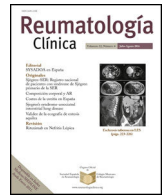




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Revisión

Controversias del síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos en obstetricia



Dulce María Albertina Camarena Cabrera*, Claudia Rodríguez-Jaimes, Sandra Acevedo-Gallegos, Juan Manuel Gallardo-Gaona, Berenice Velazquez-Torres y José Antonio Ramírez-Calvo

Servicio de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de marzo de 2015

Aceptado el 28 de abril de 2016

On-line el 10 de junio de 2016

Palabras clave:

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos
obstétrico

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos
seronegativo

Anticuerpos antifosfolípidicos

Resultados perinatales adversos

R E S U M E N

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos es una enfermedad autoinmune no inflamatoria, caracterizada por eventos tromboticos recurrentes y/o complicaciones obstétricas, asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos circulantes: anticuerpos anticardiolipina, anti- β_2 glucoproteína-1 y/o anticoagulante lúpico.

Los anticuerpos antifosfolípidicos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos asociados con morbilidad obstétrica, como pérdida gestacional recurrente, muerte fetal, parto pretérmino asociado a insuficiencia placentaria como enfermedad hipertensiva del embarazo y/o restricción del crecimiento intrauterino. Los procesos fisiopatológicos relacionados con la morbilidad obstétrica no se han comprendido del todo, 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. Debido a la controversia en los criterios clínicos y de laboratorio, así como a la repercusión en la mejora de los resultados perinatales en pacientes que inician tratamiento, decidimos llevar a cabo esta revisión sobre los conceptos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidico relacionado con complicaciones obstétricas y síndrome de anticuerpos antifosfolípidico seronegativo, así como su manejo en obstetricia.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Controversies concerning the antiphospholipid syndrome in obstetrics

A B S T R A C T

Antiphospholipid antibody syndrome is a non-inflammatory autoimmune disease characterized by recurrent thrombotic events and/or obstetric complications associated with the presence of circulating antiphospholipid antibodies (anticardiolipin antibodies, anti- β_2 glycoprotein-1 antibodies, and/or lupus anticoagulant).

Antiphospholipid antibodies are a heterogeneous group of autoantibodies associated with recurrent miscarriage, stillbirth, fetal growth restriction and premature birth. The diversity of the features of the proposed placental antiphospholipid antibodies fingerprint suggests that several disease processes may occur in the placentae of women with antiphospholipid antibody syndrome in the form of immune responses: inflammatory events, complement activation, angiogenic imbalance and, less commonly, thrombosis and infarction. Because of the disparity between clinical and laboratory criteria, and the impact on perinatal outcome in patients starting treatment, we reviewed the aspects of antiphospholipid antibody syndrome related to obstetric complications and seronegative antiphospholipid antibody syndrome, and their treatment in obstetrics.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Antiphospholipid antibody syndrome

Obstetric antiphospholipid syndrome

Seronegative antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid antibodies

Adverse perinatal outcome

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dulce.camarena@inper.mx (D.M.A. Camarena Cabrera).

Introducción

Desde que se plantearon las bases para proponer el síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos (SAF) no se ha comprendido completamente la fisiopatología de este, existiendo cuestionamientos sobre si los criterios actuales con los que contamos son suficientes para establecer el diagnóstico^{1,2}.

En la práctica clínica identificamos pacientes embarazadas que presentan eventos trombóticos y complicaciones obstétricas relacionadas con el SAF, pero raramente ambos; durante el curso de SAF los niveles de los anticuerpos pueden variar, incluso ser indetectables. Los criterios de clasificación de Sapporo y Sídney consideran titulaciones de anticuerpos moderadas o altas, pero no bajas o bien negativas; es importante no subestimar el diagnóstico de SAF en pacientes con complicaciones obstétricas, ya que una intervención puede mejorar los resultados perinatales implicados, por lo que es importante analizar los conceptos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos obstétrico (SAF-O) y síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos seronegativo (SAF-SN)³⁻⁵.

El objetivo de este estudio es realizar una revisión acerca de las controversias que envuelven el diagnóstico del SAF y la relación con Obstetricia y resultados perinatales adversos, así como las recomendaciones actuales de manejo. Se realizó una búsqueda analítica de la literatura disponible hasta diciembre de 2015 en las principales bases de datos electrónicas, PubMed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier), Cochrane, EBSCO (DynaMed) y Ovid, en búsqueda de la mejor evidencia disponible (metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, y observacionales). Los idiomas utilizados fueron inglés y español, y se utilizó la combinación de los siguientes términos: «antiphospholipid syndrome», «international consensus criteria», «antiphospholipid antibodies», «obstetric APS», «low titre aPL», «antiphospholipid antibodies», «Seronegative obstetric antiphospholipid syndrome», mediante los operadores booleanos «AND» y «OR».

Antecedentes

El SAF es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por un tromboembolismo arterial o venoso y/o ciertas complicaciones obstétricas en asociación con anticuerpos antifosfolípidicos (AAF)⁶⁻⁹.

