

# Uso de la heparina de bajo peso molecular y aspirina en una paciente con síndrome antifosfolípido y pérdida gestacional recurrente

## *Use of low molecular weight heparin and aspirin in a patient with antiphospholipidsyndrome and recurrent pregnancy loss*

Hernando Augusto Salazar Martínez, MD\*<sup>†</sup>

Eder Ariel Lancheros García, MD\*

Carlos Hernán Becerra Mojica, MD\*<sup>§</sup>

### Resumen

**Introducción:** La pérdida gestacional recurrente (PGR) es una patología frecuente, que causa gran impacto en las parejas conllevando frustración, ansiedad, depresión, gastos excesivos y hasta rupturas de la relación de pareja. Su etiología es multicausal y frecuentemente no se logra determinar. Se presenta el caso de una paciente con PGR quien luego de seis pérdidas gestacionales, en el séptimo embarazo se detectaron anticuerpos antifosfolípidos altos, recibiendo tratamiento de tromboprolifaxis doble hasta la semana 32, obteniéndose un producto pretérmino vivo y sano que evolucionó satisfactoriamente. Se discuten dificultades para la precisión diagnóstica y las modalidades de tratamiento descritos. [Salazar HA, Lancheros EA, Becerra CH. *Uso de heparina de bajo peso molecular y aspirina en una paciente con síndrome antifosfolípido y pérdida gestacional recurrente. MedUNAB 2011;14(3):188-192*]

**Palabras claves:** Heparina de bajo peso molecular, Aspirina, Pérdida del embrión, Aborto habitual, Síndrome antifosfolípido.

### Summary

Recurrent pregnancy lost (RPL) is a common condition that causes great impact on partners leading frustration, anxiety, depression, excessive spending and even breaks in the relationship. Its etiology is multifactorial and often can not be determined. This paper describes a case of a patient who after six RPL losses, in the seventh pregnancy is detected high positive antiphospholipid antibodies. She receive thromboprophylaxis twice a week until 32 weeks of gestational age, produced an healthy preterm newborn with a good prognosis. We discuss difficulties in the diagnostic accuracy and treatment modalities described. [Salazar HA, Lancheros EA, Becerra CH. *Use of low molecular weight heparin and aspirin in a patient with antiphospholipidsyndrome and recurrent pregnancy loss. MedUNAB 2011;14(3):188-192*]

**Key words:** Low molecular weight heparin, Aspirin, Embryo loss, Habitual abortion, Antiphospholipid syndrome.

\* Unidad Materno Fetal Reynaldo Mora Restrepo, Hospital Universitario de Santander, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

<sup>†</sup> Profesor Asociado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

<sup>§</sup> Profesor Asociado, Departamento de Ginecosbtetrícia, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Salazar, Carrera 18 No 158-72 Club House 1, Cañaveral, Floridablanca, Santander. Correo electrónico: asalazarmartinez1@gmail.com

Artículo recibido: 5 de octubre de 2011; aceptado: 13 de diciembre de 2011

## Introducción

La pérdida gestacional recurrente (PGR), también conocida como aborto habitual, se define en aquellas pacientes que presentan tres o más abortos consecutivos.<sup>1</sup> Se presenta aproximadamente entre 1-5% de las parejas que intentan formar una familia.<sup>2</sup> Su etiología es multifactorial, por lo cual amerita estudios detallados y exhaustivos que permitan elucidar la causa, orientar el manejo y así llevar el embarazo a la mayor edad gestacional (EG) posible.<sup>3,4</sup>

El objetivo del presente artículo es presentar un caso típico de la enfermedad en una mujer con historia de múltiples pérdidas gestacionales; en ella fue posible establecer una causa de origen inmunológico e indicar tratamiento siguiendo las pautas de la literatura médica disponible con antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y vigilancia materno fetal estricta con un desenlace favorable.

