



FACULTAD DE MEDICINA

SINDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO OBSTÉTRICO: MANIFESTACIONES CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS

Trabajo de Graduación previo a la obtención del título Médico

AUTORES: María Elisa Asanza Rojas

María Caridad Durán Lemarie

DIRECTOR: José Asanza Heredia, M.D

CODIRECTOR: Claudio Galarza Maldonado, M.D, PhD

ASESOR: Fernando Arias Maldonado, M.D

Cuenca- Ecuador

Octubre 2014

AGRADECIMIENTOS

Los resultados de este proyecto de investigación, están dedicados a todas aquellas personas que, de alguna forma, son parte de su finalización. Agradecemos a nuestro director Dr. José Asanza Heredia quien nos guio de la manera más responsable, tomando en cuenta los aspectos éticos. Al codirector Dr. Claudio Galarza Maldonado y María Kourlovicht, quienes nos permitieron ingresar a la base de datos de sus pacientes y realizar en conjunto la tabulación de los mismos, al Dr. Fernando Arias quien nos asesoró en todo el proceso del proyecto, al Dr. Paul Cobos por su colaboración para nuestro trabajo, a José Sotomayor que fue el puntal para la elaboración del proyecto. A nuestros padres quienes a lo largo de toda la vida nos han apoyado y motivado en nuestra formación académica. A nuestros profesores a quienes les debemos nuestros conocimientos, gracias a su paciencia y enseñanza y finalmente un eterno agradecimiento a la Universidad del Azuay, Facultad de Medicina la cual abrió sus puertas a jóvenes como nosotros preparándonos para un futuro competitivo.

DEDICATORIA

Este proyecto está dedicado al Dr. José Asanza Heredia, mi padre quien ha sido mi motivación para seguir adelante, siendo el mejor ejemplo y el mejor profesor tanto de la vida como de la medicina.

María Elisa Asanza Rojas

A mi madre, mi ejemplo de vida.

José Sotomayor mi esposo y compañero que en todo momento su apoyo ha sido incondicional.

Ma Caridad Durán Lemarie

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido (SAF), presenta una variedad de manifestaciones obstétricas de importancia clínica poco difundidas. El conocimiento de la situación actual del SAF en el Ecuador es escaso por lo que en la gran mayoría no se llega a su diagnóstico temprano lo que ocasiona pérdidas fetales recurrentes, retraso del crecimiento fetal, prematuridad, insuficiencia placentaria, sufrimiento fetal, preeclampsia, eclampsia, etc.

El objetivo es determinar la información relevante sobre el SAF, por lo que se realizó un estudio descriptivo de prevalencia retrospectivo. Se analizaron historias clínicas de pacientes ecuatorianas con manifestaciones clínicas obstétricas e inmunológicas derivadas del servicio de ginecología con sospecha clínica del SAF, atendidas en la Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes del Hospital Monte Sinaí de la ciudad de Cuenca-Ecuador en el periodo desde 1997-2013. Se eligieron a las pacientes con diagnóstico de SAF, según los criterios de Sídney 2006 que hayan tenido cualquiera de las manifestaciones obstétricas y una de laboratorio.

Se analizaron 250 historias clínicas con SAF, 200 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. El promedio de edad y de gestas fue de 35 años y 3.7 gestas (rango 1 - 15) respectivamente; 171 recibieron tratamiento de las cuales tuvieron éxito en su embarazo 91,87% (157), y 8,19 % (14) pacientes terminaron en pérdidas fetales. Las pérdidas fetales tempranas y tardías en pacientes sin tratamiento fueron del 55,5% con un promedio de 2,5 pérdidas y el 10% con un promedio de 5,9 perdidas respectivamente.

Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgG e IgM fueron positivos en 41.5% y 48%; mientras que el anticoagulante lúpico (AL) y anti β 2-glycoproteína 1 (B2GPI) IgG e IgM fueron positivos en 26.5%, 16% y 12% respectivamente.

En conclusión, el tratamiento oportuno del SAF disminuye las pérdidas fetales, aunque aumenta el número de partos pretérmino, por lo que el diagnóstico temprano es crucial en la supervivencia del feto.

Palabras claves: síndrome antifosfolípido obstétrico, anticuerpos antifosfolípidos, SAF.

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome (APS) has a variety of obstetric manifestations of clinical significance, but is still little known. The knowledge of APS current status in Ecuador is limited; therefore, in the majority of cases early diagnosis is not reached. This situation results in recurrent fetal loss, fetal growth retardation, prematurity, placental insufficiency, fetal distress, preeclampsia, eclampsia, etc.