Estos anticuerpos reaccionan con las proteínas plasmáticas de unión a fosfolípidos (principalmente anti- β_2 glucoproteína-I [$\alpha\beta_2$ GP-I], protrombina, proteína C, proteína S, anexina V, anexina II, lipoproteínas de baja densidad), complejos de fosfolípido-proteína y fosfolípidos aniónicos^{3,4,10}.

Se han realizado consensos por expertos para establecer los criterios clínicos y de laboratorio para poder clasificar a las pacientes, en 1999 en Sapporo (Japón), y posteriormente, en 2006, en Sídney (Australia), se actualizaron los criterios para la clasificación y se agregó $\alpha\beta_2$ GP-I isotopos IgG y/o IgM, además de incrementar el intervalo de medición de anticuerpos de 6 a 12 semanas entre una medición y otra¹¹.

En el 2013, en Río de Janeiro (Brasil) se llevó a cabo un nuevo consenso y se propuso separar como 2 entidades distintas el SAF trombótico y el asociado a morbilidad obstétrica (SAF-O), proponiendo criterios clínicos nuevos en relación con este último, como la PGR temprana (embriónica y preembriónica), muerte fetal temprana, infección asociada a insuficiencia placentaria, infertilidad y modificaciones en los criterios de laboratorio¹².

Es posible que exista una correlación clínica sustancial entre los niveles de AFL en pacientes con antecedentes obstétricos relacionados, y aun con titulaciones bajas y únicas a un anticuerpo, lo cual pudiera representar una actividad inmunológica menor que en los pacientes con AAF trombótico¹³.

Los criterios diagnósticos planteados tienen implicaciones en la práctica clínica, y se han recomendado nuevos blancos antigénicos, puntos de corte, técnicas de laboratorio, intervalos de medición de este, así como su correlación con el cuadro clínico.

Mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones obstétricas

El bienestar fetal depende críticamente del flujo y aporte uteroplacentario, el cual une a la madre y al feto. El embarazo normal se asocia con cambios en la homeostasis, incluyendo un aumento en la concentración de los factores de la coagulación y una disminución de anticoagulantes naturales y de la actividad fibrinolítica; estos cambios fisiológicos del embarazo predisponen a trombosis y complicaciones vasculares, lo cual se relaciona con un incremento en los resultados perinatales adversos en las pacientes con SAF.

Los mecanismos fisiopatológicos relacionados con las complicaciones obstétricas y los AAF aún no han sido dilucidados por completo, postulándose inicialmente extensos infartos y microtrombos placentarios¹⁴, y aunque estos fenómenos son más frecuentes en pacientes con AAF positivos, no son el origen primario de las complicaciones obstétricas. Los infartos placentarios son causados por una incapacidad del aporte sanguíneo uteroplacentario, lo que es secundario a la oclusión de arterias espirales por un trombo intraluminal, que puede causar daño isquémico en el espacio intervuloso, afectando a la vellosidad placentaria; sin embargo, estas lesiones se presentan únicamente en una sexta parte de los casos, por lo que debemos considerar que múltiples procesos fisiopatológicos ocurren en las pacientes con SAF¹⁵.

Considerando que los AAF son un grupo heterogéneo de anticuerpos, con diversos mecanismos de acción, es poco probable que la morbilidad obstétrica sea causada por un solo mecanismo como el infarto y/o la trombosis. Los AAF pueden causar alteraciones en la remodelación de las arterias espirales, inflamación decidual, disminución de la membrana vasculosinicial, secundarios a otros fenómenos inmunológicos, como la inflamación, la activación del complemento¹⁵⁻¹⁷, la sobreexpresión del factor tisular en los neutrófilos y los monocitos y el desbalance de los factores angiogénicos, aun en ausencia de trombosis¹³.

Las manifestaciones inflamatorias relacionadas con AAF son mediadas principalmente por el complemento y la activación de cascada de la coagulación de manera secundaria^{16,18}, además de la disminución de la anexina V y el daño tisular placentario¹⁵.

Otros mecanismos son el daño al trofoblasto de manera directa por medio de apoptosis, la inhibición de la proliferación y formación del sincitiotrofoblasto, la disminución de la producción de hormona gonadotropina coriónica, y el daño a la invasión trofoblástica y a la secreción de los factores de crecimiento, que resultan en la pérdida de la gestación o bien en una disfunción placentaria^{15,19}.

El trofoblasto extravuloso es blanco de daño inflamatorio, incluso de los infartos placentarios asociados a la presencia de AAF cuya causa es secundaria a la oclusión de las arterias espirales¹⁵.

