

Síndrome antifosfolípidos en el embarazo

Reporte de un caso

Prieto-Macías Jorge*, Quiroz-Franco Linda Michelle**, Franco-Gutiérrez Diana Laura**, López-Amaro Berenice Itzel**, Anaya-Durán Eduardo**, Cabrera-Morales Marco Antonio**, García-Flores Juan José**, González-Moreno José Fernando**, Herrera-Pedroza Diana Laura, Prieto-Gutiérrez Mauricio Armando**

Resumen

El síndrome antifosfolípidos (SAFF) es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por trombosis vascular, trombocitopenia y complicaciones en el embarazo; así como títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos. La prevalencia es de 2% a 12% en la población general, 40% a 50% en pacientes con lupus y 25% asociado a pre-eclampsia. Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 23 años de edad, sin antecedentes de interés. Primigesta, sin complicaciones en el embarazo, a la semana 40 de gestación se le detectan cifras tensionales de 180/100 mmHg, se interrumpe el embarazo por cesárea; se egresa estable sin complicaciones. Cinco días después reingresa por crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas (eclampsia) y hemiplejía de miembro superior derecho. Una TAC mostró isquemia temporo-parietal izquierda, egresa al séptimo día. Diez días más tarde reingresa a urgencias por disnea, palpitaciones y tos. Una angiografía pulmonar mostró trombos en ambas ramas pulmonares; fue tratada con trombolítico (Alteplasa). Por laboratorio se reportó: AbACL IgM de 31.6; se dio de alta a los 10 días con anticoagulante, ácido acetilsalicílico (AAS) y anticonvulsivos. Conclusiones: en pacientes jóvenes con embarazo complicado por preeclampsia, eclampsia y trombosis vascular, debe descartarse un proceso de trombofilia, como en el caso presentado en que la integración de resultados complementa el diagnóstico de SAFF primario. Es importante el seguimiento clínico de esta paciente, ya que se ha reportado que de 30% a 40% del SAFF vira a ser secundario y la causa más frecuente es el lupus eritematoso sistémico. **LUXMÉDICA AÑO 10, NÚMERO 30, MAYO-AGOSTO 2015, PP 49-55**

Abstract

Antiphospholipid syndrome is a systemic autoimmune disease, characterized by vascular thrombosis, thrombocytopenia and pregnancy complications; as well as elevated antiphospholipid antibodies. The prevalence is 2 to 12% in the general population, 40 to 50% in patients with lupus, and 25% associated with preeclampsia. We present a clinical case of a female patient of 23 years old, no history of interest. First pregnancy without complications, at week 40 of pregnancy was detected blood pressure of 180/100 mmHg, the pregnancy was interrupted by caesarean section; came out of hospital stable and without complications. Five days later entering to hospital for seizures generalized tonic clonic (eclampsy) and hemiplegia of right upper limb. A tomography showed ischemia left temporoparietal, leaves de hospital at seventh day. Ten days later returns to emergency for shortness of breath, palpitations and cough. A lung angiography showed thrombosis in both pulmonary branches. The patient was treated with thrombolytic (alteplase). Laboratory studies reported: AbACL 31.6 IgM; leaves the hospital 10 days later with anticoagulant, AAS and antiepileptic. Conclusions: In young patients with complicated pregnancy by preeclampsia, eclampsy, and vascular thrombosis, thrombophilia process must be ruled out as in the case in which the integration of results complemented the diagnosis of primary antiphospholipid syndrome. The follow-up of this patient is important since it has been reported that 30 to 40% of the antiphospholipid syndrome becomes to secondary and the most frequent cause is systemic lupus erythematosus. **LUXMÉDICA AÑO 10, NÚMERO 30, MAYO-AGOSTO 2015, PP 49-55**

Palabras clave: SAFF, pre-eclampsia, trombofilia.