The objective was to determine APS relevant information; consequently a retrospective descriptive study of prevalence was conducted. The Gynecology Department sent the medical records of Ecuadorian patients with obstetric clinical and immunologic manifestations of APS to be analyzed. These patients were treated in the Rheumatic and Autoimmune Disease Unit at *Monte Sinai* Hospital in the city of Cuenca, Ecuador from 1997 to 2013. The patients diagnosed with APS who had any of the obstetric and laboratory manifestations were selected according to Sydney 2006 criteria

Two hundred and fifty medical records of patients with APS were analyzed; 200 patients met the inclusion criteria. The average age was 35 and the gestation period 3.7 (range 1-15); from the 171 patients treated, 91.87% (157) had a successful pregnancy and 8.19% (14) ended in fetal loss. Early and late fetal loss in untreated patients was 55.5% with an average of 2.5 of losses, and 10% with an average of 5.9 losses.

(aCL) IgG and IgM Anticardiolipin antibodies were positive in 40.5% and 48%; while lupus anticoagulant (LA), anti- β 2-glycoprotein 1 (B2GPI) IgG and IgM were positive in 26.5%, 16% and 12% respectively.

In conclusion, APS early treatment decreased fetal loss, although the number of preterm births increases; therefore, early diagnosis is crucial to the survival of the fetus.

Keywords: Obstetric Antiphospholipid Syndrome, Antiphospholipid Antibodies and APS

Translated by,
Lic. Lourdes Crespo

INTRODUCCION

El síndrome de Hughes o síndrome antifosfolipídico (SAF) presenta una variedad de manifestaciones obstétricas tales como pérdidas fetales recurrentes, disfunción placentaria: desprendimiento placentario, preeclampsia, síndrome HELLP, que están asociadas a la detección de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) que incluyen el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina, (aCL) y anti β 2-glycoproteína 1 (B2GPI) [1]. La tasa de abortos no está determinada aún, por lo que se llevan a cabo estudios epidemiológicos, sin embargo la medición de AAF es prácticamente una prueba de rutina en las personas con abortos recurrentes. El feto abortado según estudios patológicos es normal, exceptuando el retraso en el crecimiento. Parece, por tanto, que las alteraciones en la placenta, más que fetales, son las responsables de las muertes intrauterinas [1].

La prevalencia del SAF durante la gestación varía de acuerdo a la población estudiada y los criterios utilizados para la medición de los AAF. Los primeros criterios utilizados fueron los de Sapiro 1999, modificados en el 2006 por los criterios de Sydney (Tabla 1).

La evidencia sobre el SAF en el Ecuador es desconocida, en la gran mayoría no se llega a un diagnóstico temprano lo que ocasiona pérdidas fetales recurrentes, retraso del crecimiento fetal, prematuridad, insuficiencia placentaria, sufrimiento fetal, preeclampsia, eclampsia, etc, por lo que es fundamental realizar estudios de prevalencia para conocer la situación actual del SAF en el país; es recomendable en el futuro realizar estudios prospectivos en el que se haga un seguimiento de las pacientes, sobre su evolución en el embarazo con el tratamiento y la respuesta inmunológica que presentan.

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

CRITERIOS CLÍNICOS

1. No reproductivos: ≥ 1 trombosis arterial y/o venosa
2. Reproductivos:
 - a) ≥ 1 muerte fetal ≥ 10 semanas
 - b) ≥ 1 parto < 34 semanas por preeclampsia severa
 - c) ≥ 3 abortos inexplicados < 10 semanas

CRITERIOS DE LABORATORIO (confirmado en al menos 12 semanas)

1. Anticoagulante lúpico (prolongación de 2 test dependientes de fosfolípidos)
2. Anticardiolipinas (> 40 GPL/MPL o $>$ Percentil 99)
3. Anti- $\beta 2$ Glicoproteína I ($>$ Percentil 99)

CATEGORÍAS DE SAAF

Pre-SAAF

SAAF propiamente tal

- I. Clínica + ≥ 2 exámenes de laboratorio alterados
- II. a.- Clínica + ACL
b.- Clínica + aCL
c.- Clínica + $\beta 2$ GPI

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

Tomado del International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome 2006.

METODOLOGÍA

Este es un estudio descriptivo de prevalencia retrospectivo, realizado durante el periodo comprendido entre marzo del 2013 a agosto del 2014. Se analizaron historias clínicas de pacientes con manifestaciones clínicas obstétricas e inmunológicas derivadas del servicio de ginecología por sospecha clínica del SAF, atendidas en la Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes del Hospital Monte Sinaí, entidad privada que abarca el austro ecuatoriano, de la ciudad de Cuenca en el periodo desde 1997-2013.

