

# Comportamiento de anticardiolipinas en gestantes

Drs. Juvenal Girón\*, María Betzabeth Castillo\*, José Alberto Cabrera\*\*

Consulta de Medicina Interna. Instituto de Especialidades Quirúrgico Los Mangos y Hospital Metropolitano del Norte, Estado Carabobo. Venezuela

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar los niveles de anticuerpos anticardiolipina en gestantes portadoras del síndrome antifosfolipídico que fueron tratadas en la consulta de medicina interna durante el período 2001-2012.

**Métodos:** Estudio de campo, descriptivo, longitudinal. La población que se estudió fue de 86 pacientes portadoras del síndrome antifosfolipídico. No se tomó en cuenta el criterio del intervalo de al menos 12 semanas para el diagnóstico definitivo.

**Resultados:** En relación con los niveles de IgM e IgG de anticuerpos anticardiolipinas el promedio más alto (30,98) y (19,62) predominó en el primer trimestre del embarazo. El nivel mayor de IgM que se evidenció fue 198, mientras que el menor fue 0,6 durante toda la gestación. Los anticuerpos IgM en el tercer trimestre disminuyeron en 55,81 % con respecto al primer trimestre.

**Conclusiones:** A pesar de que los niveles de anticuerpos son impredecibles, en las últimas etapas de la gestación los anticuerpos anticardiolipinas IgM disminuyeron con respecto a las primeras etapas.

**Palabras clave:** Síndrome antifosfolipídico. Anticuerpos antifosfolipídicos. Anticuerpo anticardiolipina. Embarazo. Pérdidas fetales recurrentes.

## SUMMARY

**Objective:** Evaluate the levels of anticardiolipin antibodies for pregnant carrying the antiphospholipid syndrome that were treated in internal medicine, period 2001-2012.

**Methods:** A descriptive, longitudinal non-experimental and field study. The population studied was 86 patients carrying the SAF, did not take into account the criteria in the interval of at least 12 weeks for definitive diagnosis.

**Results:** In relation to the levels of IgM and IgG anticardiolipin antibodies the highest average (30.98) and (19.62) prevailed in the first trimester of pregnancy. The higher level of IgM was 198, while the lowest was 0.6 during the entire pregnancy. IgM anticardiolipin antibodies in the third quarter decreased by 55.81 % over the first quarter.

**Conclusions:** Although antibody levels are unpredictable, in the latter stages of gestation IgM anticardiolipin antibodies decreased with respect to the early stages.

**Key words:** Antiphospholipid syndrome. Antiphospholipid antibodies. Anticardiolipin antibodies. Pregnancy. Recurrent fetal loss.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es relativamente joven en cuanto a su descubrimiento, siendo Graham Huges quien individualizó dicho

síndrome en el año 1983 (1).

Se define clínicamente, por un estado trombofílico o de hipercoagulabilidad caracterizado por trombosis arteriales y venosas y por complicaciones obstétricas en forma de pérdidas fetales recurrentes (2,3). Suele asociarse también a trombocitopenia, anemia hemolítica, enfermedad valvular cardíaca no

\*Médico Cirujano

\*\*Médico Internista, Especialista en Medicina Materno-Fetal.

reumática y livedo reticularis, entre otros; y cursa con títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) (1,3-6).

El SAF puede ser primario, o secundario a otras enfermedades inflamatorias, y su asociación más frecuente es con Lupus eritematoso sistémico (LES) (7,8).

La tasa de pérdidas fetales prospectiva en el SAF primario es del 50 %-70 %, y en el SAF secundario principalmente LES, alcanza el 90 % (9). En la actualidad se cree que un 7 % y un 25 % de los abortos recurrentes no explicados por causas obstétricas se deben a la presencia de AAF (10).

Los principales anticuerpos descritos son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (AAC) y el anti-beta-2-glicoproteína-1 (B2GP1) (11-14). Se han descrito otros anticuerpos como antifosfatidil-serina, antifosfatidil-inositol, antifosfatidil-glicerol, antifosfatidil-etanolamina, antifosfatidil-colina y antianexina V (15,16).

Se ha determinado que los AAC son muy sensibles pero tienen baja especificidad, ya que se encuentran positivos en una variedad de trastornos del tejido conectivo y patologías infecciosas. Sin embargo, los AAC son clínicamente significativos cuando se presentan en LES y SAF (17).

