

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Seminario N°111

# Síndrome antifosfolípidos y Embarazo

Dra. Trinidad Pinochet de la Jara, Dr.  
Daniel Martin, Dra. Susana Aguilera,  
Dr. Juan Guillermo Rodríguez  
Universidad de Chile

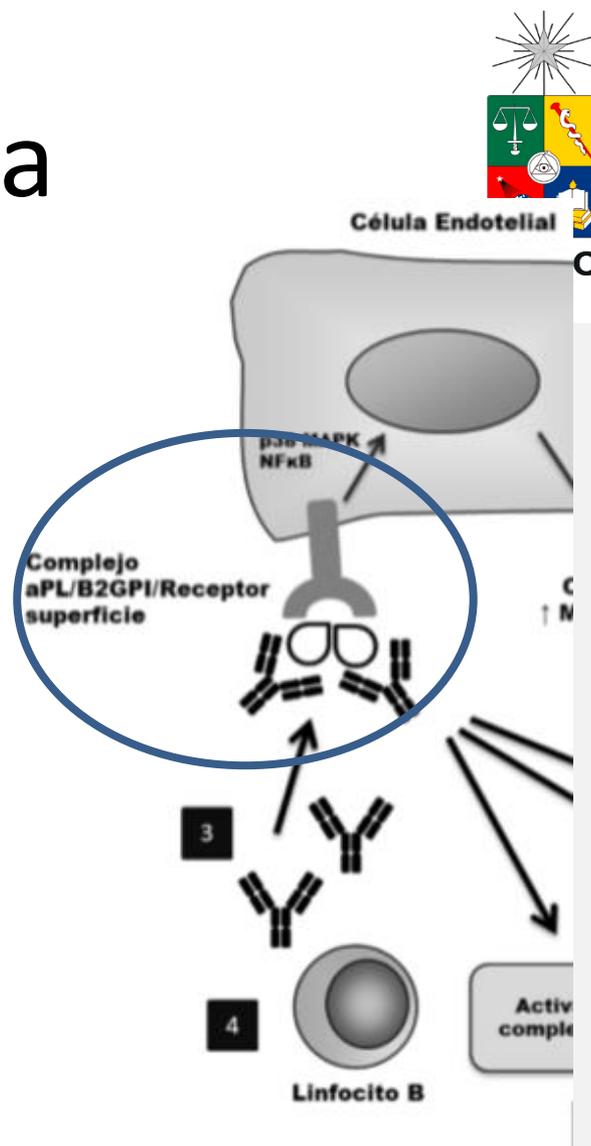
# Introducción



- El Síndrome antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune que se caracteriza por la aparición de trombosis, venosas y arteriales, complicaciones obstétricas y títulos elevados de anticuerpos antifosfolipídicos.
- Se puede presentar como una patología aislada en más del 50% de los casos o estar asociado a otra enfermedad autoinmune, en la mayoría de las ocasiones a LES.
- Aproximadamente 30-40% de los pacientes con lupus presentan AAF, de los cuales 20-50% llegan a presentar clínica compatible.