La activación descontrolada del complemento²⁰ juega un papel crítico en la patogénesis del daño placentario inducido por AAF; la hipocomplementemia se encuentra hasta en la mitad de las pacientes con SAF y embarazo, y se relaciona con resultados perinatales adversos como prematuridad, bajo peso al nacimiento, óbito, parto pretérmino y preeclampsia (PE)^{16,17,21}. La pérdida fetal puede explicarse por signos inflamatorios histopatológicos secundarios a la sobreexpresión del factor tisular en neutrófilos y monocitos, o bien por un desbalance de los factores angiogénicos, existiendo evidencia de los marcadores bioquímicos¹⁷.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos obstétrico

El SAF ha sido considerado como una enfermedad tromboembólica; sin embargo, en el grupo que presenta complicaciones

Tabla 1
 Consenso internacional (Sapporo revisado) para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos asociado a morbilidad obstétrica

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal o más allá de las 10 sdg	AL presente en plasta 2 o más ocasiones con 12 semanas de diferencia
Uno o más partos pretérmino en un neonato morfológicamente normal antes de las 34 sdg debido a eclampsia o PE severa u otras manifestaciones de insuficiencia placentaria	AAC IgG y/o IgM en plasma sérico en titulación media o alta (> 40 GPL, o > p99) en 2 o más ocasiones con 12 semanas de diferencia
Tres o más abortos inexplicables espontáneos antes de las 10 sdg, con causa materna anatómica u hormonal excluida y causas cromosómicas maternales y fetales también excluidas	a β ₂ GP-I IgG y/o IgM en plasma sérico (> p99) en 2 ocasiones con 12 semanas de diferencia

El SAF-O se diagnostica con al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

Tabla 2
 Criterios no convencionales o clásicos para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos asociado a morbilidad obstétrica

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
Dos o más abortos inexplicables consecutivos	Positividad baja a AAC o a β ₂ GP-I entre la p95 y 99
Tres o más abortos inexplicables no consecutivos	Presencia intermitente de AAF en mujeres con manifestaciones clásicas clínicas obstétricas de SAF
PE tardía	
Desprendimiento prematuro de placenta, parto pretérmino tardío	
Dos o más FIVTE fallidos inexplicables	

El diagnóstico con criterios no convencionales o clásicos de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos se considera si la paciente tiene una combinación de de manifestaciones clínicas no convencionales con criterios de laboratorio acordes a los consensos internacionales, o bien criterios clínicos internacionales con criterios de laboratorio no convencionales.

obstétricas asociadas, solo un pequeño porcentaje tendrá eventos tromboticos (tanto sistémicos como uteroplacentarios). En un estudio prospectivo y multicéntrico de 1.000 pacientes, Cervera et al. estudiaron durante 5 años pacientes con SAF, encontrando que el grupo que tenía enfermedad obstétrica relacionada no tuvo trombosis u otras manifestaciones del SAF, y menos del 5% progresó a una trombosis demostrada o lupus eritematoso sistémico²², lo cual permite considerar que el concepto de SAF-O involucra distintos mecanismos fisiopatológicos por los AAF, en comparación con el SAF trombotico, donde la trombosis y la progresión a lupus eritematoso sistémico es menos frecuente, en comparación con el SAF clásico.

El concepto de SAF-O como una entidad diferente al trombotico involucra tanto criterios clínicos como de laboratorio no convencionales (tablas 1 y 2), debido a que estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado que este grupo de pacientes tiene mayor riesgo de disfunción placentaria (preclampsia, restricción del crecimiento intrauterino), prematuridad, así como incremento en el riesgo de eventos tromboticos a largo plazo²³.

Mekinian et al., en el 2012, compararon resultados perinatales de pacientes con diagnóstico confirmado de SAF, por los criterios de Sapporo, y pacientes con antecedentes obstétricos y con titulaciones bajas de AAF, encontrando que los resultados perinatales eran similares en ambos grupos, y más relevante aún, identificaron una disminución significativa de los resultados perinatales adversos en ambos grupos cuando se implementaba un manejo estandarizado (heparina de bajo peso molecular y ácido acetil salicílico [HBPM + ASA]); sin embargo, la limitante de este estudio es su carácter retrospectivo¹³. No obstante, estos hallazgos apoyan la premisa de que las pacientes con diagnóstico de SAF-O podrían beneficiarse del tratamiento estándar y, por lo tanto, tener recién nacidos vivos, con pocas complicaciones maternales^{15,24–26}.

En la novena reunión del Foro Europeo de SAF, se propuso que el SAF-O debería diferenciarse del trombotico como una entidad distinta, ya que en ausencia de trombosis existe evidencia histológica y bioquímica de la acción de los AAF, además de presentar mejoría en los resultados perinatales con el tratamiento convencional. En este foro se analizaron criterios clínicos adicionales a los clásicos, como lo son dos pérdidas gestacionales consecutivas o 3 no consecutivas, PE tardía, desprendimiento de placenta,

nacimiento pretérmino tardío, 2 o más fertilizaciones *in vitro* fallidas inexplicables¹⁸.

