

## **SÍNDROMES ANTIFOSFOLIPÍDICOS DEL EMBARAZO. MÁS DE 20 AÑOS DE EXPERIENCIA EN URUGUAY.**

**Dra. Ana María Otero**

### **Introducción**

Desde la descripción de una posible asociación entre el anticoagulante lúpico y las anticardiolipinas con la pérdida recurrente de embarazo a mediados del 80, en Uruguay se formó un grupo de trabajo entre Hematólogos y Ginecólogos con la finalidad de profundizar el tema, poner a punto las técnicas de diagnóstico de laboratorio de la época, identificar pacientes con pérdida recurrente de embarazo y estudiarlas buscando la asociación.

Luego de un estudio prolijo y una información completa de lo que se sabía hasta entonces nuestro grupo decidió en el año 1990 en Uruguay comenzar a tratar con heparina de bajo peso molecular y aspirina a bajas dosis los síndromes antifosfolipídicos del embarazo (SAFE). No existían en esos momentos, mayor experiencia en el tratamiento de los SAFE.

La primera paciente identificada por nuestro grupo de trabajo, fue una señora de 35 años procedente de un hospital público (Pereyra Rossell), con 6 pérdidas recurrentes de embarazos de más de 10 semanas, sin ningún hijo vivo, y en quien se habían descartado causas médicas y obstétricas como responsables de la misma.

Una vez planteada la situación a la pareja, lo que se sabía hasta entonces y que el tratamiento propuesto se basaba no en estudios de evidencia, que no había, sino en un razonamiento fisiopatológico de la patología, aceptaron que la paciente se sometería al mismo mediante un consentimiento informado. También se le planteó que era poco probable que el tratamiento fuera nocivo para la madre o el feto.

El tratamiento fue un éxito naciendo a término una niña sana que pesó 3200 grs. La madre no presentó ninguna complicación durante el embarazo y el estudio de densitometría ósea post-parto no mostró osteoporosis.

Coincidentemente con nuestro primer caso, la Enoxaparina acababa de ingresar al mercado uruguayo como la primera heparina de bajo peso molecular a fines de la década del 80 lo que nos permitió manejarlos con más seguridad y menos riesgos.

En el año 1998 presentamos en la Academia Nacional de Medicina del Uruguay los primeros 76 casos de SAFE tratados con enoxaparina a la dosis de 40 mg/diarios hasta el parto y aspirina 100 mg./día hasta la semana 34. Fuimos honrados en ese momento con el Gran Premio Nacional de Medicina por nuestro trabajo.

A partir de entonces y antes de las pautas internacionales de Sapporo del año 99, consideramos innecesario y no ético esperar de 3 pérdidas de embarazo para tratar las pacientes. Descartadas otras etiologías era suficiente una pérdida de embarazo asociada a anticuerpos antifosfolipídicos para tomar la decisión de tratarla.

### **Consolidación de un grupo de trabajo entre ginecólogos y Hematólogos**

A medida que fueron pasando los años y con los resultados a la vista, el grupo de trabajo fue creciendo y a lo largo de este tiempo se realizaron en nuestro país 2 consensos y 8 simposios sobre SAFE y embarazo con participación de ginecólogos y hematólogos pero también con reumatólogos e internistas. Estos consensos se basaban en nuestra experiencia clínica cada vez mayor, pero sin desestimar las propuestas de los subcomités de expertos de la ISTH, con quien no siempre coincidimos, más allá del respeto que nos merecían sus integrantes.

Y esa no coincidencia muchas veces fue momentánea porque en posteriores simposios como el de Taormina (2002) por ejemplo las nuevas pautas coincidían con lo que veníamos haciendo por consenso de expertos de nuestro país.

### **El tratamiento elegido**

Como ya dijimos basados en un razonamiento fisiopatológico, las heparinas de bajo peso molecular y la aspirina a bajas dosis, son el tratamiento que elegimos en 1990 y que aún hoy se realiza para los síndromes antifosfolipídicos del embarazo y el recomendado actualmente por la Sociedad Internacional de Hemostasis y Trombosis (ISHT)

No está basado en ningún estudio de evidencia. Los resultados asistenciales nuestros y del resto de los grupos del mundo que lo adoptaron son tan espectaculares que ya no es posible hacer un estudio con una población control sin tratar. Entre el 80-90% de las pacientes con pérdida recurrente de embarazo logran un nacido vivo con el mismo.

