosis. Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) suelen aparecer en relación a enfermedades inflamatorias crónicas (por ej. LES) y también en algunas infecciones agudas y crónicas. Se postula que en dichas situaciones el incremento de la apoptosis celular y/o el daño de microorganismos, generan mayor exposición de fosfolípidos negativos. En dichos puntos se unen β 2GP-I, quedando presentables a linfocitos T que generan los anticuerpos correspondientes. La unión de anticuerpos a dímeros de β 2GP-I incrementa 100 veces su afinidad por los fosfolípidos.

Los AAF se unen a fosfolípidos con carga negativa, como cardiolipina o fosfatidilserina. También se pueden ligar a proteínas que se adhieren a fosfolípidos aniónicos, como protrombina, proteína C o S y annexina V. Actualmente se sabe cómo estos AAF con actividad pro-coagulante in vivo tienen actividad anticoagulante in vitro. Los anticuerpos unidos

a una superficie aniónica o su proteína, impiden el ensamblaje de la Protrombinasa (complejo formado por los factores de coagulación Xa, Va y protrombina), con lo cual no se genera trombina y se prolongan los tiempos de coagulación (13).

Se han descrito múltiples mecanismos para explicar la génesis de trombosis en pacientes con SAAF, y se considera que el origen de un episodio agudo generalmente es multifactorial. Los AAF son patogénicos per sé y no simples marcadores de un problema subyacente. Tendrían efectos procoagulantes como provocar resistencia a la proteína C, inhibición de fibrinólisis, activación plaquetaria, exposición de factor tisular, entre otros (14). En los últimos años han cobrado mayor importancia sus efectos inmunológicos y proinflamatorios como activación de monocitos (expresión de factor tisular), expresión de citocinas (factor de necrosis tumoral), activación endotelial (expresión de P-selectinas, activación de receptores toll-like) y del complemento (aumenta C3a, C5a, C5b-complejo de ataque a membranas), ya que estos son capaces de explicar mecanismos tanto de la génesis de trombosis como de las pérdidas gestacionales (15,16). La destrucción de annexina V, especie de coraza que cubre al trofoblasto y esconde a los fosfolípidos subyacentes, es otro mecanismo interesante propuesto para explicar los abortos precoces recurrentes (17). Lo más interesante es que la heparina, especialmente las de bajo peso molecular (HBPM), serían capaces de contrarrestar muchos de estos efectos proinflamatorios e inmunológicos (21,22).

DIAGNÓSTICO

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) es muy variable, dependiendo de la población en estudio. La presencia de anticoagulante lúpico (ACL) está presente entre un 1 a 5% en la población sana y 0.3% de las embarazadas. Los anticuerpos anti cardiolipina (aCL) están presentes en un 2.2-9.1% de la población sana, la mayoría de ella con títulos bajos y transitorios. Al evaluar pacientes con LES y pacientes con aborto recurrente la frecuencia de positividad aumenta a un 30% y 20% respectivamente.

Por la gran heterogeneidad de las formas de presentación ha sido necesario establecer criterios definidos de diagnóstico. El primer intento de clasificación fue publicado por Harris en 1987, los criterios actuales son los del Consenso Internacional de Sydney del 2006, que describimos a continuación (18).

El SAAF está presente cuando concurren, al menos, un criterio clínico y uno de laboratorio. No se debe clasificar como SAAF cuando entre los criterios clínicos y los de laboratorio median menos de 12 semanas o más de cinco años.

El consenso establece que debe ser consignada la **presencia de factores de riesgo de trombosis**, cuando estas ocurran. Se debe estratificar a los pacientes con SAAF en dos subgrupos: a) con y b) sin factores de riesgo. Se consideran como factores de riesgo adi-

cionales: edad (> 55 años en hombres y > 65 años en mujeres) y la presencia de cualquiera de los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular (HTA, Diabetes Mellitus, LDL elevado, HDL disminuído, tabaquismo, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, IMC \geq 30 kg/m², microalbuminuria, velocidad de filtración glomerular < 60 ml/min), trombofilias hereditarias, uso de anticonceptivos orales, síndrome nefrótico, neoplasia, inmovilización y cirugía.