El concepto de SAF-O abarca también aspectos bioquímicos, proponiendo nuevos conceptos como son la presencia de anticuerpos no estandarizados, como antianexina v, antifosfatidilserina, e incluso titulaciones bajas de anticuerpos AAC, detectados en una ocasión, durante el embarazo, ya que se ha demostrado que con el manejo terapéutico se obtienen mejores resultados perinatales¹⁷.

Hasta el 50% de las pacientes con morbilidad obstétrica relacionada tendrán titulaciones bajas de ACL y/o a β ₂GP-I, presentando entonces resultados perinatales similares en relación con aquellas que tienen titulaciones altas y medias, si no reciben tratamiento^{13,27}.

Así como la triple positividad a los AAF se relaciona con una mayor tasa de pérdida durante el embarazo, una sola positividad (AL o a β ₂GP-I, más que AL) se ha reportado más frecuentemente en el SAF-O.

El 15% de las pacientes con historia de PGR, embrionarias y preembrionarias, tienen AAF positivos persistentes, y de no recibir tratamiento hasta un 90% tendrá nuevamente pérdida del embarazo²⁴; la combinación de HBPM + ASA a dosis bajas promueve la implantación embrionaria en las etapas tempranas del embarazo, y además protege contra la trombosis de la vasculatura uteroplacentaria después de una placentación exitosa, con una tasa baja de complicaciones^{24–26,28}.

Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos seronegativo

Existe un grupo de pacientes en las que encontramos antecedentes clínicos, incluyendo los obstétricos, fuertemente relacionados con los resultados perinatales adversos de manera repetitiva (PGR, historia de enfermedad relacionada con insuficiencia placentaria), persistentemente negativas a las pruebas de laboratorio, que podrían clasificarse como portadoras de SAF-SN, concepto que fue introducido por primera vez en el 2003 por Hughes y Khamashta, quienes describieron a pacientes con manifestaciones clínicas altamente indicativas de SAF, en personas que desarrollaron un rápido daño multiorgánico, progresivo y acelerado clásico de los pacientes con SAF catastrófico, pero con pruebas negativas persistentes de AAF⁵.

En este grupo de pacientes es importante considerar los siguientes aspectos clínicos y bioquímicos:

- Los AAF pueden consumirse con el paso del tiempo, lo que hace que en el momento de la medición obtengamos una prueba de laboratorio positiva que se negativiza posteriormente²⁸.
- Los títulos de AAF pueden disminuir notablemente durante el tratamiento con corticosteroides y antiinflamatorios no esteroideos, fármacos empleados de manera frecuente en el embarazo (ASA, inductores de madurez pulmonar); en estos casos debe solicitarse una nueva titulación en un futuro (3 a 6 meses)²⁹.
- Si la paciente cursa con un evento trombotico durante el embarazo, los AAF pueden consumirse, y por disminuir, por lo que la determinación de los mismos no puede considerarse como definitiva. En los casos que han presentado esta situación se habla de un SAF-SN transitorio, ya que cuando se realizan mediciones seriadas de AAF, el seguimiento revela una seroconversión positiva posterior a la resolución del evento trombotico^{30,31}.
- Debemos considerar si la paciente cursa con síndrome nefrótico, pues habrá una disminución en los niveles de AAF, lo que se atribuye a la pérdida urinaria de IgG, disminución en la síntesis, y/o aumento de su catabolismo^{31,32}.
- Analizar si las técnicas de laboratorio empleadas en la detección se adhieren a la normativa que ha sido estandarizada internacionalmente^{3–5}.
- La determinación de AL puede pasar desapercibida si esta tiene una tipificación débil debido a que la muestra de plasma no está completamente libre de plaquetas, generando un resultado erróneo, por lo que al realizar la determinación de AL deberá llevarse a cabo bajo ultracentrifugación y filtración de plasma²⁸.
- Una pequeña proporción de pacientes negativos para IgG e IgM del AAC o $\alpha\beta_2$ GP-I pueden ser positivos para el isótopo IgA de estos anticuerpos, el cual generalmente no es investigado por los laboratorios convencionales³². En un estudio retrospectivo realizado a 170 pacientes con enfermedad renal, que habían sido clasificadas como SAF-SN, se realizó la determinación de isotipos IgA de $\alpha\beta_2$ GP-I, encontrando que este serotipo se encontraba positivo en un 66% de las pacientes y en un 91% de estas tuvo titulaciones persistentemente positivas^{33,34}.

Sin embargo, la explicación más convincente para la existencia de un grupo de pacientes seronegativas pudiera ser que la gama de pruebas es insuficiente, bien por las limitaciones de las técnicas tradicionales, bien por la existencia de diferentes blancos antigénicos.

Los AAF son anticuerpos que se dirigen contra fosfolípidos, pero también contra complejos proteína/fosfolípidos y cofactores. En últimos años han surgido nuevas líneas de investigación, dirigidas a encontrar nuevos blancos antigénicos, así como depurar técnicas actuales y proponer nuevas metodologías, que detecten no solo anticuerpos contra fosfolípidos, sino también complejos proteína/fosfolípido y cofactores²⁰.