Se ha establecido claramente la asociación entre los AAF y los fenómenos tromboticos, pero los mecanismos por los cuales estos anticuerpos ejercen la acción no están bien identificados (18). Una teoría que explica la trombosis placentaria es que la unión de los AAC con la cardiolipina depende de la presencia de un cofactor plasmático denominado beta-2-glicoproteína. Esta se detecta en concentraciones elevadas en la superficie del sincitiotrofoblasto. La pérdida de la glicoproteína por un anticuerpo dirigido contra ella, podría evitar la implantación o provocar una trombosis en el espacio intervilloso (5,19,20).

Los criterios clasificatorios del SAF fueron establecidos por primera vez en 1998, en la Conferencia Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos celebrada en Sapporo (Japón). Posteriormente, en 2005, se efectuó una revisión de esos criterios durante la Conferencia Internacional de Sydney (Australia) (21).

Entre los criterios clínicos tenemos:

**1. Fenómenos tromboticos**

- Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido.
- La trombosis debe confirmarse mediante estudios de imagen, Doppler o histológicos, con la

excepción de la trombosis venosa superficial.

- Para la confirmación histopatológica, debe estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación en la pared vascular.

**2. Manifestaciones obstétricas**

- a) Una o más muertes idiopáticas de un feto morfológicamente normal a partir de las 10 semanas de gestación, con una morfolología fetal normal confirmada por ecografía o por un examen directo del feto.
- b) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal a partir de las 34 semanas de gestación, debido a preeclampsia o eclampsia, o a una insuficiencia placentaria grave.
- c) Tres o más abortos idiopáticos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación, una vez excluidas otras causas como anomalías en la anatomía materna, alteraciones hormonales o cromosómicas paternas y maternas.

Criterios de laboratorio:

1. AAC de isotipo IgG o IgM en sangre, presentes a título moderado o alto, en 2 o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas, determinados mediante técnica de ELISA para AAC dependientes de beta-2-glicoproteína.
2. Al presente en plasma, en 2 o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas, determinadas de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia:
  - a) Prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos demostrada con las pruebas de cribado, por ejemplo, el tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de caolín, tiempo de Russell, tiempo de protrombina diluido o tiempo de textarina.
  - b) No corrección de la prolongación del tiempo de coagulación en las pruebas de cribado al añadirle plasma pobre en plaquetas.
  - c) Acortamiento o corrección de la prolongación del tiempo de coagulación en las pruebas de cribado al añadirle fosfolípidos.
  - d) Exclusión de otras coagulopatías, como el inhibidor del factor VIII.
3. Anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína 1 de isotipo IgG o IgM en sangre, presentes a título moderado o alto, en 2 o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas, determinados mediante técnica de ELISA (6,19,21).

El diagnóstico de SAF exige al menos un criterio clínico y otro de laboratorio. La presencia de AAF se debe verificar en más de 2 ocasiones con un intervalo de al menos 12 semanas (22).

El tratamiento óptimo de la embarazada con anticuerpos antifosfolipídicos y una o más pérdidas fetales después de las 10 semanas de gestación sin trombosis es controversial. Los estudios demuestran que la combinación de heparina de bajo peso molecular (HBPM) y aspirina (ASA) reduce significativamente las pérdidas fetales comparadas con el uso de solo ASA. Los consensos sugieren que las mujeres con anticuerpos antifosfolipídicos y una historia de 2 o más pérdidas tempranas o 1 o más pérdidas tardías que no presentan historia primaria de trombosis reciben tratamiento combinado con ASA y HBPM durante el embarazo (23,24).

Por lo anteriormente expuesto, se establece como objetivo evaluar los niveles de anticuerpos anticardiolipina en gestantes portadoras del síndrome antifosfolipídico que fueron tratadas en la consulta de medicina interna durante el período 2001-2012.

## MÉTODOS

Se trató de una investigación de tipo descriptiva de corte longitudinal, donde se evalúan los niveles de AAC de mujeres embarazadas portadoras del SAF en el período 2001-2012, con un diseño no experimental, de campo sin intervención en las variables estudiadas.