Key words: Antiphospholipid syndrome, pre-eclampsy, thrombophilia

* Médico Internista Cardiólogo, Maestro en Ciencias de la Educación, Jefe de la Unidad Médico Didáctica y Profesor Investigador del Departamento de Medicina del Centro de Ciencia de la Salud de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. Adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General de Zona 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Aguascalientes, Ags.

** Estudiantes del noveno semestre de la licenciatura de Medicina del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Fecha de recibido: 2 junio 2015
Fecha de aceptación: 7 julio 2015

Correspondencia: Dr. Jorge Prieto Macías, Unidad Médico Didáctica, edificio 101, planta alta. Avenida Universidad número 940. Código Postal 20131, Aguascalientes, Ags, México. Teléfono +01(449)9108441. Correo electrónico dr_prieto@yahoo.com

Introducción

El síndrome antifosfolípidos (SAFF) es considerado una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por trombosis arterial o venosa, abortos o muertes fetales de repetición, trombocitopenia; así como títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticardiolipina, y anti- β_2 glicoproteína.^{1,2} El SAFF puede ser un trastorno primario o coexiste con otras enfermedades autoinmunes, siendo el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) la más frecuente.^{3,4,5}

La incidencia es mayor en mujeres que en varones en proporción de 5:2, la prevalencia de la enfermedad depende de la población en estudio, de 2% a 12% en la población general, 40% a 50% en pacientes con lupus eritematoso sistémico, 10% a 20% en pacientes con trombosis; de 10% a 40% en mujeres con pérdida gestacional recurrente, 25% en mujeres con pre-eclampsia y se considera que el 2% de la población obstétrica tiene SAFF.^{2,3,6}

El SAFF constituye un estado de hipercoagulabilidad, y los criterios clásicos revisados en Sydney 2006, incluyen la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, complicaciones trombóticas en dos o más territorios vasculares, así como abortos espontáneos.⁷ Otras manifestaciones frecuentes incluyen livedo reticularis, trombocitopenia, enfermedad valvular cardíaca, migraña, anemia hemolítica, amaurosis fugaz, enfermedad vascular cerebral o nefropatía con insuficiencia renal, hipertensión y proteinuria.^{3,6,8}

Criterios de Harris (1987)

Trombosis vascular	Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos confirmados de forma objetiva que ocurren en cualquier tejido u órgano.
Complicaciones en el embarazo	Pérdida fetal; una o más muertes inexplicables de un feto (>10 semanas) de gestación. Nacimientos prematuros antes de las 34 semanas debido a pre-eclampsia, eclampsia o insuficiencia plaquetaria grave. Tres o más abortos espontáneos (>10 semanas) una vez excluidas causas cromosómicas paternas o maternas o anomalías anatómicas u hormonales maternas.
Criterios de laboratorio	
Anticuerpos anticardiolipina	AB IgG o IgM presentes en niveles moderados o elevados en sangre en dos o más ocasiones, separados al menos por 6 semanas.
Anticoagulante lúpico	Anticuerpos anticoagulante lúpico detectados en sangre en 2 o más ocasiones separados por al menos 6 semanas de acuerdo a las guías de la International Society on Thrombosis and Hemostasis.

Tabla 1. A. Harris. *Br J Rheumatol* 1987

Criterios Clínicos de Alarcón Segovia (1992)

Criterios Mayores	Pérdidas fetales recurrentes, trombosis venosas o arteriales, úlceras de miembro inferior, livedo reticularis, anemia hemolítica, trombocitopenia y altos niveles de anticoagulante lúpico positivo.
Criterios menores	Migraña. Corea.
Diagnóstico definitivo	2 o más síntomas con alto título de anticuerpos antifosfolípidos.
Diagnóstico probable	<ul style="list-style-type: none"> • Una manifestación clínica y altos niveles de anticuerpos antifosfolípidos. • Dos o más manifestaciones clínicas con bajos títulos de anticuerpos antifosfolípidos.
Diagnóstico dudoso	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos antifosfolípidos altos. • Un síntoma clínico más títulos bajos de anticuerpos antifosfolípidos.