En una serie de casos Conti y colaboradores estudiaron 24 pacientes con diagnóstico de SAF-SN, utilizando técnicas de inmunotinción con cromatografía de capa fina, que es capaz de identificar la reactividad de moléculas de fosfolípidos distintas a las que identifica ELISA, encontrando que el 54,2% fueron positivas a AAC, 45,8% anti vimentina-cardiolipina, 12,5% antiprotrombina y 4,2% anti ane-xina V¹⁰; lo cual propone nuevas líneas de investigación en relación con la búsqueda de anticuerpos no clásicos, como aquellos dirigidos contra proteínas de la cascada de la coagulación, dominios diferentes de β_2 GP-I, plaquetas, glucoproteínas, antígenos mitocondriales y otras moléculas de superficie^{10,20}.

Los AAF pueden también dirigirse contra otros fosfolípidos, como el ácido lisofosfatídico y la fosfatidil-etanolamina, o proteínas como la vimentina y componentes de la proteína C. En

ocasiones estos pacientes son positivos a anticuerpos de fosfolípidos zwitteriónicos (como la fosfatidil etanolamina), a varios complejos de fosfolípidos con proteínas, o bien a fosfolípidos diferentes a los que se estudian de manera convencional²³.

La investigación clínica de otros blancos de los AAF, la implementación y el desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio podrían mejorar la capacidad para detectar SAF. No obstante, la disponibilidad de las pruebas de laboratorio para este tipo de anticuerpos en la práctica diaria es limitada y se realizan solamente con fines de investigación^{28,34}; es controversial si solicitar pruebas adicionales costosas y tratar de identificar estos nuevos AAF, o bien hacer el diagnóstico de SAF-SN y establecer un tratamiento, ante el potencial riesgo de trombosis y resultados perinatales adversos^{35,36}, por lo que pudieran beneficiarse potencialmente con el tratamiento; sin embargo, no existe aún evidencia de calidad que lo demuestre.

Rodriguez-García et al. compararon 87 pacientes con SAF y 67 con SAF-SN, no encontrando diferencias significativas respecto a eventos tromboticos y morbilidad obstétrica, abortos espontáneos tempranos (67,1 vs. 52,1%), óbito (62,5 vs. 59,4%), prematuridad (28,1 vs. 21,7%) o PE (28,1 vs. 23,1%); sin embargo, el diseño retrospectivo es una limitante de este estudio³⁷.

La existencia del SAF-SN sigue siendo controversial, sin embargo es importante considerar esta entidad, ya que el pronóstico del embarazo puede beneficiarse con un manejo oportuno, no existiendo aún evidencia suficiente para realizar una estandarización en el manejo de estas pacientes, por lo que deberá ser individualizado en cada persona de manera multidisciplinaria^{36,38}. No obstante, el diagnóstico de SAF-SN podría aumentar la tasa de falsos positivos, con lo que se implementarían manejos farmacológicos innecesarios, que implican unos recursos económicos y emocionales elevados.

Manejo de la paciente con síndrome antifosfolípido en Obstetricia

Para la descripción de la evidencia disponible en la paciente con SAF se utilizó el sistema GRADE (tabla 3).

Debido a la estrecha relación con problemas médicos graves para el binomio, el manejo debería comenzar de manera preconceptual, y en las pacientes que cuenten con historia obstétrica relacionada es necesario solicitar panel completo de AAF (nivel de evidencia 1B)³⁹.

Si la paciente tiene diagnóstico de confirmación o sospecha de SAF, SAF-O o SAF-SN el abordaje es multidisciplinario, involucrando especialidades como Reumatología, Hematología, Medicina Fetal, Neonatología y Psicología.

En aquellos casos en que la paciente acuda a vigilancia prenatal, en el manejo con antagonistas de vitamina K se debe considerar el cambio de este anticoagulante a HBPM a dosis terapéuticas en combinación con ASA, en especial durante el primer trimestre, por su relación con defectos estructurales severos, en especial durante la organogénesis.

Las recomendaciones actuales consideran que en las pacientes que cuentan con el diagnóstico de SAF, primigestas o con embarazos previos a término sin complicaciones relacionadas, se deberá realizar una monitorización estrecha del binomio con vigilancia del crecimiento fetal, cifras tensionales maternas, ganancia ponderal del binomio y manejo con ASA a dosis bajas, como profilaxis para disfunción placentaria (PE y/o restricción del crecimiento intrauterino [RCIU]); sin embargo, esta decisión se hará a juicio clínico del médico tratante (nivel de evidencia 2B)³⁸.