La población que se estudió fue de 86 pacientes embarazadas en edades comprendidas entre 23 a 44 años de edad, que acudieron a la consulta de medicina interna, en el Instituto de Especialidades Quirúrgicas Los Mangos y en el Hospital Metropolitano del Norte, que presentaron al menos un criterio clínico y niveles de anticuerpos anticardiolipinas positivos en cualquier trimestre del embarazo. Se tomaron en cuenta los criterios clasificatorios del SAF,

establecidos en la Conferencia Internacional de AAF celebrada en Sapporo (Japón), revisados en la Conferencia Internacional de Sydney (Australia) en el 2005. Recibieron tratamiento con HBPM, ASA y prednisona, individualizando cada caso. Este grupo de trabajo no tomó en cuenta el intervalo de al menos 12 semanas en aquellas pacientes que se demostraron AAC por primera vez para el tratamiento, ya que la espera de 12 semanas en el momento crítico del primer trimestre de la gestación, donde se producen muchas pérdidas fetales sin iniciar tratamiento, pondría en peligro según nuestro criterio la continuidad del embarazo (21).

La toma de datos se realizó siguiendo las normas de bioética y seguridad del Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT), previa firma de consentimiento informado. Se revisaron las historias clínicas y se transcribió la información en fichas.

Los datos recogidos se agruparon en cuadros, mediante el uso de Microsoft office excel 2010, aplicándose estadística descriptiva con valores de media. Se representaron los datos en tablas estadísticas.

## RESULTADOS

Los niveles de AAC se hallaron en mayor proporción en un rango de 0-80 UI/mL, donde un 96,4 % fueron AAC IgG y 94 % de AAC IgM durante el primer trimestre, un 98,6 % de AAC tanto IgG como IgM durante el segundo trimestre y un 97,5 % de AAC IgG y el 98,6 % de AAC IgM en el tercer trimestre. Solo en un 3,48 % se encontraron niveles de AAC IgM por encima de 140 UI/mL únicamente durante el primer trimestre de la gestación (Cuadro 1).

Cuadro 1. Frecuencia de niveles de anticuerpos anticardiolipina (ACA) en los trimestres del embarazo en pacientes portadoras del síndrome antifosfolipídico

Niveles de ACA	Primer trimestre		Segundo trimestre				Tercer trimestre					
	IgG		IgM		IgG		IgM		IgG		IgM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0 - 20	53	61,63	41	47,68	65	75,59	52	60,47	65	75,59	55	63,96
20,1 - 40	26	30,24	24	27,91	15	17,44	30	34,89	18	20,93	28	32,56
40,1 - 60	4	4,65	9	10,47	4	4,65	2	2,32	1	1,16	1	1,16
60,1 - 80			7	8,14	1	1,16	1	1,16			1	1,16
80,1 - 100	2	2,32	1	1,16	1	1,16			2	2,32		
100,1 - 120	1	1,16	1	1,16			1	1,16			1	1,16
120,1 - 140												
140,1 - 160			2	2,32								
160,1 - 180												
180,1 - 200			1	1,16								

Se obtuvo la media de los niveles de AAC IgG para el primer trimestre de 19,62 UI/mL; segundo trimestre 15,36 UI/mL y para el tercer trimestre 15,63 UI/mL, mientras que los niveles de IgM de 30,98 UI/mL; 18,70 UI/mL y 18,49 UI/mL para el primer, segundo y tercer trimestre de gestación respectivamente.

El nivel más elevado de AAC IgM durante el primer trimestre fue 198 UI/mL y el menor fue 0,6 UI/mL, mientras que en el tercer trimestre el mayor fue 120 UI/mL y el menor fue 0,4 UI/mL. Con respecto al nivel superior de IgG en el primer trimestre fue 106 UI/mL y el inferior fue 0,8 UI/mL a diferencia de los niveles encontrados en el tercer trimestre, siendo el mayor 92 UI/mL y el menor 0,4 UI/mL.

En 54 pacientes se observó una disminución de las inmunoglobulinas estudiadas posterior al tratamiento, mientras que en 32 pacientes ocurrió lo contrario (Cuadro 2).