Tabla 2. Alarcon Segovia. *Sem Arthritis Rheum* 1992

Manifestaciones obstétricas del síndrome antifosfolípidos

El anticuerpo anti β_2 -glicoproteína se ha reconocido como el principal antígeno del SAFF; afecta al trofoblasto mediante la unión directa a la superficie de las células trofoblásticas y posterior activación de vías de señalización; con mecanismos trombóticos, inflamatorios, apoptosis y alteraciones de moléculas inmunomoduladoras. Así como alteraciones de las células endometriales mediadas por anticuerpos.^{3,9,10}

En un estudio europeo de cohorte de 1000 pacientes con SAFF, 82% fueron mujeres, se describieron las alteraciones obstétricas durante 5 años (1999-2004); 17% tuvo pérdida fetal, retraso en el crecimiento fetal 26% y parto prematuro en el 48%. El 14% tuvo preeclampsia.¹¹

Ruffati et al. mostraron que títulos más altos de anticuerpos antifosfolípidos o tres criterios positivos para SAFF se asocian a complicaciones para la madre y para el producto.¹⁰

Riesgo para la madre

Una manifestación específica del SAFF es la preeclampsia, definida por: TA \geq 140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación.^{2,4}

La complicación más frecuente por el SAFF es secundaria a eventos trombóticos recurrentes. La tasa anual de trombosis venosa profunda se estima en (1.46%), la tasa de tromboembolia pulmonar (TEP) en (0.43%), y la de accidentes cerebrovasculares (ataque isquémico transitorio o infarto) estimada en 0.32%.^{4,9,12}

Más del 20% de estos casos de SAFF en el embarazo puede presentarse con síntomas menores como trombocitopenia o livedo reticularis; por disminución del flujo sanguíneo en las vénulas dérmicas por microtrombosis o inflamación de la pared de los vasos.^{6,12,13}

En menos del 1% de los casos, se presenta el Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico (CAPS), puede presentarse durante o después del embarazo. Es un evento al que se le conoce como tormenta trombótica secundario a trombosis microangiopática difusa que deriva en fallo multiorgánico.⁶

TRATAMIENTO

TROMBOPROFILAXIS PRIMARIA

La primera consideración en los pacientes con títulos persistentemente elevados de anticuerpos antifosfolípidos que aún no han desarrollado trombosis es la prevención primaria de factores como: tabaquismo, hipertensión arterial, sedentarismo y obesidad.^{8, 12, 14, 15}

En el embarazo, que constituye por sí mismo un estado de hipercoagulabilidad; en presencia de anticuerpos antifosfolípidos en mujeres asintomáticas, se recomienda iniciar terapia con aspirina de 75-150 mg /día.¹⁴

TROMBOPROFILAXIS SECUNDARIA

La terapia inicial en pacientes con síndrome antifosfolípido primario, tromboembolismo venoso o antecedente de 2 ó más abortos previos (descarte previo de anomalías cromosómicas, anatómicas u hormonales); el manejo se hace con heparina de bajo peso molecular (HBPM).¹⁴

La combinación de AAS en dosis bajas y HBPM ha permitido embarazos exitosos hasta en el 70% de los casos.

No existe un medicamento capaz de suprimir los efectos de la β_2 -microglobulina sobre las células trofoblásticas.^{6, 9, 12}

La administración de warfarina a largo plazo es un método altamente efectivo.^{2,14}

Finalmente se debe prestar especial atención a la prevención del CAPS, que suele ser fatal en el 50% de los casos.^{2,7}

Reporte del caso

Paciente femenino de 23 años de edad, originaria y residente de Aguascalientes, Ags., sin antecedentes de importancia. Primigesta, en la semana 40 de gestación se le detectan cifras tensionales de 180/100 mmHg, se decide interrumpir el embarazo. Se obtuvo producto masculino, vivo y sano, pesó 4010 gr, sin complicaciones. Se egresó por mejoría.

Cinco días después reingresó por cefalea y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (eclampsia) y hemiplejía de miembro superior derecho. Una TAC mostró isquémico temporoparietal izquierdo (Imagen 1). Se egresó al séptimo día por buena evolución.

