



TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO EN EL EMBARAZO

IRAMA VILLAR Y GUILLERMO RUIZ-IRASTORZA

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco. Barakaldo. Bizkaia. España.

RESUMEN

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una reconocida causa de complicaciones en el embarazo, como la trombosis materna, la preeclampsia y la mortalidad embriofetal. El tratamiento de las mujeres embarazadas con SAF exige un abordaje multidisciplinario médico-obstétrico, así como intervención terapéutica basada en la combinación de ácido acetilsalicílico y heparina. Si bien las pautas concretas son discutibles por las importantes limitaciones de los estudios existentes, hay cierto grado de consenso en la recomendación del tratamiento combinado en mujeres con trombosis y/o muertes fetales previas. Las pacientes con historia exclusiva de abortos tempranos son el grupo en el que más se debate sobre la actitud a seguir, si bien el ácido acetilsalicílico en monoterapia sigue siendo una opción. En cualquiera de las situaciones, es fundamental una correcta tromboprofilaxis periparto en todas las mujeres con anticuerpos antifosfolipídicos.

Palabras clave: Síndrome antifosfolipídico. Gestación. Aborto.

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome (APS) is a well known cause of pregnancy complications, including maternal thrombosis and preeclampsia as well as embryofetal losses. A multidisciplinary, medical-obstetric approach is of great importance in the clinical management of pregnant women with APS. Therapeutic interventions are based on the combination acetylsalicylic acid-heparin. Although the specific combinations in different situations are still a matter of debate – due to important limitations of the available studies –, combined treatment with both drugs is usually recommended in women with previous thrombosis and/or fetal death. Aspirin alone is still a reasonable option for women with early losses, although controversy is particularly important in this group. In any situation, an adequate thromboprophylaxis in the peripartum period is warranted.

Key words: Antiphospholipid Syndrome. Pregnancy. Miscarriage.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una reconocida causa de complicaciones en el embarazo que pueden poner en peligro la vida tanto del feto como de la madre. La falta de estandarización que hubo en los primeros años para la detección de los anticuerpos antifosfolipídicos (aFL), unida a la gran heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, ha impedido la obtención de conclusiones sólidas sobre el tratamiento de estas pacientes¹. Aun así, se han formado grupos centrados en el cuidado específico de pacientes embarazadas con SAF, lo que ha permitido en muchas ocasiones llegar a un resultado feliz, tanto para la madre como para el feto.

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la aparición de trombosis y morbilidad gestacional en estas pacientes. Los aFL interfieren con

los complejos fosfolípido-proteína que actúan como reguladores de los procesos de coagulación *in vivo*. Además, los aFL podrían activar las células endoteliales, con el consiguiente incremento de la síntesis de factores como el tromboxano A₂, y fomentar un estado de hipercoagulabilidad local. En el ámbito específicamente placentario, los aFL producirían una inhibición de la actividad de la aneoxina V, principal factor anticoagulante de la placenta². El resultado final es la insuficiencia placentaria y, secundariamente, la muerte embriofetal. Sin embargo, otros mecanismos pueden influir en las pérdidas de embarazo en mujeres con SAF, particularmente en las primeras semanas de gestación. Datos recientes apuntan a un papel primordial de la activación del complemento en la génesis de las muertes embriofetales (y también las trombosis) en el SAF^{3,4}. De hecho, estudios en modelos animales han indicado que parte del efecto beneficioso de la heparina se debe, precisamente, a



su capacidad para inactivar el complemento, más que a sus propiedades antitrombóticas³.

En definitiva, todavía desconocemos muchos de los mecanismos íntimos que producen las complicaciones obstétricas en las pacientes con aFL. Sin embargo, el avance clínico ha sido enorme, aunque estos embarazos deben ser considerados siempre de alto riesgo. El objeto de esta revisión es repasar los más recientes y relevantes datos publicados a este respecto y ofrecer una visión concreta y práctica del tratamiento del embarazo en mujeres con SAF.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones en la madre

En la madre, las trombosis suponen el principal episodio clínico. El embarazo per se supone a la madre un incremento del riesgo de trombosis, por un lado, debido a la compresión de la vena cava por el útero grávido y la mayor tendencia a la inmovilidad, y, por otro, a las adaptaciones fisiológicas que se producen en el sistema de coagulación materno y que tienen por objeto evitar la pérdida masiva de sangre en el parto⁵. En concreto, se produce un incremento de los factores II, VII y X y en la producción de trombina y, por el contrario, se inhibe la producción de proteína S⁶. Es evidente que, si a este estado se añade una predisposición adicional a la trombosis, el riesgo se multiplica. Las trombosis en el SAF ocurren con similar frecuencia en territorio venoso y en territorio arterial⁷, si bien hay gran tendencia a que se repita el lecho vascular previamente afectado. Esto contrasta con la mayoría de las trombofilias (factor V de Leiden, déficit de proteínas C y S, etc.), en las que las trombosis ocurren predominantemente en territorio venoso.

En cuanto a las venas, la enfermedad tromboembólica de las extremidades inferiores es la entidad más prevalente. En el territorio arterial, el SAF presenta una predilección especial por la circulación cerebral, y se manifiesta en forma de ictus o incluso de demencia vascular⁸. Este grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular tiene, además, una marcada tendencia a la recurrencia de los episodios y al desarrollo de complicaciones materno-fetales. Cuadrado et al⁹ presentaron una serie en la que el 42% de los embarazos en mujeres con SAF y

episodios arteriales previos se complicaron con nuevas trombosis arteriales. Las pacientes que quedaron embarazadas en los 18 meses siguientes a un ictus tuvieron mayor riesgo de muerte embriofetal que el resto del grupo⁹.

Además de las trombosis, el SAF se ha relacionado también con mayor frecuencia de hipertensión arterial y de preeclampsia, con prevalencias que oscilan en el 30-50%¹⁰⁻¹⁴. De hecho, los cambios histológicos observados en las placentas de las mujeres con SAF son similares a los observados en las mujeres con preeclampsia¹⁵. Aunque en algunos estudios mujeres sanas con preeclampsia de repetición no presentan mayor incidencia de aFL¹⁶, un reciente metaanálisis ha identificado a los aFL como un factor de riesgo asociado a las complicaciones hipertensivas durante el embarazo¹⁷. Por tanto, es discutible que esté indicado el cribado de aFL en mujeres con preeclampsia, si bien parece claro que hay que buscar los aFL en situaciones de preeclampsia temprana y grave¹⁸. El síndrome HELLP, una forma particularmente complicada de preeclampsia que se acompaña de insuficiencia renal, trombocitopenia, hemólisis y afección hepática, también se ha descrito en mujeres con SAF^{19,20}.