En un metaanálisis realizado por Mak et al. se analizaron 5 ensayos clínicos que reunían a 334 pacientes con aborto recurrente con positividad a AAF, encontrando que las pacientes que recibieron

Tabla 3
Grados de recomendación y nivel de evidencia (GRADE)

Grado recomendación	Riesgo/beneficio	Calidad metodológica de la evidencia	Implicaciones
1A/Fuerte recomendación, alta calidad de la evidencia	Los beneficios claramente sobrepasan los riesgos	ECA sin limitantes importantes, observacionales alta calidad	Recomendación clara para aplicar la recomendación
1B/Fuerte recomendación, moderada calidad de la evidencia	Claros beneficios que sobrepasan los riesgos	ECA con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, fallas metodológicas o imprecisiones)	Recomendación que se puede aplicar en la mayoría de los pacientes
1C/Fuerte recomendación, baja o muy baja calidad de la evidencia	Los beneficios sobrepasan los riesgos	Estudios observacionales o series de casos	Las recomendaciones pueden cambiar cuando exista evidencia de mayor calidad
2A/Débil recomendación, evidencia de alta calidad	Los beneficios se encuentran casi en balance con los riesgos	ECA con importantes limitaciones o evidencia abrumadora de estudios observacionales	Débil recomendación, la mejor intervención puede variar dependiendo de las circunstancias de las pacientes o valores sociales
2B/Débil recomendación, evidencia de moderada calidad		ECA con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, fallas metodológicas o imprecisas)	Débil recomendación, la mejor intervención puede variar dependiendo de las circunstancias de las pacientes o valores sociales
2C/Débil recomendación, baja o muy baja calidad de la evidencia	No existe certeza sobre los beneficios, riesgos	Estudios observacionales o series de casos	Muy débil recomendación, existen otras alternativas que son igualmente razonables

HBPM + ASA en comparación con las que recibieron únicamente ASA tuvieron una tasa estadísticamente significativa mayor de recién nacidos vivos (RR 1,3 IC 95% 1,04-1,6), demostrando que la combinación de HBPM + ASA es superior con un número necesario a tratar de 5,6, con una disminución del 72% de PE en dicho grupo de pacientes y, por lo tanto, de partos pretérminos asociados a esta afección⁴⁰.

Cuando la paciente tiene diagnóstico de SAF, con historia de PGR, aun sin historia de trombosis, se recomienda HBPM a dosis profilácticas o intermedias + ASA (nivel de evidencia 1B)³⁹, y si tiene antecedente de trombosis deberá considerarse dosis terapéuticas para HBPM (nivel de evidencia 1B)³⁸.

En pacientes con SAF documentado la utilización de heparina fraccionada + ASA vs. ASA y antecedente de PGR ha demostrado una disminución de la pérdida del embarazo con RR 0,44, IC 95% 0,33-0,66 (nivel de evidencia 1B); sin embargo, no hubo diferencia significativa en cuanto a la presentación de complicaciones relacionadas con disfunción placentaria (RCIU: RR 1,71, IC 95% 0,48-6,17; PE: RR 0,43, IC 95% 0,09-2,08) (nivel de evidencia 1C) en ensayos clínicos aleatorizados, aunque estos tienen una baja calidad metodológica, con imprecisiones y sesgos.

Respecto al manejo en el puerperio de pacientes que cuentan con el diagnóstico de SAF, que no recibieron tromboprofilaxis y sin factores de riesgo para trombosis, se recomienda utilizar únicamente la HBPM 7 días posparto; si cuenta con factores de riesgo para trombosis o bien estuvo en tratamiento durante el embarazo con HBPM, hay que considerar extenderlo durante 6 semanas (nivel de evidencia 2C)³⁸.

Sin embargo, la controversia gira en torno al manejo del grupo de pacientes con SAF-O más que sobre el diagnóstico, ya que el pilar del tratamiento de este grupo de pacientes es la HBPM + ASA (que contribuye a limitar los eventos vasculares, trombóticos, inflamatorios, la activación del complemento, la cascada de la coagulación), que potencialmente mejora el pronóstico para el binomio, disminuyendo los resultados perinatales adversos; sin embargo, no existe en la actualidad evidencia que demuestre que el manejo estandarizado tenga un efecto benéfico significativo, ya que no se cuenta 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 (nivel de evidencia 2B)³⁸.

En mujeres con historia de PGR, que no cumplen con los criterios clínicos y/o diagnósticos de SAF, no se cuenta aún con evidencia suficiente que sustente una mejoría en los resultados perinatales con la utilización de HBPM + ASA a dosis bajas, además de que

podría aumentar el riesgo de sangrado durante la resolución del embarazo (nivel de evidencia 2B)^{40,41}.

En fisiopatología de la PE, la disfunción endotelial y plaquetaria es la hipótesis central para la utilización de agentes antiplaquetarios que previenen o retrasan la disfunción placentaria (ASA a dosis bajas), lo que se asocia con una disminución en el riesgo relativo para PE. En una revisión sistemática Cochrane se evaluaron 43 ensayos clínicos con 32.590 pacientes con factores de riesgo para disfunción placentaria, encontrando una disminución significativa del riesgo (RR 0,83, IC 95% 0,77-0,89) para PE, con un NNT de 28 en pacientes de alto riesgo (nivel de evidencia 1B). Algunos han recomendado la terapia anticoagulante con HBPM o heparina fraccionada en pacientes con muy alto riesgo para PE, lo cual es biológicamente plausible, no solo por la disminución de la formación de trombos, sino también por los efectos de la HBPM antiapoptóticos en el trofoblasto, lo cual es un potencial detonante de PE.