## Caso clínico

Paciente de 31 años, G8P1M1A6V0, con antecedente de un óbito de 27 semanas por insuficiencia placentaria y seis abortos (cuatro de ellos antes de la semana 10 de EG y dos a la semana 21), sin otros antecedentes patológicos. Estudios realizados para síndrome antifosfolípidos fueron negativos hasta el séptimo embarazo; previo al embarazo actual se detectaron títulos séricos positivos (1:200) de anticuerpos IgG cardiolipina. Otros estudios realizados fueron negativos: antitrombina III, proteína C y S, factor V de Leyden y anticuerpos antinucleares (ANA). La paciente acude a control preconcepcional y se decide iniciar ácido acetilsalicílico (ASA).

A la 4ª semana de EG del presente embarazo se realizó control de IgG cardiolipina (1:400) e IgM (1:50; positivo débil), con anticoagulante lúpico negativo. Examen físico de la paciente estaba dentro de límites normales. Se decide iniciar a partir de semana 11 enoxaparina 40 mg SC/día y continuar ASA 100 mg/día; el control de anticuerpos en dicho momento era IgG cardiolipina negativo e IgM positivo (1:200). Ecografías obstétricas de control evidencian adecuado patrón de crecimiento fetal sin alteraciones.

En la semana 29 de EG la paciente presenta amenaza de parto pretérmino; inicialmente fue tratada con nifedipino dosis de carga 30 mg y luego 10 mg c/6 horas y progesterona micronizada 200 mg/día, sin mejoría, por lo cual se añade sulfato de magnesio con mejoría parcial pero persistiendo las contracciones sin cambios cervicales mayores. Se realizan pruebas de bienestar fetal, donde se evidencia monitoreo fetal tipo I, con perfil biofísico de 8/8 e índice de líquido amniótico de 8 cm ( $P_{10}$ ); ante persistencia de actividad uterina se aplica esquema completo de maduración pulmonar con betametasona y se realiza cesárea a las 31 semanas de EG. Se obtuvo recién nacida de 1,870 gr, Apgar al minuto de 8/10,

quien requirió soporte ventilatorio básico con adecuada respuesta y evolución clínica favorable. La paciente recibió además tromboprolifaxis durante seis semanas posterior al nacimiento.

## Discusión

A finales de 1930 pudo llevarse a cabo el tamizaje de anticuerpos para sífilis utilizando una base inmunológica que incluyó el fosfolípido cardiolipina como un componente esencial. Su extenso uso llevó a detectar personas con pruebas serológicas falso positivo que posteriormente se asociaron con lupus eritematoso sistémico (LES) y otras patologías autoinmunes. En 1950 se desarrollaron pruebas que permitían evaluar la presencia de inhibidores de la coagulación en pacientes con LES, los cuales luego fueron llamados anticoagulantes lúpicos (LA). En los años 80, Harris y colaboradores identificaron los anticuerpos anticardiolipina (aCL). En 1990, tres grupos independientemente descubrieron que los aCL en la mayoría de los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) no se unían directamente a la cardiolipina sino a una proteína plasmática que se une a los fosfolípidos, la  $\beta_2$ -glicoproteína I ( $\beta_2$ -GPI). En el 2005, el Consenso Internacional de la Clasificación Definitiva de SAF reconoció a los anti- $\beta_2$ -GPI, junto a LA y aCL, como anticuerpos diagnósticos; sin embargo, la estandarización y la aplicación anti- $\beta_2$ -GPI están aún en investigación.<sup>5</sup> En el presente caso clínico se estableció el diagnóstico definitivo de síndrome antifosfolípido utilizando los criterios de Sapporo de acuerdo con la actualización de 2005,<sup>6</sup> cumpliendo el criterio clínico (tres abortos espontáneos menores a semana 10) y el criterio de laboratorio (anticuerpos anticardiolipina tipo IgG e IgM en dos ocasiones con un intervalo de doce semanas).