Se eligieron a los pacientes con diagnóstico de SAF, según los criterios de Sidney 2006 que hayan tenido cualquiera de las manifestaciones obstétricas y una de laboratorio [2].

Criterio clínico:

1. Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis arterial o venosa, o trombosis de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano, confirmado por estudios histopatológicos o de imagen.
2. Reproductivos:
 - Uno o más muertes inexplicadas de fetos morfológicamente normales, mayores de 10 semanas de gestación.
 - Uno ó más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales, antes de las 34 semanas de gestación por eclampsia, preeclampsia severa o insuficiencia placentaria.
 - Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de las 10 semanas de gestación, descartando causas hormonales maternas y cromosómicas maternas y paternas.

Criterios de laboratorio

1. Anticoagulante lúpico presente en plasma en 2 o más ocasiones al menos con 12 semanas de diferencia.
2. Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM en suero o plasma, presentes en títulos medios o altos en 2 o más ocasiones al menos con 12 semanas de diferencia.
3. Anti B2GP1 IgG o IgM en suero o plasma en 2 o más ocasiones al menos con 12 semanas de diferencia.

La clasificación de los títulos de los anticuerpos se la realizó de la siguiente manera (Tabla 2).

TABLA 2.		
Prueba	Resultado	Valor de referencia
Anticardiolipinas IgG	Gpl	Bajo (hasta 20)
		Medio (hasta 40)
		Alto (más de 40)
Anticardiolipinas IgM	Mpl	Bajo (hasta 20)
		Medio (hasta 40)
		Alto (más de 40)
B2GPI IgG	SGU	Bajo (hasta 20)
		Medio (hasta 40)
		Alto (más de 40)
B2GPI IgM	SMU	Bajo (hasta 20)
		Medio (hasta 40)
		Alto (más de 40)
Anticoagulante lúpico	segundos	Positivo mayor a 40 segundos

Tomado del International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). 2006

Criterios de exclusión

- Pacientes sin información completa

Para nuestra investigación y recolección de datos utilizamos historias clínicas, exámenes de laboratorio, ecografías y programas computacionales (Excel y SPSS).

RESULTADOS

Se analizaron 250 historias clínicas con diagnóstico de SAF, 200 pacientes cumplieron los criterios de inclusión de nuestro estudio. El promedio de edad y de gestas fue de 35 años y 3.7 gestas (rango 1 - 15) respectivamente.

TABLA 3

Edad	Frecuencia	Porcentaje
13 - 18	2	1%
19 - 35	118	59%
36 - 45	57	28,5%
46 - 65	21	10,5%
> a 65	1	0,5%
Total	200	100%

55,5% presentaron pérdidas fetales tempranas y el 10% presentó pérdidas fetales tardías con un promedio de 5,9 y de 2,5 respectivamente, mas características en la siguiente tabla.

TABLA 4

<i>MANIFESTACIONES OBSTETRICAS</i>	<i>PRESENTACION</i>
Pérdidas fetales	65,5% (131)
Partos prematuros	3% (6)
Nacidos a término	11,5% (23)

De las 200 pacientes, 171 (85,5%) recibieron tratamiento para el SAF mientras cursaban su embarazo, con una tasa de 91,87% de éxito, y 8,19% de pérdidas fetales. Las demás características se indican en la tabla 5 y 6.

TABLA 5

Embarazos con tratamiento		
GESTA	PACIENTES	PORCENTAJE
A TERMINO	135	78,95%
PREMATURO	22	12,87%
PÉRDIDAS FETALES	14	8,19%
TOTAL	171	100%

TABLA 6

Insuficiencia placentaria		
GESTA	PACIENTES	PORCENTAJE
DESPRENDIMIENTO PLACENTARIO	15	9%
HEMATOMA RETROPLACENTARIO	41	24%
PREECLAMPSIA	8	4%

Expresión inmunológica de las 200 pacientes, tabla 7. Los aCL IgG e IgM fueron positivos en 41.5% y 48%; mientras que el AL y B2GPI IgG e IgM fueron positivos en 26.5%, 16% y 12% respectivamente.