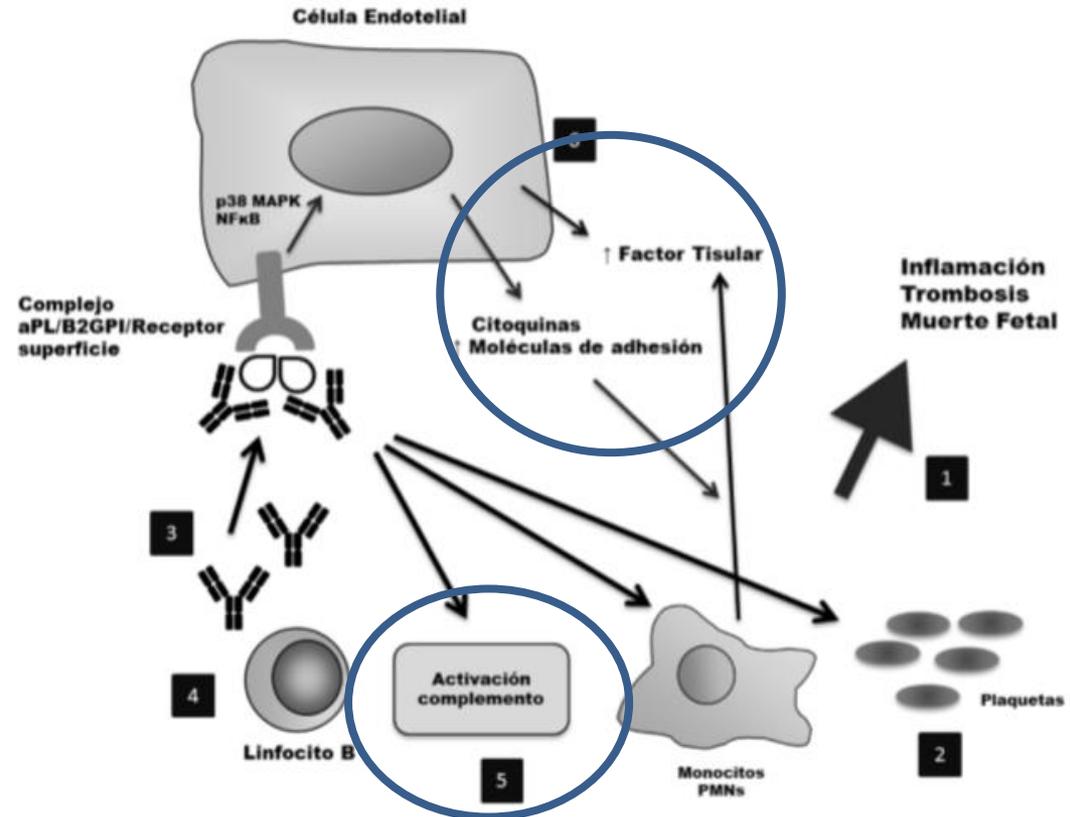
# Fisiopatología

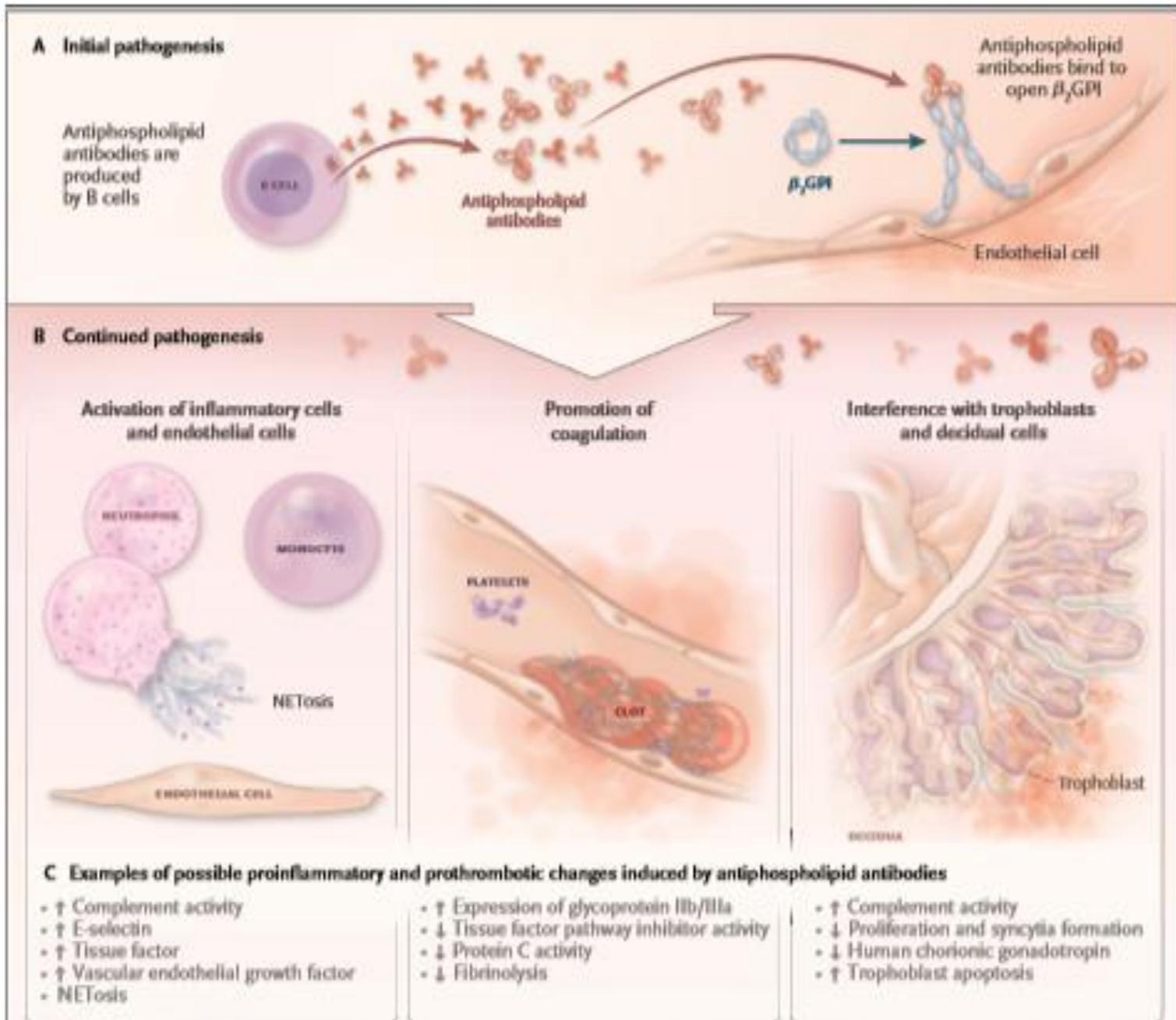
- Inflamación es fundamental en el desarrollo de la enfermedad.
- Principal blanco de los AAF es **B2GP1**
- Beta 2 glicoproteína I (B2GPI) dimérica normalmente se une a fosfatidilserina por receptores como Anexina A2 o receptores tipo Toll (TLR), inhibiendo la cascada de la coagulación de células endoteliales.



# Fisiopatología

- Anticuerpos antifosfolípidos se unen a B2GPI → complemento (C5a) → induce la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1), citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8) y factor tisular (FT).
- Se activan monocitos, polimorfonucleares (PMN) y plaquetas → liberación de mediadores proinflamatorios → estado protrombótico.