CRITERIOS CLÍNICOS

1) Trombosis vascular: Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, que ocurren dentro de cualquier tejido u órgano. Las trombosis deben ser confirmadas por criterios objetivos validados (Imágenes o Doppler o Estudio histopatológico). Para confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared del vaso. Se excluyen las trombosis venosas superficiales.

2) Morbilidad del embarazo:

2a. Uno o más muertes inexplicadas de un feto \geq 10 semanas morfológicamente normal, documentado por ultrasonografía o por examen directo del feto, o

2b. Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente sano \leq 34 semanas, secundario a preeclampsia severa o eclampsia, o a manifestaciones de insuficiencia placentaria, o

2c. \geq 3 abortos espontáneos inexplicados consecutivos < 10 semanas de gestación, después de haberse descartado: Anomalías anatómicas, hormonales maternas y causas cromosómicas paternas y maternas.

Al estudiar a pacientes que presentan más de un tipo de morbilidad del embarazo, se encarece la estratificación según los grupos 2.a, 2.b o 2.c.

Se consideran manifestaciones de insuficiencia placentaria:

- i) Test de evaluación de la unidad feto-placentaria alterado (por ej. RBNE no reactivo), sugerente de hipoxemia fetal.
- ii) Velocimetría doppler anormal sugerente de hipoxemia fetal (por ej. ausencia de flujo diastólico final en arteria umbilical).
- iii) Oligohidroamnios (ILA < 5 cm).
- iv) Peso nacimiento menor al percentil 10 para la edad gestacional.

CRITERIOS DE LABORATORIO

1) Anticoagulante lúpico (ACL) Es el que mejor se correlaciona con trombosis y patologías del embarazo. Para considerarlo positivo debe estar presente en plasma, en dos o más ocasiones separadas, al menos, por **12 semanas**, detectado según los criterios de la Interna-

tional Society on Trombosis and Hemostasis, siguiendo los siguientes pasos:

a) Prolongación de coagulación dependiente de fosfolípidos demostrado en un test de screening; p.ej tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA), tiempo de coagulación de kaolín (KCT), tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (dTVVR), tiempo de protrombina diluido (dTP), tiempo de Textarin. Cada uno de estos tests detecta distintas sub-poblaciones de AAF, por lo cual no son intercambiables sino que complementarios. Ninguno es 100% sensible por sí solo, por lo tanto se debe usar más de un test para excluir su presencia (p ej TTPA + dTVVR).

b) La presencia de un inhibidor ("anticoagulante lúpico") se determina por la falla en la corrección de la prolongación del tiempo de coagulación del test de screening, al mezclar el plasma de la paciente con plasma normal pobre en plaquetas (generalmente la mezcla es 1:1). El 15% de los casos presentan corrección inmediata del tiempo de coagulación tras la mezcla. En el 85% restante la corrección puede ser tiempo dependiente.

c) Acortamiento o corrección de la prolongación del tiempo de coagulación del test de screening al adicionar un exceso de fosfolípidos. Esto permite documentar la dependencia de los fosfolípidos en la actividad anticoagulante.

d) Se debe realizar un test confirmatorio basado en el test de screening que salió anormal (p ej dTVVR modificado: dTVVR en mezcla 1:1), se evalúa luego con diferentes concentraciones de fosfolípidos.

Se deben excluir otras coagulopatías; p. ej inhibidor de factor VIII o heparina, cuando sea apropiado. Los test deben utilizar neutralizantes de heparina y/o medir el tiempo de trombina. Si la paciente está con tratamiento anticoagulante oral y el INR es < 3.5 se debe postponer el examen o diluir la muestra con plasma normal en razón 1:2. Si el INR es > 3.5 el examen es impracticable.

No existen definiciones claras de cuando definir un test como positivo, los diferentes laboratorios generalmente usan distintos instrumentos y puntos de corte. El ideal es que cada laboratorio determine sus propios puntos de corte. Por ahora se debe considerar como positiva cualquier muestra fuera de los rangos normales. Se están desarrollando nuevos métodos para lograr una estandarización definitiva.