TABLA 7. Expresión inmunológica	
Parámetro	N° de pacientes (%)
Anticuerpos anticardiolipina (aCL) tipo IgG	
Alto	38 (19)
Medio	26(13)
Bajo	19 (9,5)
Negativo	28 (14)
Anticuerpos anticardiolipina (aCL) tipo IgM	
Alto	31 (15.5)
Medio	38 (19)
Bajo	27(13.5)
Negativo	19 (9.5)
Anticoagulante lúpico (AL)	
Alto	1 (0.5)
Medio	0
Bajo	52 (26)
Negativo	45 (22.5)
Anti β 2 glucoproteína I tipo IgG	
Alto	9 (4.5)
Medio	11 (5.5)
Bajo	12 (6)
Negativo	105 (52.5)
Anti β 2 glucoproteína I tipo IgM	
Alto	7 (3.5)
Medio	8 (4)
Bajo	9 (4.5)
Negativo	148 (74)

DISCUSIÓN

Nuestro estudio, se orientó a establecer las características clínicas y obstétricas del síndrome antifosfolipídico y correlacionarlo con la expresión inmunológica. El diagnóstico usualmente está basado en los criterios de clasificación de Sydney 2006, sin embargo, los niveles de los anticuerpos antifosfolipídicos, asociados con el riesgo clínico no ha sido establecido en la práctica. El rango utilizado en los criterios de Sídney, es un nivel de anticuerpos antifosfolipídicos de moderados – altos, a pesar que se ha reportado eventos trombóticos y obstétricos en pacientes con niveles inferiores [3], además hay nuevos estudios que señalan la existencia de SAF en pacientes seronegativos, en donde se presentan las manifestaciones clínicas de SAF pero con persistencia negativa de anticuerpos [4].

La media de edad obtenida en nuestra población con SAF es de 35 años lo que concuerda con la media de edad en estudios similares [3], aunque una característica propia, de nuestra población, es el mayor número de gestas; con un promedio de 3.7, con rango entre 1 y 15 gestas.

El SAF es una entidad clínica autoinmune, caracterizada por trombosis asociada o no a resultados obstétricos adversos, en presencia de AAF. Las recomendaciones de laboratorio actuales para el diagnóstico de SAF requieren la presencia de AL, niveles moderados o altos de IgG y/o IgM para Anti β 2 glucoproteína I o cardiolipina, en asociación con manifestaciones clínicas específicas de trombosis (arterial o venosa) y ciertas morbilidades asociadas al embarazo. Puede asociarse a trombosis lentamente progresiva e infartos placentarios, por esta razón se ha clasificado como un factor trombofílico. [5, 6, 7]

En un metaanálisis de estudios de parejas con abortos recurrentes, la incidencia de SAF se encontró entre el 15 y 20% comparado con alrededor de 5% en mujeres no embarazadas sin una historia de complicaciones obstétricas. [8, 9]

En el estudio de Bouvier et. al. [10]; en el que incluyo 1313 mujeres con abortos no explicados, en rangos de edad promedio de 35 años, sin historia de trombosis, y que presentaron 3 abortos espontáneos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación o 1 pérdida fetal mayor de 10 semanas; un total de 46 mujeres (8,2%) de 563 con una prueba positiva AAF, fue negativo al repetir la prueba. De estas 46 pacientes, ninguna tuvo AL positivo, y en la mayoría se aisló un aCL

IgM positivo o aB2GP1 IgM (42 mujeres 91,3%). El ACL IgM y AL fue el marcador que se encontró positivo con mayor frecuencia en el grupo de SAF. Las $\frac{3}{4}$ partes de las pacientes con SAF fueron positivas en más de 1 marcador, el 19,9% fueron positivas solo para aCL (8,5% tuvieron solo anticuerpos aCL IgM). Ninguna tuvo únicamente a β 2GP1. Alrededor de 1/3 de los pacientes exhibieron una triple positividad, lo cual en parte es debido a la alta frecuencia de pacientes con aCL IgM positivos.

Nuestro estudio presenta resultados similares al de Bouvier, en donde los aCL IgM son los anticuerpos con mayor positividad, en 96 pacientes (48%), seguido de los aCL IgG en 83 pacientes (41.5%), el AL en 53 pacientes (26.5%). Los a β 2GP1 IgM se encuentran positivos en 24 pacientes (12%) y los a β 2GP1 IgG en 32 (16%), tomando en cuenta que estos últimos anticuerpos se incluyeron en los criterios de clasificación de Sydney en el año 2006, por lo que no se realizaron a las pacientes que cumplieron criterios antes del 2006.