En el abordaje inicial de las pacientes con PGR es importante identificar la etiología. Al revisar la literatura médica disponible en una serie de casos de 545 mujeres con diagnóstico de PGR, aproximadamente en un 40% no se logra identificar la causa, por lo cual al relacionarlo con el caso clínico presentado pudiera ser una explicación a los múltiples abortos previos de la paciente dado que en su momento fueron realizados los estudios paraclínicos pertinentes con resultados normales.<sup>7</sup> No fue sino hasta el séptimo embarazo donde se pudo establecer el diagnóstico de SAF. La mayoría de estudios actualmente reportan pruebas positivas para esta patología entre un 5-20% en casos de PGR.<sup>8</sup> Cabe mencionar que la segunda causa más importante de PGR es de origen inmunológico, hasta en un 25%, seguido por causas anatómicas, endocrinas, infecciosas y genéticas.<sup>6</sup>

La trombosis es probablemente la presentación más común del SAF.<sup>9</sup> Cualquier lecho arteriovenoso puede afectarse, incluso aquellos infrecuentemente comprometidos por otras causas protrombóticas. La trombosis venosa, en especial la

venosa profunda de las piernas, es la manifestación más común y ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes; sin embargo, no es el caso de la presente paciente, lo cual es un elemento de buen pronóstico y orienta el manejo.<sup>10</sup>

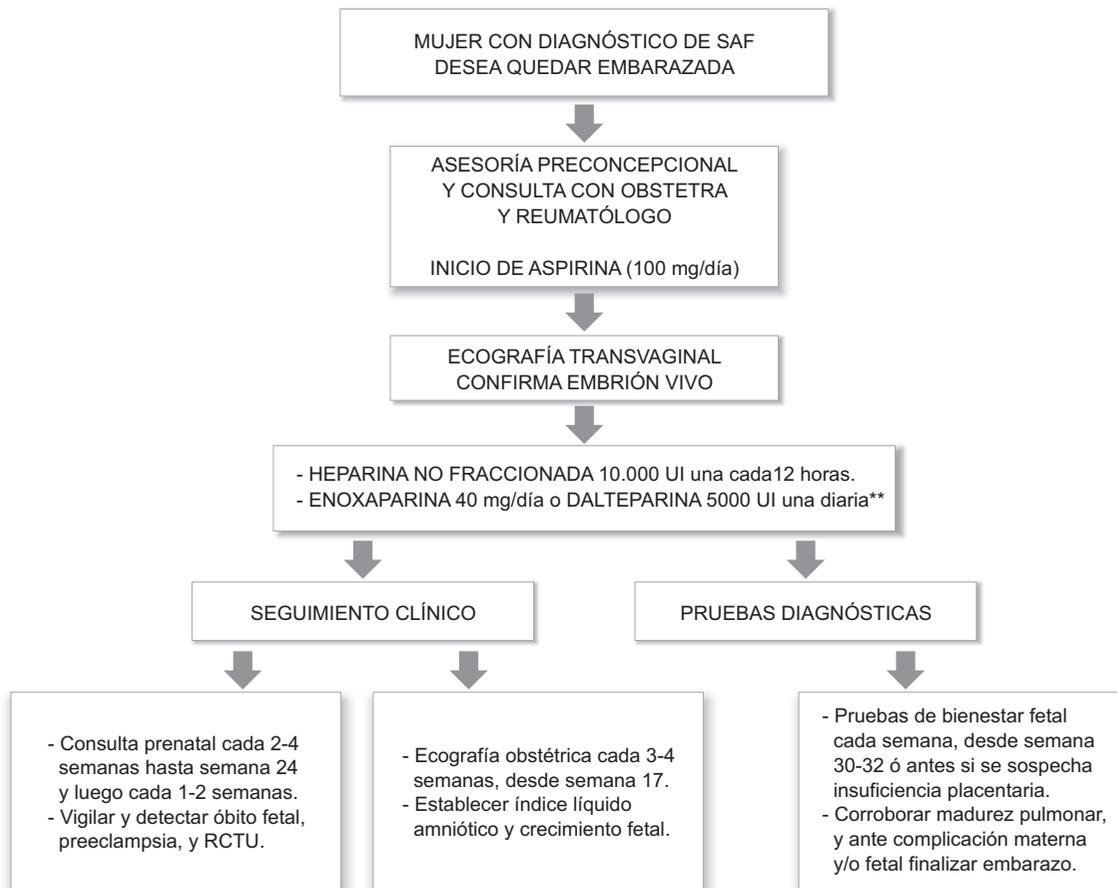
El SAF ha sido reconocido por ser una causa importante de pérdidas de embarazo luego de las 20 semanas de EG.<sup>11</sup> En las pacientes con PGR y niveles séricos positivos de aCL o LA, el 40% o más de los abortos se presentan antes de la décima semana. En recientes trabajos en pacientes con PGR temprana (<10 semanas) sin otros antecedentes, el 10-20% de ellas tenían anticuerpos antifosfolípidos. En seis de siete estudios clínicos prospectivos de pacientes con PGR temprana, SAF primario y sin otros antecedentes muestran pocas complicaciones en el 2º y 3º trimestre tales como óbito fetal (promedio de 5%, rango entre 0 y 15%), preeclampsia (promedio de 10.5%, rango 0 a 15%) y parto pretérmino (promedio 10.5%, rango 5 a 40%); entre más de 300 pacientes solo una presentó un evento trombótico y no se presentaron muertes neonatales por prematuridad.