2) Anticuerpos anticardiolipinas (aCL): Anticuerpos de isotipos IgG y/o IgM en suero o plasma, presentes en títulos medios o altos (>40 GPL o MPL o > al percentil 99 para cada laboratorio), en dos o más ocasiones, separadas al menos por **12 semanas**, por ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) de fase sólida.

3) Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I (anti - β 2GPI). Se consi-

deran factores de riesgo independientes de trombosis y complicaciones gestacionales. Corresponden a anticuerpos de isotipos IgG y/o IgM en suero o plasma, presentes en títulos > al percentil 99, en dos o más ocasiones, separadas al menos por **12 semanas**, medidas por ELISA. La variación interlaboratorio es menor que respecto a los otros anticuerpos. Es probable que en el futuro la medición de estos anticuerpos reemplace a la medición de aCL, ya que aparentemente, son más específicos de SAAF.

Se debe clasificar a los pacientes SAAF en alguna de las siguientes **categorías:**

I.- Más de un criterio de laboratorio presente (cualquier combinación)

Ila.- Sólo ACL positivo

Ilb.- Sólo aCL positivo

IIlc.- Sólo anti-β2GPI positivo

En conclusión el SAAF definitivo requiere para su diagnóstico de, al menos, 1 criterio clínico (trombosis u obstétrico) y 1 de laboratorio (confirmado en 12 semanas).

Cabe comentar algunos puntos al respecto de este nuevo consenso. La experiencia clínica ha demostrado que el criterio "muerte fetal" (2.a) es el más específico, mientras que el más sensible es el de "aborto precoz recurrente" (2.c). Como este último es un diagnóstico de exclusión, se desconoce su especificidad. El criterio de "preeclampsia/insuficiencia placentaria" para hacerlo más específico requiere interrupción antes de las 34 semanas. Sin embargo, se deja en claro que no existe un criterio universal para el diagnóstico de insuficiencia placentaria, así como que el momento de interrupción queda a criterio del médico tratante y que no existen alteraciones histopatológicas placentarias específicas, características tanto de SAAF como de insuficiencia placentaria. Nos parece necesario enfatizar la enorme importancia que tiene el estudio histopatológico de la placenta y/o los tejidos ovulares en casos de pérdida reproductiva, ya que puede demostrar la presencia y extensión de los fenómenos trombóticos causales.

Respecto a los criterios de laboratorio se clarifica que falta una estandarización universal respecto de los niveles de anticuerpos. El umbral para distinguir entre títulos medios o altos, respecto de los bajos, no ha sido estandarizado y puede depender de la población en estudio. Muchos laboratorios usan 40 unidades internacionales de fosfolípidos. Otros lo definen como 2 a 2.5 veces el título promedio o como el percentil 99 de títulos de aCL o anti-β2GPI dentro de una población normal. **Mientras no exista un consenso internacional, cualquiera de estas definiciones parece razonable.**

En la nueva clasificación se cambia el intervalo de confirmación a 12 semanas, en vez de las 6 semanas del Consenso de Sapporo y se agregan los anticuerpos anti-β2-glicoproteína I. Hasta un cuarto de los casos presentan variaciones en los niveles de AAF. Estos criterios temporales surgen de la opinión de expertos, que afirman la necesidad

de evaluarlos con estudios adecuados.

Este consenso introduce la sub-clasificación según las categorías de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) encontrados, dado que la conjunción de más de un AAF se asocia a una enfermedad de curso más severo, con un aumento significativo del riesgo de trombosis. El antecedente de enfermedad tromboembólica (Subgrupo I) y/o triple positividad puede generar un riesgo entre 30 a 60 veces superior a presentar complicaciones gestacionales y/o trombosis. Estos casos incluso podrían necesitar terapias más agresivas. Hay autores que consideran a este subgrupo I como muy heterogéneo y entonces han propuesto subclasificarlo según triple positividad (alto riesgo), doble positividad con ACL (alto riesgo) y doble positividad sin ACL (riesgo moderado a bajo).