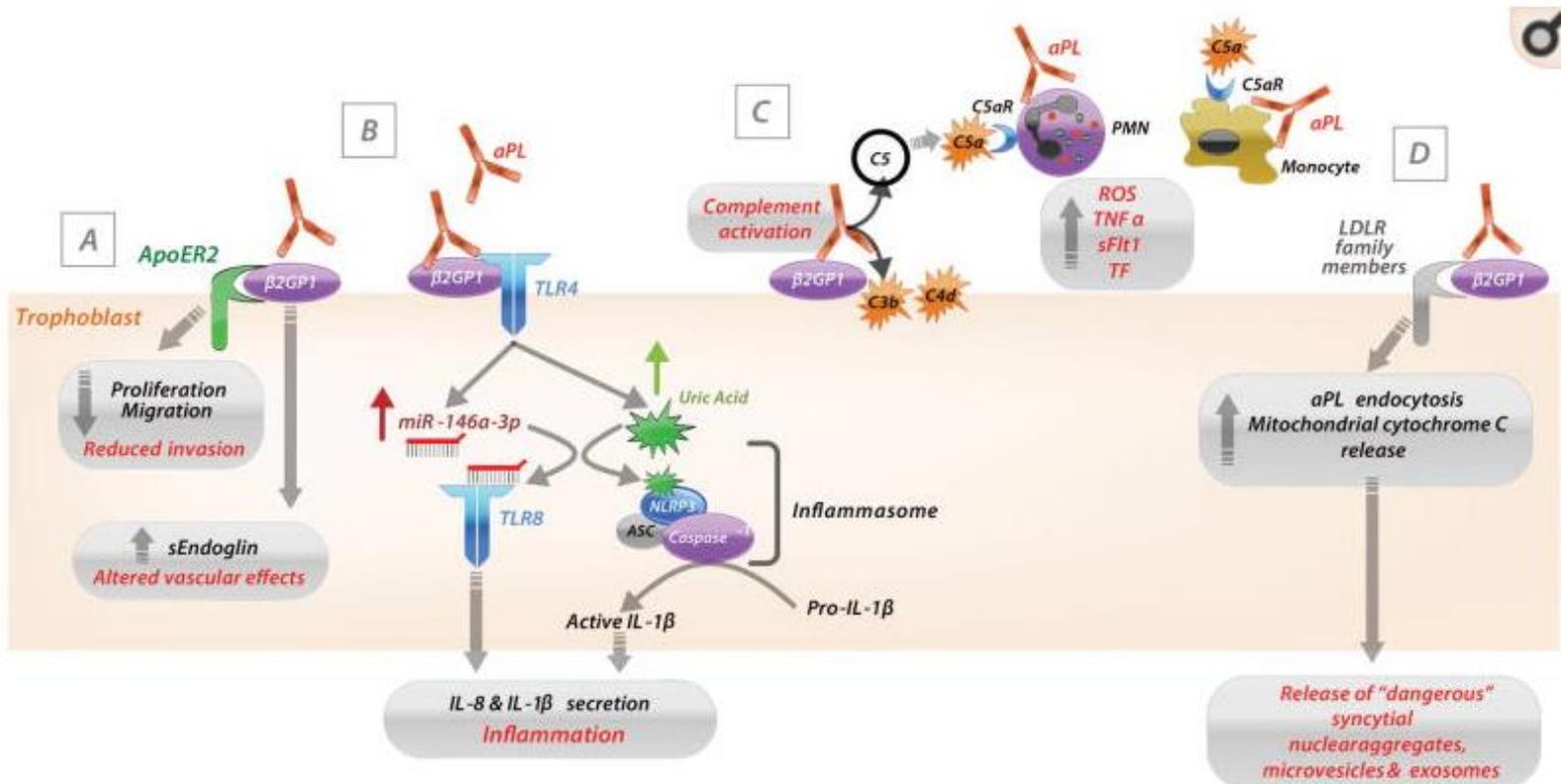




# Fisiopatología SAF obstétrico



1. Trombosis intraplacentaria
2. Inflamación (TNF alfa)
3. Interferencia función anexina V: estado procoagulante
4. Placentación defectuosa:
  - Inhibición de la diferenciación del sinciciotrofoblasto
  - Disminución de la producción de HCG, factores de crecimiento, integrinas y cadherinas
  - Apoptosis placentaria y alteración de la invasión trofoblástica
5. Activación complemento: inflamación y apoptosis



# Diagnóstico

Criterios no reproductivos: trombosis

Criterios reproductivos

Criterios de laboratorio

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

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

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

# Otras manifestaciones



**Table 2. Major Clinical Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome That Are Not Included in the Revised Sapporo Classification Criteria.**

## **Hematologic**

### Thrombocytopenia

More common: mild (platelet count, 50,000–150,000 per  $\text{mm}^3$ ), asymptomatic

Less common: severe (platelet count,  $<20,000$  per  $\text{mm}^3$ ), with or without thrombotic microangiopathy