El SAF, raramente, también puede relacionarse con hipertensión pulmonar (HTP), tanto de origen tromboembólico como hipertensión arterial pulmonar. Ésta es una entidad de extrema gravedad, con una mortalidad en el embarazo que puede superar el 50%, sobre todo en el posparto^{21,22}. Por ello, se considera al embarazo una contraindicación mayor en las pacientes que presentan HTP, sea ésta del origen que sea, y se recomienda anti-concepción sistemática para evitarlo²³.

Manifestaciones en el feto

El SAF puede dar lugar tanto a abortos tempranos como muertes fetales tardías. En el embarazo humano se diferencian 3 períodos: el primero, período de preembriogénesis, va desde la concepción hasta la 5.ª semana, cuando ocurren las mitosis iniciales y la implantación del embrión en la cavidad uterina. Desde la 6.ª semana hasta la 9.ª transcurre el período de embriogénesis, que consiste en la formación específica de los órganos. El tercer período del embarazo se inicia a partir de la 10.ª semana, y es una fase básicamente de crecimiento y madura-

ción, el período fetal. En poblaciones obstétricas no seleccionadas, la tasa de muertes embriofetales es aproximadamente del 10-15%, pero más del 85% tiene lugar en los períodos preembrionario y embrionario, y sus principales causas son las anomalías cromosómicas, las malformaciones y las alteraciones en la implantación²⁴. Con posterioridad, y a medida que avanza el embarazo, la probabilidad de muerte fetal es menor, de tal forma que a partir de la semana 14 se sitúa en sólo un 2%²⁴. En este período, las causas principales de muerte fetal en la población general son las enfermedades maternas como la hipertensión, la diabetes mellitus, la preeclampsia grave-eclampsia o la aloinmunización Rh. No obstante, el SAF es una causa relevante de muerte fetal²⁵. Ya en 1988, Loizou et al²⁶ comprobaron que las pérdidas embriofetales en el grupo de las pacientes con anticardiolipina (aCL) se producían un promedio de 4 semanas más tarde que en las controles sin aCL. Oshiro et al²⁷ publicaron en 1996 un estudio que incluía a 366 mujeres con 2 o más pérdidas embriofetales y mostró que el 50% de las pérdidas en mujeres con aCL en títulos medios o altos o con anticoagulante lúpico (AL) eran muertes fetales tardías, mientras que el porcentaje descendía al 10% en las mujeres sin aFL. Por tanto, se puede decir que la muerte fetal es la más característica del SAF, pero hay que saber que hasta el 50% de las pérdidas del embarazo en estas pacientes son abortos.

Se pueden ver otras complicaciones obstétricas en las mujeres embarazadas con SAF, las más frecuentes de las cuales son los nacimientos prematuros y los recién nacidos de bajo peso, con unas prevalencias en torno al 10% (intervalo, 5-40%, según las series)¹.

LABORATORIO

Como es bien conocido, para el diagnóstico de SAF la sospecha clínica basada en la presencia de trombosis o manifestaciones obstétricas compatibles debe ir acompañada de la presencia de anticuerpos aCL o AL. Durante muchos años, ha faltado estandarización en la detección de esos anticuerpos y en las cifras a partir de las cuales se debe considerarlos positivos. Incluso hoy día, pese a la existencia de documentos de consenso sobre la determinación óptima de ambos anticuerpos^{28,29}, existen importantes discordancias entre diferentes labora-

torios, lo que, obviamente, complica el manejo clínico.

Los anticuerpos aCL deben determinarse por ELISA beta 2-glucoproteína I-dependiente y deben expresarse en forma semicuantitativa, es decir, negativo, positivo-bajo, positivo-medio y positivo-alto, ya que es la forma que presenta menor variabilidad y mayor correlación con la clínica^{28,30}. En estudios clásicos, los aCL IgG positivos en títulos altos se han asociado con una probabilidad de muerte embriofetal del 40%, que asciende hasta el 80% si la paciente ha presentado muertes embriofetales previas³¹. Los títulos bajos no forman parte de los criterios clasificatorios del SAF, pueden estar presentes en el 5% de la población general y su significación clínica es incierta^{1,32}. En cualquier caso, dado el carácter fluctuante de los aCL, se debe repetir toda determinación positiva (incluso en títulos bajos) en presencia de clínica compatible. Por el contrario, no está indicado el cribado de la población general, dados la baja prevalencia y el bajo valor predictivo de los aFL en este grupo³³ (tabla 1).

Aproximadamente el 70% de los pacientes con SAF presentan positividad para ambos autoanticuerpos, AL y aCL¹, lo que leído al revés implica que un 30% de los pacientes sólo tiene uno de ellos. Por tanto,

Tabla 1> Situaciones clínicas que obligan a la determinación de anticuerpos antifosfolípidicos

Definitivas	Relativas
Obstétricas	
1 muerte fetal inexplicada	Preeclampsia grave
3 o más abortos tempranos consecutivos	Síndrome de HELLP
Prematuridad por preeclampsia grave y/o insuficiencia placentaria	
Trombóticas	
Trombosis arterial antes de los 50 años sin factores de riesgo	Trombosis (arterial o venosa) antes de los 50 años con factores de riesgo
Trombosis venosa antes de los 50 años sin factores de riesgo	
Trombosis arterial o venosa recurrente	
Pacientes con lupus eritematoso sistémico	

es obligada la determinación sistemática de ambos en caso de sospecha clínica. Durante el embarazo, el AL debe determinarse mediante un panel que contenga el RVVT (tiempo de veneno de la víbora de Russell), ya que las variaciones que ocurren durante la gestación en las concentraciones de factor VII restan sensibilidad a otros tests^{34,35}.

Los aCL tienen una mayor sensibilidad para el diagnóstico de SAF, mientras que el AL es más específico; sin embargo, la especificidad de los aCL aumenta a medida que aumentan los títulos de anticuerpos¹.