El comité de expertos recomienda abolir el término SAAF secundario (principalmente asociado a lupus eritematoso sistémico: LES), ya que no hay diferencias en el comportamiento clínico entre primario y secundario. No hay claridad si LES y SAAF son dos patologías que coinciden en un individuo o si son elementos de un mismo proceso. Sólo se debe documentar la coexistencia o no de LES.

No se establecieron criterios acerca de SAAF catastrófico.

Existen algunas manifestaciones asociadas a SAAF, pero que no son incluidas dentro de los criterios revisados de Sydney. Estas son: valvulopatía cardíaca, lívido reticularis, trombocitopenia, nefropatía, manifestaciones neurológicas, aCL IgA, anti-β2GPI IgA, anticuerpos antifosfolípidos dirigidos contra fosfolípidos distintos de cardiolipina (fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina), o contra proteínas que se unen a fosfolípidos (protrombina, complejo protrombina/fosfatidilserina, anexina V, proteína C y proteína S). Muchas de estas entidades son frecuentes en pacientes con SAAF, pero no específicas de éste. No existe claridad tampoco sobre como calificar los casos de AAF positivos no asociados a criterios clínicos definitivos o cuando la clínica es positiva pero sólo hay presencia de anticuerpos que no son propiamente criterios de SAAF. Se ha propuesto definir estos casos como "SAAF probable", "manifestaciones asociadas a SAAF" o "manifestaciones no-criterios de SAAF". Algunos autores han propuesto considerar estos casos como un **pre-SAAF**, ya que muchos de estos pacientes progresarán hacia el cuadro clínico definitivo (Tabla 1).

MANEJO CLÍNICO DEL SAAF

Debe ser realizado por un equipo multidisciplinario que incluya ginecólogo-obstetra especialista en medicina materno-fetal, hematólogo, anestesista y neonatólogo. En lo posible deben ser derivadas a nivel terciario de atención. Los controles obstétricos deben ser frecuentes, se debe monitorizar el desarrollo de la placentación utilizando Doppler de arterias uterinas, para posteriormente controlar el crecimiento y bienestar fetal a partir de la segunda mitad del embarazo. La vigilancia fetal debe intensificarse a partir de las 34 semanas. La interrupción se plantea a partir de las 37 semanas. Según el caso pudiera ser, en

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN DEL SAAF:
CONSENSO INTERNACIONAL DE SYDNEY 2006**

<p>CRITERIOS CLÍNICOS</p> <p>1. No reproductivos: ≥ 1 trombosis arterial y/o venosa</p> <p>2. Reproductivos: a) ≥ 1 muerte fetal ≥ 10 semanas b) ≥ 1 parto < 34 semanas por preeclampsia severa c) ≥ 3 abortos inexplicados < 10 semanas</p>
<p>CRITERIOS DE LABORATORIO (confirmado en al menos 12 semanas)</p> <p>1. Anticoagulante lúpico (prolongación de 2 test dependientes de fosfolípidos)</p> <p>2. Anticardiolipinas (> 40 GPL/MPL o $>$ Percentil 99)</p> <p>3. Anti-$\beta 2$ Glicoproteína I ($>$ Percentil 99)</p>
<p>CATEGORÍAS DE SAAF</p> <p>Pre-SAAF SAAF propiamente tal</p> <p>I. Clínica + ≥ 2 exámenes de laboratorio alterados</p> <p>II. a.- Clínica + ACL b.- Clínica + aCL c.- Clínica + $\beta 2$GPI</p>

SAAF = Síndrome anticuerpos antifosfolípidos; ACL= Anticuerpo anticoagulante lúpico; aCL= Anticuerpo anticardiolipina; $\beta 2$ GPI = Anticuerpo anti $\beta 2$ glicoproteína I.

ocasiones, necesario inducir maduración pulmonar.