Diez días más tarde reingresa a urgencias por disnea, palpitaciones y tos. A la exploración física se encontró TA de 108/87 mmHg, FC de 144 lpm y FR de 27x'; palidez generalizada, cianosis acral, Sat. O₂ 82%, presencia de estertores crepitantes, bilaterales, subescapulares, esporádicos y diseminados. En ECG se documentó taquicardia sinusal (imagen 2). En la gasometría arterial se reportó acidosis metabólica.

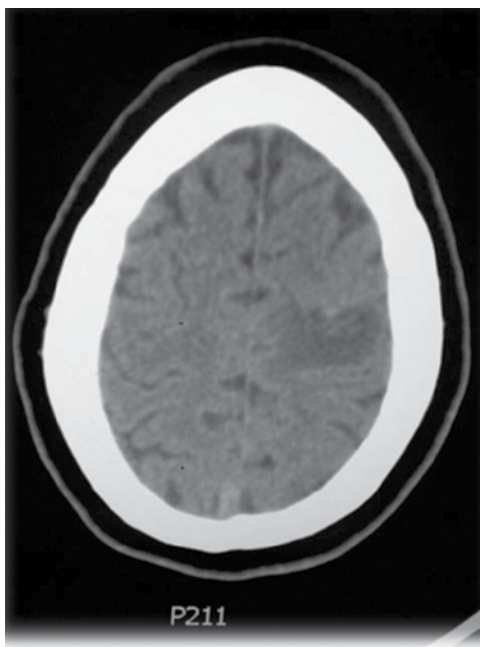


Imagen 1. TAC simple, se observa área hipodensa en región temporoparietal izquierda correspondiente con EVC isquémico.

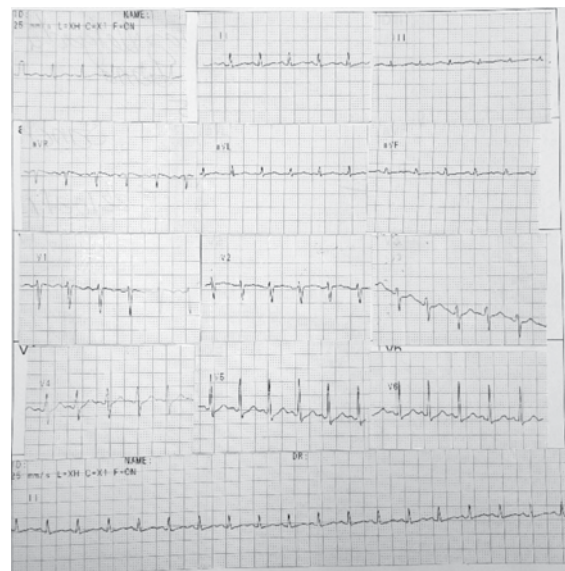


Imagen 2. El electrocardiograma taquicardia sinusal.

En la radiografía de tórax se observó dilatación de la aurícula derecha y signos de hipertensión venocapilar pulmonar (Imagen 3).

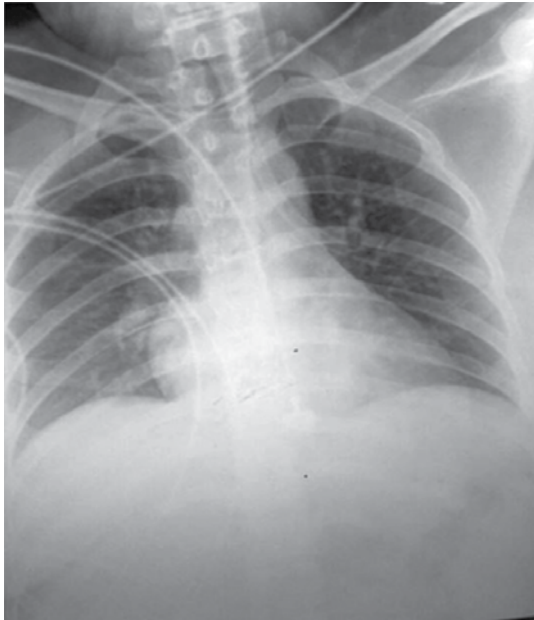


Imagen 3. Tele de tórax AP

Por ecocardiograma se reportó una presión arterial media pulmonar (PMAP) de 47 mmHg.