Esto no es nuevo en la historia de la medicina y sabemos que otras patologías como por ejemplo la trombosis venosa y la embolia pulmonar fueron tratadas con heparina desde el año 1945 en que se introduce en la clínica ésta droga con un éxito notorio y a nadie se le ocurrió nunca más, hacer un estudio con grupo control para demostrar evidencia.

No queremos con esto decir que los estudios de evidencia no son necesarios. Son muy importantes y necesarios para trabajar seguros pero la medicina no nació con estudios de evidencia y muchas patologías se trataron sin ellos en forma exitosa lo cual impide actualmente plantearse hacer en esos casos un estudio contra placebo.

Por lo tanto podemos pensar que hay una evidencia estadística y hay otra evidencia clínica histórica. Tampoco esto quiere decir que todo lo histórico es cierto, pero el paso del tiempo le ha dado a tratamientos efectivos confirmados por diferentes grupos, la validez clínica. Y este es el caso en nuestra opinión, del tratamiento de los síndromes antifosfolipídicos del embarazo.

### **Control del Tratamiento**

En una mujer con SAFE no basta hacer el diagnóstico e indicar un tratamiento médico esquemático de dosis fijas de HBPM con o sin aspirina.

La dosis de HBPM debe ajustarse si es necesario en la evolución, en caso de observarse complicaciones. Obviamente si el ginecólogo observa una restricción del crecimiento intra uterino por ejemplo va a solicitar al hematólogo de aumentar la dosis de HBPM.

Lo mismo sucede con otras complicaciones que pueden verse en la evolución de un embarazo de alto riesgo.

En los primeros años de nuestra experiencia creíamos que el control hematológico consistía en mantener la HBPM en una dosis preventiva adecuada, medida en el plasma de la paciente por los niveles de Anti Xa.

El paso del tiempo nos demostró que, pacientes con niveles preventivos adecuados de inhibición del Factor X activado presentaban severas complicaciones e incluso perdían el embarazo. Sin duda no eran la mayoría pero sí un número considerable.

Comprendimos entonces que una dosis preventiva baja de HBPM no siempre era suficiente y que el nivel de Anti Xa no nos informaba del estado evolutivo del embarazo. Por lo tanto era necesario disponer de un estudio biológico que nos indicara el grado de activación de la coagulación de la paciente. Un test como el D Dímero podría ser adecuado. Durante dos años realizamos en forma concomitante la determinación del Anti Xa y los D Dímeros Elisa.

Finalmente llegamos a la conclusión de que los D Dímeros Elisa aumentan en forma desmedida cuando se está iniciando o ya se produjo una complicación, aun teniendo niveles que antes considerábamos adecuados de inhibición del factor Xa.

Por lo tanto desde hace más de 10 años el grupo Uruguayo no emplea la determinación del nivel de factor Xa en estas pacientes y si se maneja con la determinación mensual de D Dímeros por técnica de ELISA.

Con este parámetro hemos conseguido evitar la evolución de complicaciones que podían llevar a la pérdida del embarazo. No conocemos otro grupo que se maneje con el D Dímeros como control evolutivo del embarazo y de la dosis a emplear de HBPM.

### **Próximos embarazos en mujeres que fueron portadoras de síndrome antifosfolipídico del embarazo**

Siendo los anticuerpos antifosfolipidicos una patología de etiología inmune es decir adquirida y no genética, es difícil prever que pasará en los próximos embarazos de la misma pacientes. Como se comportará le nueva gestación ya sea en presencia o ausencia desde el inicio, de anticuerpos.

Nosotros hemos calculados un score de riesgo para estos futuros embarazos con un puntaje vinculados a la edad, la existencia de obesidad, la aparición de complicaciones en el último embarazo, el antecedente de trombosis previas, la necesidad de reposo y otras patologías asociadas como el lupus. Finalmente es muy importante tener en cuenta la opinión de la paciente en la decisión final a tomar en el nuevo embarazo.