Parecería que este grupo de pacientes con PGR temprana sin otros antecedentes patológicos representa una población distinta, con riesgos distintos a aquellas con antecedentes

tromboembólicos, LES y antecedentes obstétricos adversos del 2º y 3º trimestre.<sup>4</sup>

Con adecuado manejo, como el que se realizó en este caso, en más del 70% de las embarazadas se logra obtener un producto vivo viable.<sup>12</sup> Las metas del tratamiento van encaminadas principalmente a realizar un control prenatal más estricto, idealmente cada dos a cuatro semanas antes de la semana 26 de EG, y una vez por semana después de ese momento. El objetivo de esta vigilancia materna es seguir de cerca y captar entidades tales como hipertensión materna, proteinuria y otras características<sup>13</sup> de preeclampsia y minimizar el riesgo de otras complicaciones como muerte fetal, trombosis materna, insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino iatrogénico.<sup>14</sup>

Además, hay que evaluar bienestar fetal a través de mediciones de índice de líquido amniótico y biometría para estimar crecimiento fetal y monitoreo fetal si la EG es mayor de la semana 32 (figura 1). En nuestro caso se hizo seguimiento estricto y ante la aparición de un parto pretérmino refractario al tratamiento instaurado se decidió por riesgo/beneficio realizar maduración pulmonar y desembarazar por vía alta, con un desenlace favorable.



\*\*Tromboprofilaxis debe cubrir entre 6-8 semanas posparto

Figura 1. Algoritmo de manejo del síndrome antifosfolípido en el embarazo. Adaptado y modificado de Branch y Khamashta.<sup>14</sup>

En cuanto al manejo médico hay una evidencia contundente y significativa de los beneficios, principalmente en la obtención final de un producto vivo, del uso de heparina de bajo peso molecular o no fraccionada en dosis profilácticas asociado a aspirina,<sup>15-24</sup> previniendo así trombosis en la circulación fetoplacentaria. En el caso presentado se utilizó enoxaparina a partir del resultado de ecografía donde se apreció embrión vivo, tal como lo recomienda la literatura; se siguió este tratamiento utilizandolas hasta seis semanas posterior al parto debido al riesgo alto de presentar eventos tromboembólicos, el cual se ha estimado de hasta 16 veces más (rango entre 11 y 23).<sup>25,26</sup> Hay cierta ventaja en el uso de la heparina de bajo peso molecular en comparación a la no fraccionada, puesto que la primera tiene menor riesgo de trombocitopenia; además, el uso de administración única diaria le confiere mayor biodisponibilidad y vida media más larga, que resulta además en un riesgo más bajo de osteoporosis inducida por heparina. Teniendo en cuenta lo anterior se prefirió utilizar la heparina de bajo peso molecular.<sup>27,28</sup>

Sin embargo, el manejo óptimo de las gestantes con APS es incierto por varias razones. La primera está relacionada con el significado de los anticuerpos antifosfolípidos en pacientes sin antecedentes obstétricos adversos ni de trombosis, es desconocido en la mayoría de los casos, incluyendo en este grupo a las pacientes con resultado falso positivo en pruebas de VDRL. También en las pacientes con PGR temprana con aCLs y AL positivos el riesgo de trombosis es similar a las pacientes con PGR idiopática.<sup>29</sup> La segunda razón es la falta de una adecuada estandarización de las pruebas de antifosfolípidos dada la pobre concordancia entre laboratorios para aCL;<sup>12</sup> tampoco se ha logrado una estandarización para anti- $\beta_2$ -GPI, lo que conlleva a inconsistencias y a dilemas clínicos.<sup>30</sup> Cuando hay que definir manejos en pacientes con antifosfolípidos positivos solo si hay dos pruebas del mismo anticuerpo entre rangos moderados y altos con 12 semanas de intervalo podemos minimizar estas inconsistencias.