Existe una serie de problemas aún no resueltos acerca de este síndrome, siendo el principal el que aún estamos lejos de comprender bien su fisiopatología. Se desconoce la importancia de encontrar AAF en pacientes sin antecedentes de trombosis o mala historia obstétrica. Existen pocos estudios bien diseñados que evalúan los riesgos de trombosis o de patologías obstétricas y cuál debiera ser su tratamiento. Si no sabemos precisamente los riesgos a los que se enfrenta cada paciente, es difícil evaluar los beneficios de la terapia anticoagulante. Para efectos de manejo es prudente separar los siguientes tipos de pacientes:

- a) Pacientes sin antecedentes de trombosis o mala historia obstétrica (MHO), sólo anticuerpos presentes.
- b) Pacientes con SAAF propiamente tal.

Pacientes sin antecedentes de trombosis o mala historia obstétrica

Aquí hay dos subgrupos:

- *Pacientes asintomáticas:*

Estudios en personas sanas donantes de sangre han demostrado la presencia de ACL en 8%, aCL IgG en 6.5% y aCL IgM en 9.4%, se desconoce los porcentajes de anti- $\beta 2$ GPI. Estos individuos deben ser reevaluados puesto que los AAF persisten en menos del 5%.

El riesgo relativo de trombosis para los portadores sanos de ACL oscila entre 3.6 a 11. No se ha demostrado mayor riesgo de trombosis venosa en personas sanas con aCL. En ambos casos se les sugiere que eviten los factores de riesgo adicionales de trombosis tales como anticonceptivos hormonales o reemplazo hormonal. En el embarazo puede considerarse la administración de aspirina (AAS) 100 mg/día. Recientemente han sido publicados los datos del estudio APLASA en el cual pacientes con presencia de anticuerpos positivos persistentes pero sin criterios clínicos de SAAF fueron randomizados a recibir placebo o aspirina (81 mg/d) por un período de 2.5 años. No se observó diferencias significativas en la frecuencia de eventos trombóticos entre ambos grupos de pacientes (27).

- *Pacientes con enfermedad autoinmune subyacente:*

El riesgo de trombosis en estos casos está definitivamente aumentado, por lo cual se les recomienda que eviten otros factores de riesgo y que ante situaciones pro-trombóticas tales como cirugía, reposo prolongado en cama y embarazo, reciban tromboprofilaxis con HBPM. La hidroxi-

TABLA 2. DOSIS DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)

DOSIS	PROFILAXIS	TERAPEÚTICAS
ENOXAPARINA - peso < 50 kgs - peso normal - peso > 90 kgs	20 mg / día 40 mg / día 40 mg c/12 hrs	1 mg/kg c/12 hrs
DALTEPARINA - peso < 50 kgs - peso normal - peso > 90 kgs	2500 UI / día 5000 UI / día 5000 UI c/12 hrs	100 UI/kg c/12 hrs

cloroquina está en evaluación como método de prevención. En aquellas con alto riesgo cardiovascular podrían recibir AAS 100 mg/día.

Pacientes con SAAF

La mayoría de los expertos recomiendan anticoagulación de por vida en individuos con SAAF y antecedentes de trombosis. Se sugiere que usen tratamiento anticoagulante oral (TACO), manteniendo un INR de 2 a 3.

Si la paciente con SAAF se embaraza, debe recibir niveles de anticoagulación terapéutica (Tabla 2), ya que tienen un riesgo de recurrencia mayor que cualquier trombofilia (30 a 70% versus 14%). El ideal es suspender los anticoagulantes orales e iniciar la Heparina no Fraccionada (HNF)/Heparina de bajo peso molecular (HBPM) preconcepcionalmente o muy precoz (menor a seis semanas), al diagnosticarse el embarazo. Se pueden reiniciar los anticoagulantes orales a las 12-14 semanas.

El uso de corticoides ha demostrado que pueden aumentar la morbilidad materna sin mejorar el resultado perinatal. Deben ser reservados para los casos de SAAF en que hay trombocitopenia severa asociada, o coexiste con un LES activo (24).