#### **La importancia del trabajo en equipo**

Otra de las cosas que hemos aprendido en más de 20 años de trabajar en equipo multidisciplinarios es el enriquecimiento progresivo de sus integrantes en los conocimientos de ambas especialidades.

Esto es parte de nuestra fructífera experiencia, nunca desconocimos los consejos de expertos de los consensos internacionales de expertos, pero muchas veces no compartimos sus pautas. Por tal motivo en nuestro país se realizan consensos nacionales con expertos clínicos y de laboratorio donde se discute los problemas asistenciales y de diagnóstico. Ya llevamos dos y en octubre de 2011 se realiza el tercero.

Y para terminar me resta agradecer muy especialmente a mis dos amigos ginecólogos Dr. Ricardo Pou Ferrari y Enrique Pons con quienes formamos el equipo pionero de estudio de ésta patología y también a quienes luego se sumaron a este equipo: Dra. Blanca Perdomo. Dra. Graciela Cotic, Dra. Elena De Lisa, Dr. Ernesto Novoa, Dr. Justo Alonso, Dr. Eduardo Storch, Dra. Marisa Dellepiane, Dr. Gerardo Bossano, Lic. Datevig Atarían, Dra. Cecilia Carrizo, Dr. Mario Feder, Dra. Silvia Pierre, Dra. Marta Gonzáles, Dra. Inés Sevrini y todos los demás colegas que han participado en los consensos nacionales.

#### **Referencias**

Soulier JP, Boffa MA. Avortements a repetition, thrombose et Anticoagulant circulant antithromboplastine. *Nouv Presse Med* 1980; 9: 157.

Firkin BG, Howard MA, Radford N. Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women (Letter). *Lancet* 1980; 2: 366-367.

Boffa MC. Evaluation of the phospholipid-related procoagulant activity in plasma. A new clue for detecting tendency to thrombosis. *Thromb Res* 1980; 17: 567-572.

Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkon KB, Loizou S, Hughes GR. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Striking association with the presence of circulating anticoagulant. *Brit Med J* 1983; 287: 1021-1023.

Schulman S; Hellgren-Wangdahl M. Pregnancy, heparin and osteoporosis . *Thromb Haemost*; 87(2): 180-1, 2002 Feb

Monreal M, Lafoz E, Olive A, Vedia C, Shefras J, Farquharson RG. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 171-4.

Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1330-5.

Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of low molecular weight heparin in pregnancy. A systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668-72.

Forestier F, Daffos F, Rainaut M. Low molecular weight heparin (CY 216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1989; 62: 451-3.

Bar J; Cohen-Sacher B; Hod M; Blickstein D, Lahav J; Merlob P *Int J Gynecol Obstet* 2000 Jun 1;69(3): 209-213. Low molecular weight heparin for thrombophilia in pregnant women.

Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of low-molecular weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb. Haemost* 1999;81:668-672.

Otero AM, Pou, Pons E, Storch E, Alonso J, y et al.. " Enoxaparina y aspirina a bajas dosis en el tratamiento de los síndromes antifosfolipídicos del embarazo. Seguridad y utilidad ". *Arch Med Inter* 2005; 27(2-3): 41-45

Otero AM, Lena AM, Attarian D, Mota N, Domínguez G, De Los Santos S, Pita D. "Dímers Referente values in pregnant normal women throug ELISA methodology". *Lupus* 2010; (19) 4: 540.

Otero AM, Lens D, Pons E, Pou R, Attarian D, Motta N. "D-Dímeros ELISA en el control biológico de los tratamientos con heparina de bajo peso molecular del embarazo". *Rev Med Uruguay* 2006; 22: 52-58.

Otero AM, Lena AM, Attarian D, De Lisa E, Pons E, Pou R, Motta N, Domínguez G, Pita D, De Los Santos S. D Dímeros : Su valor predictivo en complicaciones gestacionales en mujeres con síndrome antifosfolipídico. *Rev Med Maule* 2011; 27(1): 20-25

-----