Por lo tanto, las pacientes con mayor riesgo de manifestaciones graves durante el embarazo son aquellas con títulos altos de aCL y/o presencia de AL, sobre todo si tienen historia obstétrica o trombosis previas²⁵. En el otro extremo se sitúan las pacientes con títulos bajos de anticuerpos, AL negativo y embarazos previos normales.

TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES CON SAF DURANTE EL EMBARAZO

El tratamiento de las mujeres embarazadas con SAF tiene 2 objetivos principales: proteger a la madre de los fenómenos trombóticos y minimizar la morbilidad fetal. Sin embargo, no todas las mujeres tienen el mismo riesgo de presentar clínica ni todas sufren las mismas manifestaciones, algo muy condicionado por la historia previa de cada paciente, que nos ayuda enormemente a establecer su perfil específico⁵. Mujeres con historia de trombosis, particularmente ictus, tienen una alta probabilidad de nuevos eventos trombóticos durante el embarazo¹ y en las mujeres con muertes embriofetales previas ocurrirá una nueva muerte en próximos embarazos con una probabilidad del 80%, si no reciben tratamiento^{13,31}. Por ello, se debe considerar de alto riesgo los embarazos en estas mujeres, y es recomendable su tratamiento multidisciplinario por obstetras y especialistas médicos con experiencia en pacientes con SAF. Es también importante que, especialmente en el caso de las pacientes con mayor posibilidad de complicaciones, el hospital en que se lleve a cabo el parto tenga una unidad neonatal bien equipada y cualificada, ya que incluso en las situaciones más favorables existe un elevado índice de prematuridad. Con un manejo adecuado, hay hasta un 70-80% de recién nacidos vivos²⁵.

Fármacos empleados

Glucocorticoides

En los primeros años tras la descripción del síndrome, y por analogía con otras enfermedades autoinmunitarias, la tendencia de tratamiento del SAF fue el uso de prednisona –frecuentemente combinada con ácido acetilsalicílico– con el objeto de disminuir la producción de anticuerpos^{13,36}. Con ese tratamiento los resultados obstétricos mejoraron en cuanto al número de nacimientos vivos^{37,38}, pero se observó una elevada tasa de prematuridad¹³. A principios de los años noventa, 2 pequeños ensayos clínicos controlados y aleatorizados que compararon prednisona más ácido acetilsalicílico con ácido acetilsalicílico (solo o con heparina) aclararon el panorama: mostraron tasas de nacimientos vivos similares en todos los grupos (entre el 75 y el 100% de los embarazos), pero un incremento significativo de la prematuridad y la preeclampsia en los grupos que incluían prednisona^{39,40}. Como norma, no se debe utilizar la prednisona en el tratamiento específico del SAF y se debe reservarla para el tratamiento de la trombocitopenia y las complicaciones relacionadas con el SAF secundario⁴¹.

Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales (ACO) actúan bloqueando la producción hepática de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) y son el tratamiento básico de las pacientes con SAF y trombosis⁴². Sin embargo, hay 2 problemas fundamentales para su uso en el embarazo, dado que pasan libremente la placenta: el alto poder teratogénico de los dicumarínicos durante el primer trimestre y el riesgo de hemorragia cerebral fetal durante el segundo y el tercer trimestre, debido a la inmadurez hepática que retrasa el metabolismo de los fármacos. A pesar de ello, los ACO se han utilizado en pacientes embarazadas con y sin SAF, por ejemplo, en mujeres portadoras de prótesis valvulares mecánicas⁴³. Pautzner et al⁴⁴ han publicado recientemente una serie de 11 mujeres con SAF primario tratadas con warfarina en la que no ocurrió ningún episodio de trombosis, muerte embriofetal o sangrados fetales manteniendo una razón internacional normalizada (INR) 2,0-2,5 desde la semana 14 a la 34. No obstante, los ACO están

contraindicados durante las fases iniciales del embarazo (entre las semanas 6 y 12), su uso en las semanas posteriores está restringido a situaciones especiales (que se comentará más adelante) y se debe controlar estrictamente la INR^{45,46}.

Ácido acetilsalicílico y heparina

Éstos son los fármacos fundamentales en el tratamiento del SAF obstétrico. El ácido acetilsalicílico es el antiagregante con mejor relación efectividad-seguridad-precio y el de primera elección para la mayoría de las indicaciones. Además, es seguro durante el embarazo en dosis antiagregantes. Dosis entre 50-100 mg/día producen una inhibición completa de la ciclooxigenasa 1 plaquetaria y, por tanto, un efecto terapéutico pleno⁴². Dosis mayores no son más efectivas, pero sí más tóxicas⁴⁷. Los datos sobre otros antiagregantes plaquetarios (como el dipiridamol o el clopidogrel) en el tratamiento del SAF son muy escasos y, además, se desaconseja su uso durante el embarazo⁴².

La heparina no fraccionada es un conjunto de glucosaminoglicanos con actividad anticoagulante natural, cuya acción se produce de forma principal mediante la activación de la antitrombina, con un efecto inhibitorio de la trombina y el factor X activado (Xa)⁴². En los últimos años se han desarrollado las llamadas heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que son el resultado de la despolimerización de la heparina no fraccionada por diferentes métodos que obtienen los distintos tipos de HBPM (las más utilizadas en el SAF son la enoxaparina y la dalteparina). A diferencia de la heparina no fraccionada, los fragmentos cortos que constituyen las HBPM no son capaces de formar un complejo ternario con la antitrombina y la trombina, por lo que su efecto está mediado básicamente por la inhibición del Xa. Esto hace que las HBPM sean más antitrombóticas que anticoagulantes y que no prolonguen *in vitro* las pruebas de coagulación habituales. No obstante, si fuera preciso controlar su efecto, puede hacerse midiendo la actividad anti-Xa. Debido a su mayor homogeneidad, las HBPM tienen una vida media más prolongada y un efecto clínico más predecible que las heparinas no fraccionadas, por lo que se puede emplearlas en inyección subcutánea 1 o 2 veces al día^{42,48}. En cuanto a su efecto, las HBPM han demostrado ser al menos tan eficaces como la heparina no fraccionada en la

profilaxis y el tratamiento de inicio de la enfermedad tromboembólica venosa^{48,49} y en episodios vasculares arteriales, como la angina inestable⁵⁰. Por todo ello, las HBPM han sustituido a la heparina no fraccionada en la mayoría de las indicaciones, incluido el SAF⁴². Ninguna de las formas de heparina atraviesa la placenta, por lo que son seguras para el feto⁴³.