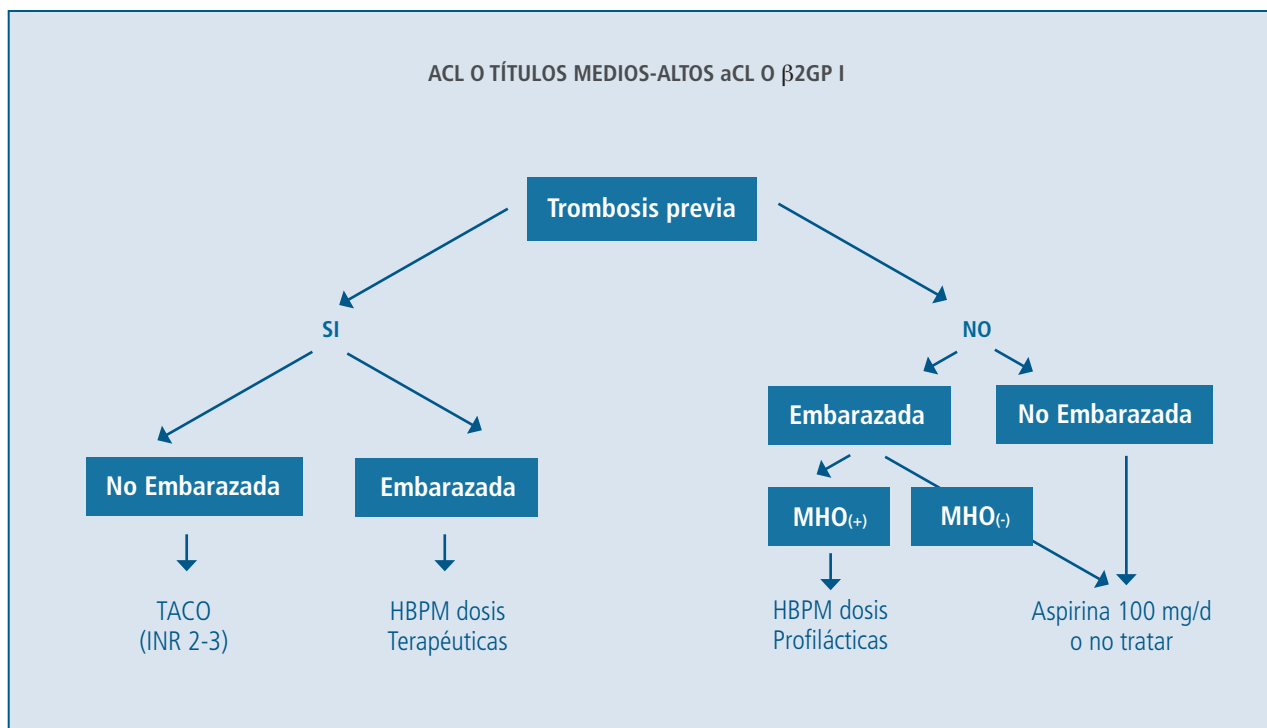
La aspirina como agente único no ha demostrado mejores resultados

perinatales (mayores tasas de recién nacidos vivos), lo que sí ha ocurrido cuando se le asocia Heparina no Fraccionada (HNF)/Heparina de bajo peso molecular (HBPM). La HBPM se considera una opción tan eficaz como la heparina no fraccionada, pero más segura al tener menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis asociada. Requiere menos monitorización de laboratorio y ajustes de dosis durante el embarazo. Existe un consenso de que las pacientes con criterios obstétricos de SAAF, sin antecedentes de trombosis, deben iniciar aspirina en dosis bajas preconcepcional y agregar HNF (5000-10000 U cada 12 hrs SC) o HBPM en dosis profilácticas (Enoxaparina 1 mg/kg cada 12 hrs o 40-80 mg/día; Dalteparina 5000 U SC cada 12 hrs), cuando se ha documentado la presencia de un embarazo intrauterino viable. Este manejo ha demostrado una posibilidad 3.4 veces más alta de tener un recién nacido vivo, respecto al uso de AAS solo. RR 3.37; IC 95% (1.4-8.1) (22,23,25,26) (Tabla 3).