### Hemolytic anemia

Without schistocytes, suggesting immune-mediated hemolytic anemia

With schistocytes, suggesting thrombotic microangiopathy

## **Renal**

### Acute thrombotic microangiopathy

Chronic vaso-occlusive lesions (cortical ischemia or infarction with arteriosclerosis, arteriolosclerosis, arterial fibrous intimal hyperplasia, glomerular ischemia, interstitial fibrosis, tubular thyroidization, tubular atrophy, organized thrombi with or without recanalization, or a combination of such lesions)

## **Cardiac**

Valve vegetations or thickening (valve thickness  $>3$  mm, thickening of the proximal or middle portion of the leaflet, or irregular nodules on the atrial face of the edge of the mitral valve, the vascular face of the aortic valve, or both)

## **Dermatologic**

Livedo reticularis or racemosa

Livedoid vasculopathy (recurrent, painful skin ulcerations)

## **Neurologic**

Cognitive dysfunction (in the absence of stroke)

Subcortical white-matter changes

# Complicaciones obstétricas



## 1. Pérdidas reproductivas recurrentes:

- Aproximadamente 50% de abortos relacionados a SAF ocurren en período fetal
- SAF se asocia a abortos recurrentes en período embrionario o fetal (tardíos).
- Test + para SAF en 5-20% de mujeres con aborto recurrente.

## 2. Preeclampsia:

- 11-17% de las pacientes con preeclampsia presentan test + para SAF
- Asociación más fuerte en preeclampsia severa antes de las 34 semanas
- Riesgo aumentado de SHE (OR 5.5) y SHE severo (OR 8.1)

## 3. RCIU:

- 15-30% de las pacientes con SAF
- Evidencia conflictiva en la asociación de SAF de forma independiente y RCIU.

# Complicaciones obstétricas



- Cohorte de mujeres evaluadas mediante encuesta prospectiva y retrospectivamente por 3 años.
- 338 mujeres. 1253 embarazos. 247 con criterios para SAF

**Table 2**

Detailed current\* obstetric complications in this OAPS series (N=247).

Complications	N (%)
No	118 (47.8)
Yes	129 (52.2)
Prematurity	61 (47.3)
Stillbirth & Fetal Loss	29 (22.5)
Miscarriage (latest)	21 (16.3)
FGR early onset	18 (14.0)
Preeclampsia early onset	17 (13.2)
Preeclampsia late onset	16 (12.4)
Prematurity & Preeclampsia early onset/HELLP	15 (11.6)
Prematurity & FGR early onset	9 (7.0)
HELLP	7 (5.4)
Abnormal uterine blood flow	7 (5.4)
Cord blood flow restriction	4 (3.1)
Abruptio placentae	5 (3.8)
Prematurity & FGR & Preeclampsia/HELLP	4 (3.1)
Abnormal middle cerebral artery blood flow	4 (3.1)
FGR late onset	2 (1.6)
Placental haematoma	1 (0.8)

\* Latest pregnancy. The majority of women were under any treatment.

# Factores de mal pronóstico



- Historia de morbilidad obstétrica y/o trombosis
- Comorbilidad con otra patología autoinmune como LES
- **Triple positividad para AAF**
- Doble positividad para AAF
- **Anticoagulante lúpico**
- Hipocomplementemia
- Doppler arterias uterinas alterado
- Falsos positivos IgM CMV

# Complicaciones obstétricas



**Table 5**

Recurrent miscarriage, foetal loss/stillbirth, early-onset preeclampsia, FGR and prematurity, according to aPL panel.