En un ensayo clínico aleatorizado se incluyeron 80 pacientes sin trombofilia documentada, con un riesgo incrementado para PE con base en la historia clínica y polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina subyacente o con delección del mismo, utilizando HBPM (deltaparina 5.000 U/día), encontrando que las pacientes con este tratamiento tuvieron una menor incidencia de resultados perinatales adversos, con un 74,1% de disminución de PE (RR 0,26, IC 95% 0,08-0,86) y un 77,5% de reducción en RCIU (RR 0,14, IC 95% 0,03-0,56); sin embargo, tiene como limitante que se trata únicamente de pacientes portadoras de este polimorfismo (pacientes homocigotas para polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina)⁴². Un estudio piloto subsecuente de 110 pacientes en las que no fue posible identificar trombofilia y con antecedente de PE severa, RCIU, desprendimiento de placenta o muerte fetal se aleatorizaron para utilizar dosis profilácticas de deltaparina o sin esta, reportando que el grupo que fue tratado con HBPM presentó menores tasas de PE, RCIU y desprendimiento prematuro de placenta (OR ajustada 0,15, IC 95% 0,03-0,70)⁴³; sin embargo, este estudio no tuvo cegamiento y terminó antes de completarse el tamaño de la muestra por presentar un efecto exagerado del beneficio, lo cual pudiera ser adjudicado a la utilización de la HBPM, por lo que se considera únicamente un estudio preliminar sin tener validez para utilizarse en la práctica clínica diaria. Los resultados de estos estudios necesitan interpretarse con cautela, ya que no queda claro si los efectos positivos de la HBPM para prevenir PE pueden ser generalizados.

En pacientes con historia de óbito, PE o RCIU, en las que no se ha documentado SAF, deberá utilizarse ASA a dosis bajas, sin existir evidencia del beneficio de la utilización de dosis profilácticas

o terapéuticas de heparina no fraccionada o bien dosis profilácticas de HBPM (nivel de evidencia 1B)^{38,39}.

En las pacientes diagnosticadas con SAF-SN el manejo debería ser el mismo que en aquellas con SAF ya diagnosticado; sin embargo, no existen estudios aleatorizados con un adecuado diseño que demuestren el beneficio (nivel de evidencia 2C)^{26,38}.

Es importante, tanto en las pacientes con SAF definitivo como en las SAF-O y SAF-SN, realizar una monitorización estrecha durante el embarazo de la presión arterial materna, la ganancia ponderal del binomio, estudios de laboratorio periódicos incluyendo plaquetas, complemento y titulaciones de anticuerpos (AAC, AL, y a β_2 GP-I). Así mismo, la vigilancia fetal requerirá estudios estructurales tanto de primer como de segundo trimestre; en el tercer trimestre se centrará en el crecimiento fetal, en la búsqueda de datos de insuficiencia placentaria de manera temprana y tardía; el doppler de arterias uterinas tiene un papel fundamental, por correlacionarse con la predicción de disfunción placentaria (PE y/o RCIU).

Conclusiones

El SAF en la mujer en edad reproductiva puede manifestarse inicialmente con problemas de fertilidad, en etapas tempranas de la gestación (embrionaria y preembrionaria), así como en relación con insuficiencia placentaria e incluso muerte fetal, incrementando la morbimortalidad materna y fetal.

Las complicaciones obstétricas son debidas a múltiples procesos inmunológicos relacionados con la naturaleza heterogénea de los AAF y sus diversos mecanismos de acción (fenómenos inflamatorios, la activación del complemento, la cascada de la coagulación, en algunos casos infarto y trombosis), no exclusivamente con un evento primario trombotico, por lo que se ha propuesto cómo diferenciar a este grupo de pacientes del SAF trombotico.

Las manifestaciones obstétricas relacionadas con SAF son clínicamente relevantes y ameritan áreas de investigación sobre todo en el enfoque terapéutico, ya que al parecer tienen un riesgo mayor para enfermedad relacionada con insuficiencia placentaria (PE, RCIU) y mortalidad neonatal; sin embargo, la aplicación clínica de estas observaciones está por determinarse, ya que aún no existe evidencia suficiente. El planteamiento de este grupo nos obliga también a realizar un análisis juicioso sobre las condiciones clínicas y técnicas de la toma de anticuerpos, así como la posibilidad de la presencia de otros anticuerpos no estandarizados, ya que tanto el grupo de SAF-O como el de SAF-SN, además del riesgo de morbilidad relacionada con el embarazo, tienen potencialmente riesgo de eventos tromboticos y requerirán tratamiento durante el embarazo, el puerperio y, probablemente, a largo plazo.