Finalmente, como sucede con otras trombofilias, hay pocos estudios bien diseñados para evaluar el riesgo de trombosis y cuál es el mejor tratamiento. Conscientes de lo anterior, al estudiar y atender este tipo de pacientes debemos agruparlas en una de las categorías siguientes: (1) pacientes con antifosfolípidos positivos pero sin trombosis ni antecedentes obstétricos adversos; (2) pacientes con antecedentes obstétricos adversos pero sin trombosis; y (3) pacientes con antecedentes de trombosis. En el presente caso la paciente se agrupa en el segundo grupo para lo cual recibió el tratamiento descrito con el resultado presentado en el caso clínico descrito.

A manera de conclusiones, se puede plantear que el caso clínico nos muestra que el SAF obstétrico responde adecuadamente a la terapia de tromboprolifaxis con excelente resultado perinatal; posiblemente, el uso de

enoxaparina mas bajas dosis de aspirina en tromboprolifaxis es mejor que solamente una de las dos; el diagnóstico serológico es un verdadero enigma ya que las pruebas positivas de anticuerpos antifosfolípidos son cambiantes tanto cualitativa como cuantitativamente; es fundamental la búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con PGR tan severas como en nuestra paciente ya que de ello depende un tratamiento adecuado con buen resultado perinatal; el buen resultado perinatal depende también de un control prenatal frecuente con vigilancia perinatal con ecografías obstétricas, doppler fetal y perfil biofísico fetal; y, finalmente, cabe resaltar la importancia de la asesoría preconcepcional, y el manejo por un grupo interdisciplinario con el fin de minimizar al máximo el alto riesgo obstétrico que presentan estas pacientes.

## Referencias

1. Kiwi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(10):913-21.
2. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(1):132-45.
3. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2(2):76-83.
4. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 363(18):1740-7.
5. Ware Branch D, Eller AG. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(4):861-74.
6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2):295-306.
7. Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11(5):435-9.
8. Branch DW, Silver RM, Porter TF. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. *Lupus* 2010; 19(4):446-52.
9. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):1019-27.
10. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376(9751):1498-509.
11. ACOG Practice Bulletin No. 118: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2011; 117(1):192-9.
12. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19(1):58-64.
13. Do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6):1433-43.

14. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101(6):1333-44.
15. Carp HJ. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16(2):129-35.
16. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2(2):CD002859.
17. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 115(6):1256-62.
18. Mark 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(2):281-8.
19. Greer IA. Antithrombotic treatment for recurrent pregnancy loss? *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl 1):302-5.
20. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3):408-13.
21. Hoppe B, Burmester GR, Dorner T. Heparin or aspirin or both in the treatment of recurrent abortions in women with antiphospholipid antibody (syndrome). *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(3):299-304.
22. Wu S, Stephenson MD. Obstetrical antiphospholipid syndrome. *Semin Reprod Med* 2006; 24(1):40-53.
23. 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; 314(7076):253-7.
24. Di Simone N, Luigi MP, Marco D, Fiorella DN, Silvia D, Clara DM, et al. Pregnancies complicated with antiphospholipid syndrome: the pathogenic mechanism of antiphospholipid antibodies: a review of the literature. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108:505-14.
25. Davis SM, Branch DW. Thromboprophylaxis in pregnancy: who and how? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37(2):333-43.
26. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):844S-86S.
27. Espinosa G, Cervera R. Thromboprophylaxis and obstetric management of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(4):601-14.
28. Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy--how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19(6):573-7.
29. Quenby S, Farquharson RG, Dawood F, Hughes AM, Topping J. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Hum Reprod* 2005; 20(6):1729-32.
30. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102(8):2717-23.