CONCLUSIONES

En los últimos años un creciente evidencia indica al Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF) como un factor de riesgo reproductivo importante. La actualización de sus criterios diagnósticos y la evidencia acumulada en la experiencia clínica de esta condición han permitido reducir en forma importante el impacto reproductivo así como esta-

TABLA 3. ALGORITMO DE MANEJO DE PACIENTES CON SAAF



ACL= Anticuerpo anticoagulante lúpico; aCL= Anticuerpo anticardiolipina; β2GP-I = Anticuerpo anti B2 glicoproteína I; MHO= Mala historia obstétrica; TACO= Tratamiento anticoagulante oral; HBPM= Heparina de bajo peso molecular. Modificado de Clin Obstet Gynecol 2006;49:861-874.

blecer protocolos para el manejo no reproductivo de esta enfermedad. Especial atención a un subgrupo emergente de pacientes con el denominado pre-SAAF, estadio previo al diagnóstico establecido en el cual el desafío está centrado en reducir el riesgo de presentación de problemas clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Consensus statement on preliminary classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome. Wilson et al. *Arthritis and Rheumatism* 1999;42:1309-1311.
2. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standarization and quantitation of results. Loizou et al. *Clin Exp Immunol* 1985;62:738-745.
3. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. Brandt et al. *Trombosis and Haemostasis* 1995;74:1185-1190.
4. Pathogenic antibodies in women with obstetric features of antiphospholipid syndrome who have negative results for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. Silver et al. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:628-33.
5. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. Greaves. *Lancet* 1999;17:1348-1353.
6. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. Greaves et al. *Br J Haematology* 2000;109:704-715.
7. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circulation research* 2002;90:29-45.
8. Medical progress: the antiphospholipid syndrome Levine et al *New Eng J Medicine* 2002;346:752-763.
9. The antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. Farquharson et al. *Obstet Gynecol* 2002;100:408-413.
10. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. Branch et al. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1333-1344.
11. Antiphospholipid antibodies: update on detection, pathophysiology and treatment. De Groot et al. *Curr Opin Hematol* 2004;11:165-169.
12. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. Carp. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:129-135.
13. 2001: a prospective, seasonal odyssey into antiphospholipid protein antibodies. Levine et al *Stroke* 2001; 32(8):1699-1700.
14. Anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I antibodies in pre-eclampsia. Lee et al. *Obstet Gynecol* 2003; 102:294-300.
15. β 2-glycoprotein I, the playmaker of the antiphospholipid syndrome. De Laat et al. *Clinical Immunology* 2004;112:161-168.
16. The place of β 2-glycoprotein I in the assessment of antiphospholipid syndrome. Myers et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:1-2.
17. Anti- β 2-glycoprotein I, antithrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Galli et al *Blood* 2003;102: 2717-2723.
18. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). Miyakis S, Lockshin MD, et al. *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
19. Revision of the Sapporo criteria for the antiphospholipid syndrome-Coming to grips with evidence and Thomas Bayes? Lackner KJ, Peetz D, et al. *Thromb Haemost* 2006;95:917-919.
20. Classification of patients with antiphospholipid syndrome into risk categories: An evolving process. Pengo V. *Thromb Haemost* 2006;96:855-856.
21. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. Ruffatti A., Tonello M., Del Ross T., et al. *Thromb Haemost* 2006;96:337-341.
22. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. Branch DW, Eller AG. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:861-874.
23. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy-a systematic review of randomized therapeutic trials. Lassere M, Empson M. *Thromb Research* 2004;114:419-426.
24. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. *N Engl J Med* 1997;337:148-153.
25. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Empson M, Lassere M, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002859.
26. Management of antiphospholipid antibody syndrome. A systematic review. Lim W, Crowther MA, et al. *JAMA* 2006;295:1050-1057.
27. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, Unalp-Arida A, Vilela V, Yazici Y, Lockshin MD. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2382-91.