La combinación óptima de estos fármacos en las diferentes formas de presentación del SAF obstétrico es todavía motivo de polémica. Por un lado, las pacientes con episodios trombóticos previos han sido excluidas sistemáticamente de los ensayos clínicos realizados. En este grupo, las recomendaciones terapéuticas actuales son fruto de un consenso guiado más por el sentido común que por la evidencia científica.

Por otro lado, están las mujeres en las que el SAF se manifiesta en forma de muertes embriofetales. Ya se ha comentado que el pronóstico de los embarazos no tratados en este grupo es ciertamente sombrío, por lo que no cabe la abstención terapéutica. El motivo de polémica en este punto es si la combinación heparina-ácido acetilsalicílico es más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo en todas las situaciones, algo que parece se da por sentado en recientes documentos de consenso^{43,51}. A este respecto, sólo existen 2 ensayos clínicos aleatorizados diseñados para comparar esas 2 pautas^{52,53}. Hay un tercer estudio, llevado a cabo en solitario por Kutteh⁵⁴, que se cita frecuentemente como un ensayo clínico aleatorizado, en el que, sin embargo, la asignación del tratamiento fue de forma consecutiva, con el importante sesgo que ello supone.

Desgraciadamente, los resultados de los ensayos mencionados son absolutamente divergentes. Rai et al⁵² encontraron la pauta ácido acetilsalicílico+heparina cálcica 5.000 IU/12 h más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo a la hora de llegar al nacimiento de un niño vivo (el 71 frente al 42% de los embarazos). Por el contrario, el grupo de Farquharson⁵³ obtuvo resultados similares con ácido acetilsalicílico en monoterapia o combinada con 5.000 IU/día de dalteparina (nacidos vivos el 72 frente al 78%). ¿Cómo se explican estas diferencias?

En gran parte por el perfil clínico de los grupos respectivos de pacientes. Rai et al incluyeron en el es-



tudio a mujeres con historia preferente de abortos de primer trimestre, de las que un 82% sólo tenía positivo el AL, lo cual, como ya se ha comentado, es enormemente atípico y puede apuntar al uso de pruebas de detección de AL con excesiva sensibilidad, es decir, al diagnóstico de SAF en pacientes con abortos recurrentes idiopáticos. De hecho, el comportamiento del brazo “ácido acetilsalicílico solo” fue también inusual, ya que la mayoría de las series publicadas obtienen entre un 79 y un 100% de nacidos vivos con ácido acetilsalicílico en monoterapia^{10,11,41}. Es más, un estudio de Carmona et al⁵⁵ en el Hospital Clínic de Barcelona identificó el tratamiento preconcepcional con ácido acetilsalicílico como un predictor de éxito en embarazos de mujeres con SAF.

El grupo de Farquharson⁵³ se ajustaba más a la realidad de la mayoría de las series: el 50% de muertes fetales y el 42% de mujeres con AL sin aCL. Sin embargo, su conclusión de “no diferencia” podría perfectamente deberse a un error beta originado por el escaso número de episodios desfavorables, por lo que tampoco es indiscutible.

En definitiva, no se puede recomendar de forma vehemente una pauta concreta de ácido acetilsalicílico y heparina para prevenir las muertes embriofetales. Se debe evaluar a cada paciente individualmente y se debe discutir las pautas concretas de forma clara, con sus pros y sus contras. La tendencia actual de los grupos de consenso es la de ofrecer heparina y ácido acetilsalicílico a mujeres con historia de muerte fetal, por ser más característica del SAF y con un mayor impacto psicológico en la madre, y dejar más abierta la posibilidad de monoterapia con ácido acetilsalicílico o tratamiento combinado en pacientes con SAF y abortos tempranos^{24,46}.

Inmunoglobulinas intravenosas

Por último, hay que mencionar el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), que actuarían neutralizando los aFL. Se han empleado como terapia de rescate en pacientes de SAF con complicaciones en el embarazo que ponen en peligro la vida del feto y no responden a los tratamientos convencionales, obteniéndose buenos resultados en varias series de casos clínicos publicadas⁵⁶⁻⁵⁸. No obstante, Branch et al publicaron en el año 2000

un estudio piloto controlado y aleatorizado que puso en entredicho este tratamiento. Se aleatorizó a 16 pacientes tratadas con heparina y bajas dosis de ácido acetilsalicílico para recibir IgIV o placebo; no se produjeron muertes fetales en ninguno de los 2 grupos, pero en el grupo de pacientes tratadas con IgIV se obtuvo una mayor tasa de preeclampsia y de partos prematuros, aunque se produjo menor tasa de retraso del crecimiento y menos malestar fetal⁵⁹. Triolo et al⁶⁰ han publicado un estudio posterior que comparó el tratamiento con IgIV desde el inicio del embarazo con el tratamiento con heparina+ácido acetilsalicílico, en el que se observó un mayor número de nacimientos vivos en el grupo de ácido acetilsalicílico+heparina (el 84 frente al 57% en el grupo de IgIV). Por lo tanto, el papel de las IgIV para el tratamiento del SAF sigue siendo incierto y, en general, se las reserva para situaciones “desesperadas”⁴¹.