La angiotomografía pulmonar (imagen 4 y 5) mostró tromboembolia pulmonar bilateral.



Imagen 4: disminución de calibre de las arterias pulmonares derechas

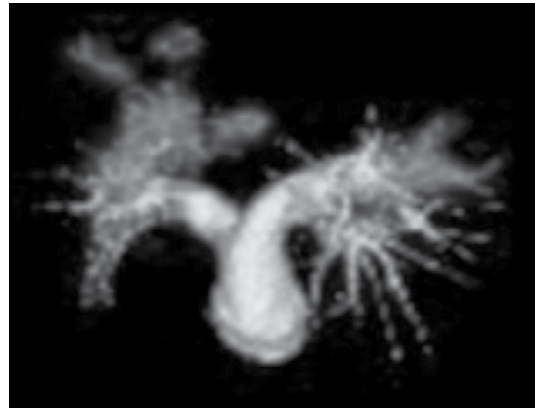


Imagen 5: mayor vascularidad del lado izquierdo que el derecho, por la presencia del trombo en arteria pulmonar derecha.

Por laboratorio: se reportó dímero D de 634 $\mu\text{g/L}$ y AbACL IgM de 31.6 (Tabla 3). La paciente fue tratada con trombolisis (alteplasa), anticoagulante, AAS y antimicrobianos, se dio de alta a los 10 días por estabilidad clínica.

Estudio	Resultado	Valor de referencia
Anticuerpos Anti Cardiolipinas IgM	31.6 MPL-U/mL	Negativo: menor de 4.5 Indeterminado: 4.5-7.5 Positivo: mayor de 7.5
Anticuerpos Anti Cardiolipinas IgM	12.3 GLP-U/mL	Negativo: menor de 9.5 Indeterminado: 9.5-14 Positivo: mayor de 14
Anticuerpos Anti Beta 1 Glicoproteína 1 (B2GP1) 1gG	1.97 U/mL	Negativo: menor de 9.5 Indeterminado: 9.5-14 Positivo: mayor de 14.0
Anticuerpos Antinucleares	1:80	Negativo: menor de 1:80 Positivo: Mayor o igual a 1:80
Patrón de Fluorescencia	Nuclear Granular	
Anticuerpos Anti Beta 2 Glicoproteína 2 (B2GP1) 1gG	0.95 U/mL	Negativo: menor de 9.5 Indeterminado: 9.5-14 Positivo: mayor de 14.0
Dímero-D	6.34 mg/l	0.00-0.50

Tabla 3. Los resultados de laboratorio, confirman SAFF por títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina. Se observa Anti-DNA en el límite para diagnóstico de LES.

Discusión

Se presenta el caso de una paciente joven de 23 años de edad, con antecedente de pre-eclampsia-eclampsia, enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémico y tromboembolia pulmonar, fueron reportados anticuerpos anti cardiolipina con títulos positivos, por lo que con dichos resultados se integró el diagnóstico de Síndrome Anti Fosfolípidos Primario. La orientación diagnóstica debe dirigirse a la sospecha de un estado de hipercoagulabilidad, que en pacientes con embarazo y antecedente de preeclampsia o puerperio patológico resulta importante el estudio de factores protrombóticos como: presencia de anticuerpos antifosfolípidos, deficiencia de proteína S y C, Factor V de Leyden, deficiencia de

anti-trombina III, entre otras causas de hipercoagulabilidad primaria.