Cuadro 2. Comportamiento de los niveles de IgG e IgM de anticuerpos anticardiolipinas (AAC) entre el 1er y 3er trimestre del embarazo

	IgG		IgM	
	n	%	N	%
Disminución	54	62,79	48	55,81
Aumento	32	37,21	38	44,19

**DISCUSIÓN**

En mujeres con pérdidas gestacionales, la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina varía entre un 4,6 % y un 50,7 % con un promedio de 15,5 %; sin embargo, en el grupo de mujeres con pérdidas gestacionales posterior a la semana 20, la prevalencia puede llegar a ser del 30 % (10).

De acuerdo con Cervera y col. (5), los isotipos de AAC relevantes para el diagnóstico de SAF son los IgG y los IgM. Los de isotipo IgG son los más prevalentes y son los que se asocian en mayor proporción con las manifestaciones clínicas del mismo, en nuestro estudio no hubo una diferencia significativa entre la prevalencia de los niveles de AAC del isotipo IgG e IgM, encontrándose en proporciones por encima del 95 % para ambos isotipos, a diferencia de Garcia y col. donde los valores de AAC para isotipos IgG e IgM se encontraban en un 88,4 %.

A pesar de que los niveles de anticuerpos son impredecibles, podemos inferir para este grupo, que

en las últimas etapas de la gestación los AAC IgM disminuyeron con respecto a las primeras etapas, ya que gracias a un manejo adecuado las pacientes pudieran tener menos riesgo de presentar episodios trombóticos y pérdidas fetales recurrentes durante los primeros períodos del embarazo, así como, llegar a un feliz curso y término de la gestación.

Queda mucho por aprender y seguir estudiando para comprender mejor los mecanismos que conducen a la trombosis vascular y pérdidas fetales y así obtener las mejores evidencias para diagnóstico y tratamiento adecuado.

**REFERENCIAS**

1. Alonso S, Inglada L, Pérez G. Síndrome antifosfolipídico, estado actual. *An Med Interna*. Madrid, España. 2007;24(5):242-248.
2. Pelusa H, Valdés M, Bearzotti M, Steves S, Sjobert I, et al . Anticuerpos anti-anexina V y otros marcadores de actividad antifosfolipídica en mujeres abortadoras recurrentes con enfermedades autoinmunes. *Rev Arg Reumatol*. 2012;23(2):16-24.
3. Willis R, Harris N, Pierangeli S. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(4):305-321.
4. Gillis D, Wong R. Rarer Clinical Associations of Antiphospholipid Antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(4):328-332.
5. Cervera R, Ruiz-Irastorza G. Avances en enfermedades autoinmunes sistémicas: Avances en síndrome antifosfolipídico. Barcelona, España: MARGE Medica Books; 2009.
6. Cervera R. XLIX Reunión Nacional de la AEHH y XXIII Congreso Nacional de la SETH. Programa educacional. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento del síndrome antifosfolipídico. *Rev Hematol*. 2007.
7. Pacheco R. Síndrome antifosfolipídico. *Rev Med Cost Ric y Centroamer*. 2009;66(589):313-317.
8. Améndola L, Senior M, González N, Borges R. Síndrome antifosfolípido primario y secundario: diferencias clínicas, inmunológicas y pronóstico. *Med Interna*. 2000;16(1):45-56.
9. Fernández N, Alegre J, Chalmeta C, Fernández C, Román J. Terapias hormonales, fertilidad y embarazo en el síndrome antifosfolipídico. *Reumatol Clin*. 2006;2(2):90-106.
10. Toro C, Quintana M, Escobar MF, Cañas C, Iglesias A, Restrepo JF. Enfermedad reumatológica y embarazo. *Rev Colomb Reumatol*. 2007;14(14):54-64.
11. Cervera R, Cordero A, Oltra M, Martínez M. Embarazo y enfermedades autoinmunes sistémicas. *JANO*. 2006;1(619):35-38.
12. Castillo M, Castillo C, Hamzi K, Rausseo L. Evaluación de patrones de salud en hijos de mujeres portadoras de síndrome antifosfolipídico tratada en