Manejo general del embarazo

Las pacientes con SAF, en la medida de lo posible, deberían planificar su embarazo mediante una consulta previa a la concepción que permita establecer su perfil de riesgo específico, programar los cuidados oportunos e informar a la paciente sobre las complicaciones médicas y obstétricas que puede sufrir durante la gestación. Si no fuera posible esta consulta preconcepcional, se debe iniciar el seguimiento de la paciente lo más pronto posible. En la primera visita, debe realizarse un perfil completo de autoanticuerpos, incluidos ANA, anti-ADN, anti-ENA, aCL y AL²⁵, con el fin de poner de manifiesto SAF secundarios que pueden acarrear otras complicaciones añadidas a las propias del síndrome. No es necesario repetir los aFL a lo largo del embarazo, puesto que su fluctuación no tiene valor pronóstico y su negativización no resta riesgo. Del mismo modo, carece de sentido esperar a que los aFL se negativicen para programar el embarazo. Únicamente se puede considerar como contraindicaciones relativas para futuros embarazos haber presentado un episodio cerebrovascular en los últimos 3 meses o haber sufrido complicaciones serias del síndrome en embarazos previos (fundamentalmente trombosis arteriales o preeclampsia grave). Al mismo tiempo, se deben instruir a las pacientes sobre los hábitos que incrementan el riesgo de trombosis, y se debe controlar estrictamente los factores de riesgo cardiovascular (supresión del há-

bito tabáquico, control de la ganancia ponderal, control de la hipertensión arterial [HTA], hiperglucemia, dislipemia). Todas las pacientes con SAF que no tomen ácido acetilsalicílico deben iniciar tratamiento con este fármaco, en dosis de 100 mg/día, desde el instante en que decidan quedarse embarazadas. La excepción sería las pacientes que tomen anticoagulantes orales, en las que ese momento se retrasaría hasta el diagnóstico del embarazo y el cambio a heparina (véase más adelante).

Las pacientes deben ser vistas con mayor frecuencia a medida que avanza el embarazo. El esquema concreto de seguimiento debe ser acorde con las posibilidades de cada hospital, aunque en las últimas semanas de gestación es recomendable que los controles se realicen cada 14 días e incluso semanalmente en las proximidades del parto. En cada visita debe medirse la presión arterial y determinar la proteinuria mediante tira reactiva; en caso de que sea positiva, debe realizarse la cuantificación de 24 h. De esta forma, se favorece el diagnóstico temprano de complicaciones como la preeclampsia. Además de los controles ecográficos reglados para comprobar el crecimiento y el bienestar fetal, es muy recomendable la realización de eco-Doppler de las arterias uterinas, donde una melladura (*notch*) diastólica alerta de la posibilidad de preeclampsia⁶¹, y de la arteria umbilical, en la que la ausencia de flujo diastólico o la presencia de flujo inverso son índices de insuficiencia placentaria⁶²⁻⁶⁴. Estas pruebas deben completarse al menos en las semanas 20 y 24²⁵.

Situaciones concretas

Pacientes con SAF e historia de trombosis previas

Las pacientes con SAF que han tenido trombosis deben mantener tratamiento anticoagulante de forma indefinida⁶⁵ y el embarazo no es una excepción, ya que el riesgo de recurrencia si se suspende la anticoagulación es inadmisibles⁶⁶⁻⁶⁹. No obstante, los ACO deben ser sustituidos por HBPM tan pronto como se diagnostique el embarazo y mantenerse así hasta el momento del parto, cuando se suspenderá 12 h antes de la anestesia epidural y se reintroducirá en el posparto (12 h después)⁷⁰. El cambio a ACO debe instaurarse lo más pronto posible tras el parto^{43,46}. Se debe seguir esta misma pauta de tratamiento si en la paciente SAF se produce una

Tabla 2> Heparinas de bajo peso molecular: opciones de tratamiento

	Antitrombótica	Profiláctica
Dalteparina (Fragmin®)	200 U/kg/día	5.000 U/día
Enoxaparina (Clexane®)	1 mg/kg/12 h	40 mg/día
	1,5 mg/kg/día	

trombosis durante el embarazo⁴⁶. Las dosis específicas de las distintas heparinas están aún por delimitarse, y pueden ser desde dosis profilácticas hasta dosis antitrombóticas plenas^{24,43,46} (tabla 2). Nosotros recomendamos iniciar tratamiento con HBPM en dosis antitrombótica y asociar dosis bajas de ácido acetilsalicílico, 100 mg/día, al tratamiento con HBPM⁴⁶. Hay un grupo de mujeres que, pese a este tratamiento, presentan trombosis de repetición, particularmente episodios isquémicos cerebrales durante el embarazo. En estos casos, está indicada la reintroducción de dicumarínicos en el segundo trimestre, con una estricta monitorización semanal de la INR, que debe estar entre 2,0 y 2,5⁷¹.

Pacientes con SAF y manifestaciones obstétricas

Como ya se ha comentado, este grupo es particularmente problemático desde el punto de vista del consenso de tratamiento. Con todas las reservas previamente expuestas, la recomendación más aceptada para mujeres con historia de muerte fetal previa es el tratamiento combinado con ácido acetilsalicílico 100 mg/día y HBPM en dosis profiláctica²⁴. Para las pacientes que sólo hayan sufrido abortos de primer trimestre, el ácido acetilsalicílico en monoterapia es una opción⁴⁶. Hay que recordar la importancia del ácido acetilsalicílico en este grupo, así como de hacer a la paciente conocedora y partícipe de su propio tratamiento.

Pacientes con abortos de repetición y títulos bajos de autoanticuerpos

Estas pacientes no tienen un SAF, pero son un motivo de consulta bastante habitual en nuestra práctica clínica. En el año 2000, Pattison et al⁷² presentaron un estudio con mujeres de estas características, donde se aleatorizaba al tratamiento con ácido acetilsalicílico o placebo, añadidos a la inten-



sificación de los cuidados obstétricos. En ambos grupos se obtuvo un porcentaje de éxito similar (el 80 y el 85%, respectivamente). En cualquier caso, dada su baja toxicidad, se puede ofrecer ácido acetilsalicílico también a este grupo.

Pacientes sin clínica con títulos aFL persistentemente elevados

Por último, existe un grupo de pacientes que presentan títulos persistentemente elevados de aFL, pero que no han presentado por el momento ningún episodio de trombosis ni de morbilidad embriofetal. Se ofrece a estas mujeres antiagregación con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, aunque la abstención terapéutica puede ser otra opción. Se debe explicar a cada paciente los pros y los contras de cada actitud y tomar una decisión de consenso^{25,46}.

En cualquier caso, se recomienda que todas las pacientes que presentan títulos medios o altos de aCL o AL, tengan o no clínica asociada, realicen trombopprofilaxis con HBPM en el posparto^{1,46}.