En estos casos el diagnóstico oportuno resulta importante, con la finalidad de disminuir el riesgo para la madre y el producto, ya que la principal complicación de este síndrome es la afección trombótica, de modo que el manejo profiláctico con anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios es la terapia de elección, con el objetivo de mantener un INR de 2 a 3.^{15,16}

La presencia de anticuerpos Anti-nucleares a títulos de 1:80, es decir, la titulación límite para conformar parte de los criterios de Lupus Eritematoso Sistémico, obliga al médico a dar seguimiento clínico y descartar que se trate de un SAFF secundario; ya que se ha reportado su tendencia a virar a LES hasta en 40%.¹⁷

Conclusiones

En pacientes jóvenes con embarazo complicado por pre-eclampsia, eclampsia y trombosis vascular, entre otros, debe pensarse en un proceso de trombofilia, como en el presente caso en que la integración de resultados complementa el diagnóstico de SAFF primario. Resulta importante el seguimiento clínico de estas pacientes ya que se ha demostrado que de 30% a 40% del SAFF primario vira a secundario por LES.

Bibliografía

1. A. Harris. *Br J Rheumatol* 1987.
2. Di Prima, F. A. F., Valenti, O., Hyseni, E., Giorgio, E., Faraci, M., Renda, E., ... Monte, S. (2011). Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *Journal of Prenatal Medicine*, 5(2), 41–53. doi:10.3349/ymj.2007.48.6.901.
3. Atanassova, P. A. (2007). Antiphospholipid Syndrome and Vascular Ischemic (Occlusive) Diseases: An Overview. *Yonsei Medical Journal*, 48(6), 901–926. doi:10.3349/ymj.2007.48.6.901.
4. Marchetti, T., Cohen, M., & de Moerloose, P. (2013). Obstetrical Antiphospholipid Syndrome: From the Pathogenesis to the Clinical and Therapeutic Implications. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, 159124. doi:10.1155/2013/159124.
5. Gharavi AE et al. The syndrome of thrombosis, thrombocytopenia, and recurrent spontaneous abortions associated with antiphospholipid antibodies: Hughes syndrome. *Lupus* 1996; 5: 343-344.
6. Gómez?Puerta, J. A., Cervera, R., Espinosa, G., Asherson, R. A., García?Carrasco, M., da Costa, I. P., Font, J. (2007). Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(6), 740–746. doi:10.1136/ard.2006.061671.
7. Alarcon Segovia. *Sem Arthritis Rheum* 1992.
8. Pouymiró Pubillones. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *MEDISAN*. 2012, 16(3):429.
9. Gu, K. M., Shin, J. W., & Park, I. W. (2014). A Case of Antiphospholipid Syndrome Refractory to Secondary Anticoagulating Prophylaxis after Deep Vein Thrombosis-Pulmonary Embolism. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 77(6), 274–278. doi:10.4046/trd.2014.77.6.274.
10. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, Cavazzana A, Grava C, Noventa F, Tona F, Iliceto S, Pengo V. Antibo-

- dy profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost*, 2006 Sep;96(3):337-41.
11. Ricard Cervera. Problema trombótica complicaciones incluso en APS ...www.depodental.com/problema-trombotica-complicaciones-incluso-en-a... 14 may. 2015 -.
 12. Henriques, C. C., Lourenço, F., López, B., Panarra, A., & Riso, N. (2012). Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis – limitations of current treatment strategies. *BMJ Case Reports*, 2012, bcr1120115147. doi:10.1136/bcr.11.2011.5147.
 13. Devreese K, Hoylaets MF. Challenges in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Clin Chemistry*. 2010; 53: 930-40.
 14. Tratamiento Del Síndrome De Anticuerpos Antifosfolípidos Primario En El Adulto. Guía de Práctica Clínica. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/394_IMSS_10_Acs_Antifosfolipidos/EyR_IMSS_394_10.pdf.
 15. Zöller, B., Li, X., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2012). Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *American Journal of Cardiovascular Disease*, 2(3), 171–183.
 16. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Internal Med*. 2011; 270(2):110-22.
 17. Barba Evia José Roberto. Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos. *Medigraphic*. 2003. 50.