- la consulta de Medicina Interna, período 2001-2011. Universidad de Carabobo, Trabajo Especial de Grado 2011.
13. Rotondo J, Sáez J, Sánchez M, Moreno R. Consideraciones anestésicas del síndrome antifosfolipídico primera evaluación de sus implicaciones en la literatura latinoamericana: a propósito de un caso. *Rev Venez Anestesiol*. 2000;5(1):20-29.
  14. Tincani A, Casu C, Cartella S, Ziglioli T, Cattaneo R. Gli anticorpi antifosfolipidi: il laboratorio, la patogenesi e la clinica (cosa è utile sapere degli anticorpi antifosfolipidi). *Un occhio in laboratorio, Reumatismo*. 2010;62(1):65-75.
  15. De la red G, Espinoza G, Reverter J, Cervera R. Síndrome antifosfolipídico. *Enfermedades sistémicas autoinmunes*. JANO. 2003;65.
  16. Cabrera J. Lo frecuente en Medicina Clínico Materno Fetal. Valencia, Venezuela: Dirección de Medios y Publicaciones, Universidad de Carabobo; 2009.
  17. Willis R, Harris N, Pierangeli S. Current International Initiatives in Antiphospholipid Antibody Testing. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(4).
  18. Di Simone N, Meroni P, D'Asta M, Di Nicuolo F, D'Alessio M, Caruso A. Pathogenic role of anti-b2-glycoprotein I antibodies on human placenta: Functional effects related to implantation and roles of heparin. *Human Reprod Update*. 2007;13(2):189-196.
  19. Romero J, Alonso A, Lara A, Rivera P, Ayala J. Síndrome antifosfolipídico asociado al embarazo. *Ginecol Obstet Mex*. 2006;74:367-375.
  20. Sauma-Rodríguez J, Sancho-Rojas C, Villalobos-Garita A. Medicina: Tratamiento de las pérdidas fetales en el síndrome antifosfolipido. *Rev Med Cost Ric y Centroamer*. 2007;64(578):49-51.
  21. Aguirre M. Síndrome antifosfolipídico y embarazo. *Cuadernos de autoinmunidad, Sociedad Andaluza de enfermedades autoinmunes* 2012;5(1):10-14.
  22. Porcel J. Manejo del síndrome antifosfolipídico. Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina. 2006;1:1-7.
  23. Ramirez M, Padilla R. Obstrucción de vena central de la retina en paciente femenino de 20 años de edad, asociada a síndrome antifosfolipídicos. *Rev Fac Med*. 2005;28(1):54-58.
  24. Lim W, Crowther A, Eikelboom J. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome. *JAMA*. 2006;295(9).

*Viene de pág. 9*

Los médicos pueden tener dificultades durante una consulta de 10 a 15 minutos para explicar las ventajas de mantener una dieta saludable, especialmente cuando se deben abordar otros problemas o si la paciente no es receptiva a un cambio de estilo de vida. El CDC ofrece varias guías de nutrición que pueden ser accedidos y utilizados por los médicos con facilidad en una consulta para ayudar a las mujeres a lograr hábitos de alimentación más saludables (20,21). Estos recursos también se ocupan de los retos que son únicos para la población marginada, como vivir en una zona con acceso limitado a bajo costo alimentos nutritivos. La entrevista motivacional es una técnica útil para mejorar la comunicación médico-paciente y provocar cambios positivos en el comportamiento del paciente. La información sobre los principios y la práctica de la entrevista motivacional se puede encontrar en el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), Comité Dictamen número 423, "Entrevista Motivacional: una herramienta para el cambio de comportamiento" (22). Educar a las mujeres acerca de las calorías que se consumen con la comida rápida es un paso importante. Ayudar a la paciente en la comparación de la cantidad de calorías diarias que necesita con el número de calorías en forma de prácticos artículos de comida puede ser útil. Información sobre las calorías de la mayoría de las cadenas de comida rápida está en la lista en sus sitios web y en algunos lugares de la cadena que está incluido en el menú. Ayudar a la paciente a identificar opciones saludables, como la parrilla o pollo sin piel, una ensalada, o de otra selección de verduras, a las cadenas de comida rápida más populares, junto con las fuentes de alimentos alternativos, como un mercado de los agricultores locales, puede ser útil en el proceso motivacional. Varias aplicaciones de telefonía ("apps") están disponibles para proporcionar información sobre el número de calorías y la grasa en los alimentos que se ofrecen en las cadenas de comida rápida. Además, estas aplicaciones proporcionan información sobre la ingesta calórica óptima al día para mantener un peso saludable. La mayoría de las aplicaciones móviles son gratis o están disponibles por una tarifa nominal.

*Continúa en pág. 23*