Hubo una reducción del 49% en el porcentaje de pérdidas fetales tempranas con tratamiento versus sin tratamiento y de un 9,51% de pérdidas fetales tardías sin tratamiento versus con tratamiento, lo que concuerda con el estudio de Dadhwal et al. [11], en donde evaluó los resultados en 42 pacientes con SAF tratadas con heparina y aspirina en relación a complicaciones fetales y maternas, en un periodo de seguimiento de 3,2 años, concluyendo que en el grupo de pacientes con SAF, el 30,9% presentaron preeclampsia y el 21.4% restricción del crecimiento intrauterino. Hubo 4,7% de mortalidad intrauterina, 9,5% de abortos espontáneos y 7,1% de abruptio placentae. En el grupo de SAF sin tratamiento, la tasa de nacidos vivos fue de 4,6% comparado con un 85,7% de nacidos vivos en las mujeres que recibieron tratamiento, lo cual denota que el uso de tratamiento en la mujer embarazada con SAF resulta en una marcada mejoría en la tasa de nacidos vivos. [11] En comparación con nuestro estudio que concluye un tasa del 14.5% (29) de nacimientos sin tratamiento y 91,87% (157) de nacimientos con tratamiento.

Con relación a la insuficiencia placentaria, característica común en pacientes con SAF obstétrico, el diagnóstico se realizó mediante ecografía, siendo este de gran importancia por sus consecuencias en el número de pérdidas fetales y partos prematuros, presentando en nuestro estudio una tasa del 12,8% de partos prematuros con tratamiento lo que quiere decir que al recibirlo más pacientes llegan a culminar el embarazo, que aunque no llega a término, no termina en una pérdida fetal.

El 9% de pacientes presentó desprendimiento placentario y 24% hematoma retroplacentario a diferencia del estudio Dadhwal et al. [11], que muestra un desprendimiento placentario en 7.1% pero con una muestra menor de pacientes.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es el tamaño de la muestra que supera a la mayoría de otros estudios. Al tratarse de un estudio retrospectivo, la principal limitación es la falta de estandarización en los resultados de los anticuerpos ya que no se realizaron en un mismo laboratorio y las técnicas de identificación de anticuerpos han mejorado. Otra limitación, es el sesgo de selección de la muestra que fue obtenida en una Unidad Asistencial privada.

Se recomienda la realización de un estudio prospectivo de mujeres embarazadas con SAF, su evolución durante el embarazo y la respuesta inmunológica al tratamiento, realizada en pacientes de unidades asistenciales públicas, podría aportar valiosas conclusiones sobre esta enfermedad y la efectividad del tratamiento actual.

En conclusión, el tratamiento oportuno del SAF disminuye las pérdidas fetales, aunque aumenta el número de partos pretérmino, por lo que el diagnóstico temprano es crucial en la supervivencia del feto.

BIBLIOGRAFÍA

1. T. Flint Poter, R.M. Silver and D. Ware Branch: Pregnancy loss and Antiphospholipid antibodies. Springer Verlag London, Inglaterra, 2000; 179-185.
2. Miyakis S, Lockshin MD, et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. 2006; 4:295-306.
3. Arsene Mekiniana, Priscille Loire-Bersonb, Pascale Nicaise-Roland: Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels. Journal of Reproductive Immunology 94 (2012) 222– 226.
4. Cervera R, Conti F, Doria A, et al: does seronegative antiphospholipid síndrome really exist?. Autoimmune Rev, Elsevier 2012
5. LF Wong, TF Porterand GR de Jesus. Recurrent early pregnancy loss and antiphospholipid antibodies: where do we stand?. Lupus (2014) 23, 1226–1228
6. CB Chighizola^{1,2} and GR de Jesus: Antiphospholipid antibodies and infertility Lupus (2014) 23, 1232–1238.
7. William H. Kutteh, MD, PhD, HCLD, Candace D. Hinote, MD Antiphospholipid Antibody Syndrome. ObstetGynecolClin N Am 41 (2014) 113–132
8. Kutteh WH, Rote NS, Silver R. Antiphospholipid antibodies and reproduction:the antiphospholipid antibody syndrome. Am J ReprodImmunol 1999;41:133–52.
9. Schust DJ, Hill JA. Recurrent pregnancy loss. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002.
10. Bouvier et al Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational Study. Thrombosis and Hemostasis. Blood, 16 january 2014 – volume 123 number 3 404 – 413
11. Dadhwal V et al. The obstetric outcome following treatment in a cohort of patients with antiphospholipid antibody syndrome in a tertiary care center. Journal of Postgraduate Medicine January 2011 Vol 57 Issue 1.