El abordaje de la paciente durante el embarazo debe ser multidisciplinario, preferentemente de forma preconcepcional, y deberá realizarse una vigilancia estrecha del binomio desde el inicio de la gestación, con el objeto de disminuir la morbimortalidad asociada maternofetal, así como las secuelas que pudieran presentarse de manera secundaria.

El manejo del SAF es en muchos de los casos incierto, y en ausencia de evidencia científica, el juicio clínico y la experiencia son relevantes para mejorar los resultados perinatales; el comportamiento y la naturaleza del SAF durante el embarazo es tema de debate y debe ser confirmado por estudios experimentales bien diseñados que involucren una gran cantidad de pacientes, para poder mejorar la calidad en la atención.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Stone S, Khamashta M, Poston L. Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus*. 2001;10:67–74.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1309.
- Alessandri C, Conti F, Pendolino M, Macini R, Vaselini G. New autoantigens in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2011;10:609–16.
- Rand J, Wolgast L. Does and don'ts in diagnosing antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:455–9.
- Hughes G, Khamashta M. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1127.
- Levine J, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:752–63.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376:1498–509.
- Di Prima F, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, et al. Antiphospholipid syndrome during pregnancy: The state of the art. *J Prenat Med*. 2011;5:41–53.
- Wu S, Stephenson M. Obstetrical antiphospholipid syndrome. *Semin Reprod Med*. 2006;24:40–53.
- Conti F, Capozzi A, Truglia S, Lococo E, Longo A, Misasi R, et al. The mosaic of "seronegative" antiphospholipid syndrome. *J Immunol Res*. 2014;2014:389601.
- Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306.
- De Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13:795–813.
- Mekinian A, Loire-Berson P, Nicaise-Roland P, Lachassinne E, Stirnemann J, Boffa MC, et al. Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels. *J Reprod Immunol*. 2012;94:222–6.
- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114:409–14.
- Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placenta of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015;14:446–71.
- De Carolis S, Botta A, Santucci D, Salvi D, Moresi S. Complementemia and obstetric outcome in pregnancy with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012;21:776–8.
- 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*. 2015;14:387–95.
- Swadzba J, Sydor WJ, Kolodziejczyk J, Musial J. Summary of the 9th meeting of the European Forum of Antiphospholipid Antibodies. *Lupus*. 2014;23:395–9.
- Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, de Carolis S, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: A multicentre, case-control study. *Rheumatology*. 2011;50:1684–9.
- Misasi R, Capozzi A, Longo A, Recalchi S, Lococo E, Alessandri C, et al. "New" antigenic targets and methodological approaches for refining laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Immunol Res*. 2015;2015:858542.
- De Maat MP, de Groot CJ. Thrombophilia and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:106–10.
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1428–32.
- Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie JJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2015;113:13–9.
- Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*. 1997;25:253–7.
- Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:1584–9.

26. Chighizola CB, Gerosa M, Trespidi L, di Giacomo A, Rossi F, Acaia B, et al. Update on the current recommendations and outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:1505–17.
27. Sweiss NJ, Bo R, Kapadia R, Manst D, Mahmood F, Adhikari T, et al. IgA anti-beta2-glycoprotein 1 autoantibodies are associated with an increased risk of thromboembolic events in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One.* 2010;5:e12280.
28. Favaloro EJ, Wong RC. Laboratory testing for the antiphospholipid syndrome: Making sense of antiphospholipid antibody assays. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:447–61.
29. Silveira L, Jara L, Espinoza L. Transient disappearance of serum antiphospholipid antibodies can also be due to prednisone therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14:217–26.
30. Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Morioka T, et al. Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases. *Int J Hematol.* 2013;97:345–50.
31. Miret C, Cervera R, Reverter JC, García-Carrasco M, Ramos M, Mollà M, et al. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: Transient 'seronegative' antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:541–4.
32. Pérez-Vázquez M, Cabiedes J, Cabral A, Alarcón-Segovia D. Decrease in serum antiphospholipid antibody levels upon development of nephrotic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: Relationship to urinary loss of IgG and other factors. *Am J Med.* 1992;92:357–62.
33. Anis S, Ahmed E, Muzaffar R. Prevalence of anti-β2GPI antibodies and their isotypes in patients with renal diseases and clinical suspicion of antiphospholipid syndrome. *J Nephropathol.* 2013;2:181–9.
34. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GR. Anticardiolipin antibodies: Isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:1–6.
35. Alessandri C, Conti F, Pendolino M, Mancini R, Valesine G. New autoantigens in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2011;10:609–16.
36. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco M. 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.* 2015;14:401–14.
37. Rodríguez-García JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called ‘seronegative APS’). *Ann Rheum Dis.* 2012;71:242–71244.
38. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: Lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:586–96.
39. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 2 Suppl:e691S–S736.
40. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:281–8.
41. De Jong PG, Kaandorp S, di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21:CD004734.
42. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni G, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005;45:86–91.
43. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: A pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2009;7:58–64.