Efectos secundarios del tratamiento

Para la madre, siempre hay riesgo de hemorragia con cualquier tratamiento anticoagulante y anti-trombótico. Con las heparinas el riesgo de sangrado mayor en estas pacientes es bajo⁷³⁻⁷⁵. Las HBPM ofrecen un perfil de seguridad incluso mejor que el

de las heparinas no fraccionadas y también tienen menor incidencia de trombocitopenia⁷⁶. Para el feto no suponen un incremento del riesgo de hemorragia, puesto que las heparinas no atraviesan la placenta. El riesgo de hemorragia tanto materno como fetal en el tratamiento con ACO está relacionado en gran medida con la INR⁷⁷.

El principal problema del uso de heparina es el desarrollo de osteoporosis⁷⁸⁻⁸⁰. En general, durante el embarazo se produce un leve descenso de la masa ósea, que en la mayoría de las mujeres no supone un problema, pero que en algunas con factores de riesgo concomitantes pueden producir fracturas patológicas, síndrome conocido como osteoporosis inducida por el embarazo⁸⁰. La mayor pérdida de masa ósea ocurre durante el primer y el segundo trimestre, y durante el tercer trimestre se produce una recuperación^{79,80}. Por tanto, las mujeres que han presentado embarazos cortos (por abortos, muerte fetal o prematuridad), en los que el tercer trimestre se acorta, tienen mayor riesgo de baja masa ósea y osteoporosis. La lactancia es el período de mayor pérdida de calcio. Por otro lado, diversos estudios muestran la relación entre el uso prolongado de heparina y la osteoporosis^{75,81-85}, si bien alguno de ellos se refiere a pacientes no embarazadas y de edad avanzada^{81,82}. Si se compara la heparina no fraccionada con la HBPM, se observa mayor descenso de la masa ósea en las pacientes tratadas con heparina no fraccionada^{74,81,85}, lo cual es otra razón a favor del uso de HBPM en mujeres embarazadas con SAF. Si bien el riesgo de fracturas en estas pacientes es bajo (el 0,2-2%, según las

Tabla 3>

Resumen de las recomendaciones de tratamiento

Las mujeres que tengan cualquier forma de síndrome antifosfolipídico o la pus eritematoso sistémico, con anticuerpos antifosfolipídicos positivos, pueden sufrir complicaciones obstétricas y/o tromboembólicas durante el embarazo
Incluso en el mejor de los casos, es esperable una alta frecuencia de recién nacidos prematuros, lo que obliga a organizar una atención perinatal y posnatal adecuada a las circunstancias
La trombopprofilaxis durante todo el embarazo y el puerperio temprano es obligatoria en estas pacientes
Las mujeres con síndrome antifosfolipídico que hayan presentado trombosis previas deben recibir tratamiento antitrombótico con heparina+ácido acetilsalicílico durante todo el embarazo
Las mujeres con pérdidas embriofetales, pero sin trombosis previa, deben ser tratadas con dosis bajas de ácido acetilsalicílico con o sin heparina en dosis profiláctica (el uso reglado de heparina no está bien definido en este grupo, pero está recomendado por la mayoría de los autores en casos de muertes fetales)
No se debe usar dicumarínicos en el período de embriogénesis (semanas 6 a 12) debido a su poder teratogénico. Posteriormente, sólo se los administrará a pacientes sin respuesta a dosis plenas de heparina
Las mujeres tratadas con heparina durante el embarazo deben recibir suplementos de calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (800 IU/día) para prevenir el desarrollo de osteoporosis. Las HBPM se relacionan con una menor pérdida de masa ósea

HBPM: heparinas de bajo peso molecular

series)^{79,83}, se recomienda la profilaxis con calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (800 IU/día) durante todo el embarazo y la lactancia de las pacientes que precisen tratamiento con heparina en cualquiera de sus formas⁷⁹. También se debe emplear medidas higiénicas como ejercicio regular y exposición solar, salvo contraindicación en pacientes con fotosensibilidad⁴⁶.

CONCLUSIONES

El SAF puede acarrear importantes complicaciones maternas y fetales durante la gestación, por lo siempre se debe considerar de alto riesgo a estos embarazos. Sin embargo, un tratamiento adecuado (tabla 3) permite llegar a un resultado final satisfactorio en la mayoría de los casos.

Bibliografía

- Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1333-44.
- Gharavi AE, Pierangeli SS, Levy RA, et al. Mechanisms of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44:11-19.
- Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nature Med.* 2004;10:1222-6.
- Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Liu X, et al. An anti C5 monoclonal antibody reverses antiphospholipid-induced thrombosis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2004;50:S639-40.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y embarazo. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2000;1332-41.
- Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med.* 1996;355:108-14.
- Godfrey T, D'Cruz D. Antiphospholipid syndrome: general features. En: Khamashta MA, editor. *Hughes' syndrome*. London: Springer; 2000. p. 8-19.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
- Cuadrado MJ, Mendoza LLF, Khamashta MA, et al. Maternal and fetal outcome in antiphospholipid syndrome pregnancies with a history of previous cerebral ischemia. *Arthritis Rheum.* 1999;42:S265.
- Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the UTA experience. *Obstet Gynecol.* 1992;80:614-20.
- Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14:131-6.
- Pauzner R, Dulitzki M, Langevitz P, et al. Low molecular weight heparin and warfarin the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2001;86:1379-84.
- Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:439-43.
- Huong DLT, Wechsler B, Bletty O, et al. A study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2001;28:2025-30.
- Stone S, Khamashta MA, Poston L. Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus.* 2001;10:67-74.
- Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:825-32.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;330:565.
- Dekker GA, De Vries JI, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1042-8.
- Petri M. Hopkins lupus pregnancy center: 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:1-13.
- Orstein MH, Rand JH. An association between refractory HELLP syndrome and antiphospholipid antibodies during pregnancy: a report of 2 cases. *J Rheumatol.* 1994;21:1360-4.
- Galie N, Manes A, Farahani KV, et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus.* 2005;14:713-7.
- Lupton M, Oteng-Ntim E, Ayida G, et al. Cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14:137-43.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351:1425-36.
- Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1028-39.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, et al. Effects of lupus and antiphospholipid syndrome on pregnancy. *Yearbook of Obstetrics and Gynaecology.* 2002;10:105-19.
- Loizou S, Byron MA, Englert HJ, et al. Association of quantitative anticardiolipin antibody levels with fetal loss and time of loss in systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1988;68:525-31.
- Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, et al. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol.* 1996;87:489-93.
- Wong RCW. Consensus guidelines for anticardiolipin antibody testing. *Thromb Res.* 2004;114:559-71.
- Derksen RHWM, De Groot PG. Tests for lupus anticoagulant revisited. *Thromb Res.* 2004;114:521-6.
- Lockshin MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am.* 1993;19:235-47.
- Welsch S, Branch DW. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: obstetric concerns and treatment. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:71-84.
- Silver RM, Porter TF, Van Leeuwen I, et al. Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of "low titers". *Obstet Gynecol.* 1996;87:494-500.
- Lynch A, Silver R, Emlen W, et al. Antiphospholipid antibodies in healthy pregnant women. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:55-70.
- Petri M. Diagnosis of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:443-69.
- Derksen RHWM, Out HJ, Blokzijl L, et al. Detection of the lupus anticoagulant in pregnancy. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:323-4.

36. Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, et al. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med.* 1985;313:1322-6.
37. Silveira LH, Hubble CL, Jara LJ, et al. Prevention of anticardiolipin antibody-related pregnancy losses with prednisone and aspirin. *Am J Med.* 1992;93:403-11.
38. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Enfermedades autoinmunes sistémicas durante el embarazo: una aproximación práctica. *Med Clin (Barc).* 1998;111:785-97.
39. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1411-7.
40. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1318-23.
41. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Treatment of pregnancy loss in Hughes' syndrome: a critical update. *Autoimmun Rev.* 2002;1:298-304.
42. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Antiagregant and anticoagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes' syndrome. *Lupus.* 2001;10:241-5.
43. Bates S, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126:S627-44.
44. Pauzner R, Dulitzki M, Lanevitz P, et al. Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2001;86:1379-84.
45. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome during pregnancy: maternal and fetal complications and their management. *Isr Med Assoc J.* 2000;2:462-9.
46. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Management of thrombosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:606-12.
47. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness and side-effects. *Chest.* 1998;114:S470-88.
48. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997;337:688-98.
49. Fitzmaurice D, Hobbs FD. Thromboembolism. *Clinical Evidence.* 2000;3:135-42.
50. Natajaran M. Unstable angina. *Clinical Evidence.* 2000;3:143-54.
51. Tincani A, Branch W, Levy RA, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003;12:524-9.
52. Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ.* 1997;314:253-7.
53. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100:408-13.
54. 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.
55. Carmona F, Font J, Azulay M, et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2001;46:274-9.
56. Kaaja R, Julkunen H, Ämmälä P, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy losses associated with antiphospholipid antibodies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72:63-6.
57. Arnout J, Spitz B, Wittevrongel C, et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment of a pregnant patient with an antiphospholipid syndrome: immunological changes associated with a successful outcome. *Thromb Haemost.* 1994;71:741-7.
58. Spinnato JA, Clark AL, Pierangeli SS, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:690-4.
59. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:122-7.
60. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48:728-31.
61. Papageorgiou AT, Roberts N. Uterine artery Doppler screening for adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17:584-90.
62. Caruso A, De Carolis S, Ferrazzani S, et al. Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 1993;82:970-7.
63. Guzman E, Schulman H, Bracero L, et al. Uterine-umbilical artery doppler velocimetry in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *J Ultrasound Med.* 1992;11:275-81.
64. Kerslake S, Morton KE, Versi E, et al. Early doppler studies in lupus pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28:172-5.
65. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:752-63.
66. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332:993-7.
67. Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med.* 1992;117:303-8.
68. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S, and the Duration of Anticoagulation Study Group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence in thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med.* 1998;104:332-8.
69. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999;340:901-7.
70. Wetzel RG. Anesthesiological aspects of pregnancy in patients with rheumatic diseases. *Lupus.* 2004;13:699-702.
71. Hunt BJ, Khamashta MA, Lakasing L, et al. Thromboprophylaxis in antiphospholipid syndrome pregnancies with previous cerebral arterial thrombotic events: is warfarin preferable? *Thromb Haemost.* 1998;79:1060-1.
72. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1008-12.
73. 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.
74. Nelson-Piercy C, Letsky E, De Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:1062-8.
75. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost.* 1997;77:39-43.
76. Bazaan M, Donvito V. Low-molecular-weight heparin during pregnancy. *Thromb Res.* 2001;101:V175-86.
77. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol.* 1998;101:374-87.
78. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, et al. Lupus pregnancy: is heparin a risk factor for osteoporosis? *Lupus.* 2001;10:597-600.



79. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Heparin and osteoporosis during pregnancy: 2002 update. *Lupus*. 2002; 11:680-2.
80. Schulman S, Hellgren-Wangdahl M. Pregnancy, heparin and osteoporosis. *Thromb Haemost*. 2002;87:180-1.
81. Monreal M, Lafoz E, Olive A, et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin®) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost*. 1994;71:7-11.
82. Monreal M, Roncales FJ, Ruiz J, et al. Secondary prevention of venous thromboembolism: a role for low-molecular-weight heparin. *Haemostasis*. 1998;28:236-43.
83. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:1265-70.
84. Shefrin J, Farquharson RG. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;65:171-4.
85. Pettilä V, Leinonen P, Markkola A, et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost*. 2002;87:182-6.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: GALAXDAR 50 mg cápsulas. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada cápsula dura contiene: Diacereína, 50 mg. **FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsulas duras. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento sintomático de la artrosis. **Posología y forma de administración: Adultos:** La dosis habitual recomendada es de una cápsula de 50 mg de GALAXDAR 2 veces al día, tomada por vía oral por la mañana y por la noche durante o después de las comidas. No obstante, para favorecer la tolerancia al preparado (p. ej.; posible aparición de heces blandas), en algunos casos puede ser recomendable iniciar el tratamiento durante la primera semana con la mitad de la dosis diaria recomendada (1 cápsula de GALAXDAR una vez al día), para después, a partir de la segunda semana, alcanzar la dosis recomendada (2 cápsulas de GALAXDAR al día) (ver: *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). GALAXDAR presenta un inicio lento de acción, pero con unos efectos que perduran por lo menos durante 2 meses después de que se haya suprimido el tratamiento. Como consecuencia precisamente del retraso en su acción inicial (30 a 45 días para alcanzar el efecto antiálgico) debe tomarse ininterrumpidamente durante como mínimo un mes para empezar a observar sus efectos beneficiosos. Por esta misma razón, puede ser necesario iniciar el tratamiento con analgésicos/antiinflamatorios habituales cuya acción es inmediata (ver: *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). **Niños:** No se dispone de estudios clínicos en niños. Dado que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este grupo de edad, no se recomienda su uso. (ver: *Contraindicaciones*). **Ancianos:** No es necesario realizar variaciones de la dosis usual recomendada en los pacientes de edad avanzada. **Insuficiencia renal.** En los sujetos con insuficiencia renal moderada la dosis diaria deberá reducirse en un 50% de la recomendada para los adultos. En los sujetos con insuficiencia renal grave, el empleo de GALAXDAR está contraindicado (ver: *Contraindicaciones*). **Insuficiencia hepática:** No se han encontrado desviaciones significativas en ninguno de los parámetros farmacocinéticos en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve o moderada, por lo que no se requieren ajustes de la dosificación en estos pacientes. Sin embargo, en aquellos con un grave deterioro de la función hepática, el empleo de la diacereína está contraindicado (ver: *Contraindicaciones*). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la diacereína, a sustancias de estructura similar o a cualquiera de los excipientes. Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn). Obstrucción o pseudoobstrucción intestinal. Insuficiencia hepática y renal graves. Niños. Embarazo y lactancia (ver: *Embarazo y lactancia*). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** GALAXDAR es un medicamento que presenta un inicio lento de acción, pero cuyos efectos perduran por lo menos durante 2 meses después de que se haya suprimido el tratamiento. Precisamente por el retraso en su acción inicial (de 30 a 45 días para alcanzar el efecto antiálgico), no sólo puede ser necesario iniciar el tratamiento con analgésicos/antiinflamatorios habituales cuya acción es inmediata, sino que debe tomarse ininterrumpidamente durante como mínimo un mes para empezar a observar sus efectos beneficiosos (ver: *Posología y forma de administración*). Los pacientes con deterioro moderado de la función renal deberán ser vigilados como medida de precaución. Además, la dosis de diacereína deberá disminuirse de acuerdo con lo expuesto en el apartado de posología, realizándose periódicamente en los mismos pruebas de funcionamiento renal. Para asegurar la tolerabilidad del preparado (p. ej.; heces blandas), la experiencia clínica sugiere que en algunos casos puede ser recomendable iniciar el tratamiento durante la primera semana con la mitad de la dosis diaria recomendada (50 mg/día de diacereína), para después alcanzar la dosis indicada de 100 mg/día a partir de la segunda semana de tratamiento (ver: *Posología y forma de administración*). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Los antiácidos derivados de magnesio, aluminio y calcio pueden disminuir la absorción digestiva de diacereína. En el caso de administración concomitante, debe dejarse un intervalo de tiempo de como mínimo 2 horas entre la toma de cualquiera de estos preparados y GALAXDAR. No se han descrito interacciones farmacológicas con warfarina, fenitoína, indometacina, ácido salicílico, glibenclámda, hidroclorotiazida y AINES. Tampoco las hubo en estudios de interacción con cimetidina y paracetamol. **Embarazo y lactancia:** **Embarazo:** Los resultados de los estudios llevados a cabo en ratas han demostrado que la diacereína no afecta a la fertilidad ni a la función reproductora. Las experiencias realizadas en ratas, ratones y conejos no han revelado signos de teratogenicidad ni de genotoxicidad. Además, la diacereína tampoco ha demostrado efecto alguno sobre el parto o al desarrollo post-natal de las crías. Sin embargo, no se dispone de estudios adecuados y correctamente controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre permiten pronosticar la respuesta en humanos, se recomienda no utilizar GALAXDAR durante el embarazo (ver: *Contraindicaciones*). **Lactancia:** La diacereína, como los fármacos de su mismo grupo, puede aparecer, aunque en cantidades mínimas, en la leche materna, por lo que no se aconseja la administración de GALAXDAR durante la lactancia (ver: *Contraindicaciones*). **Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria:** No se conocen efectos sedantes de GALAXDAR que puedan afectar a la capacidad de conducir y al uso de maquinaria. **Reacciones adversas:** La seguridad de GALAXDAR se valoró en más de 5.000 pacientes en los ensayos clínicos. Un 6% de los pacientes abandonó el tratamiento debido a las reacciones adversas. **Alteraciones gastrointestinales:** Las reacciones adversas que cabe esperar al inicio del tratamiento son diarrea, deposiciones blandas y dolor abdominal. Estos secundarismos son dosis-dependientes. Generalmente son de intensidad moderada y desaparecen a los pocos días, incluso sin abandonar el tratamiento. No obstante, se han registrado en aproximadamente un 10-20% de los pacientes durante el tratamiento con diacereína. La toma del fármaco con la comidas o el inicio del tratamiento con la mitad de la dosis recomendada (50 mg/día), puede disminuir la incidencia de los mismos. Raramente (1-10% de los pacientes) se ha observado pigmentación de la mucosa recto-cólica (melanosis cólica). **Alteraciones renales y urinarias:** se ha observado un oscurecimiento del color de la orina relacionado con la estructura del fármaco que carece de relevancia clínica (> 10% de los pacientes). **Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo:** Se han registrado algunos casos de prurito, eczema y erupción cutánea (1-10% de los pacientes). **Sobredosificación:** En caso de sobredosis puede producirse diarrea masiva. Como medida inmediata puede recomendarse reposición electrolítica. **DATOS FARMACÉUTICOS: Relación de excipientes:** Lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, povidona, sílice coloidal, estearato de magnesio, gelatina, amarillo de quinoleína (E104), indigotina (E132), dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades:** No se han descrito. **Periodo de validez:** 4 años. **Precauciones especiales de conservación:** No se requieren condiciones especiales de conservación. **Naturalaleza, contenido del recipiente y PVP iva:** Blisters de PVC/aluminio. Envases con 30 cápsulas, 11, 19 €. Con receta médica. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** LÁCER, S.A.; C/ Sardenya, 350; 08025 Barcelona (España). LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.

Bibliografía

1. Nguyen M et al. *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 529-36.
2. Dougados M et al. *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 2539-47.
3. Petrillo M. *Curr Ther Res*, 1991; 49: 10-5.
4. Ficha técnica Galaxdar. Lácer, S.A.