Variable	OR	95% CI	p-Value
<b>Recurrent miscarriage (<math>\geq 3</math> miscarriages &lt; 10 weeks)</b>			
LA +	0.703	0.365–1.352	0.2904
aCL IgG +	1.500	0.827–2.720	0.1817
aCL IgM +	1.245	0.659–2.355	0.4994
aCL IgG + aCL IgM +	1.414	0.693–2.885	0.3412
AntiB2GPIgG +	0.988	0.503–1.941	0.9725
AntiB2GPIgM +	0.949	0.453–1.985	0.2631
AntiB2GPI IgG + IgM +	0.615	0.255–1.485	0.2800
Double +	1.414	0.703–2.844	0.3308
Triple +	<b>1.222</b>	<b>1.049–3.382</b>	<b>0.0505</b>
<b>Foetal loss/stillbirth (<math>\geq 1</math> loss de <math>\geq 10</math> weeks)</b>			
LA +	1.152	0.683–1.941	0.5957
aCL IgG +	1.416	0.840–2.387	0.1920
aCL IgM +	1.104	0.619–1.969	0.7379
aCL IgG + aCL IgM +	1.290	0.657–2.534	0.4598
AntiB2GPIgG +	1.336	0.773–2.309	0.2996
AntiB2GPIgM +	1.500	0.815–2.760	0.1925
AntiB2GPI IgG + IgM +	1.542	0.734–3.239	0.2529
Double +	0.874	0.478–1.600	0.6628
Triple +	<b>6.880</b>	<b>1.900–24.914</b>	<b>0.0033</b>
<b>Early onset preeclampsia/HELLP</b>			
LA +	<b>2.882</b>	<b>1.496–5.326</b>	<b>0.0016</b>
aCL IgG +	0.344	0.175–0.387	0.0020
aCL IgM +	0.539	0.245–1.187	0.1250
aCL IgG + aCL IgM +	0.334	0.113–0.984	0.4660
AntiB2GPIgG +	0.988	0.503–1.941	0.9725
AntiB2GPIgM +	0.949	0.453–1.985	0.8885
AntiB2GPI IgG + IgM +	0.750	0.348–1.705	0.5494
Double +	0.770	0.348–1.705	0.5199
Triple +	1.607	0.628–4.110	0.3224



Contents lists available at ScienceDirect  
**Autoimmunity Reviews**  
 journal homepage: [www.elsevier.com/locate/autrev](http://www.elsevier.com/locate/autrev)



Review

The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases<sup>☆</sup>



**FGR**

LA +	<b>2.538</b>	<b>1.197–5.382</b>	<b>0.0151</b>
aCL IgG +	0.889	0.422–1.873	0.7568
aCL IgM +	0.992	0.433–2.271	0.9844
aCL IgG + aCL IgM +	0.755	0.274–2.082	0.5869
AntiB2GPIgG +	0.760	0.338–1.708	0.5059
AntiB2GPIgM +	0.919	0.386–2.188	0.8486
AntiB2GPI IgG + IgM +	0.742	0.243–2.265	0.6004
Double +	1.804	0.775–4.198	0.1710
Triple +	<b>1.600</b>	<b>1.017–1.251</b>	<b>0.0693</b>
<b>Prematurity</b>			
LA +	<b>2.569</b>	<b>1.512–4.365</b>	<b>0.0005</b>
aCL IgG +	1.089	0.644–1.841	0.7507
aCL IgM +	0.915	0.511–1.639	0.7654
aCL IgG + aCL IgM +	0.865	0.440–1.701	0.6740
AntiB2GPIgG +	1.097	0.635–1.894	0.7401
AntiB2GPIgM +	0.705	0.380–1.307	0.2669
AntiB2GPI IgG + IgM +	1.219	0.601–2.474	0.5836
Double +	0.954	0.506–1.796	0.8833

Invariant logistic regression for each laboratory parameter.

Double + : LA + aCL IgG and/or IgM/LA + antiβ2GPI IgG and/or IgM/aCL IgG and/or IgM + anti β2GPI IgG and/or IgM.

Triple + : LA + aCL IgG and/or IgM + antiβ2GPI IgG and/or IgM.

☆D: foetal mouth restriction

# ¿Cuándo estudiar?



1. Antecedente de trombosis venosa o arterial previa no explicada
2. Nuevo episodio de trombosis venosa o arterial durante el embarazo
3. Trombosis recurrentes
4. Trombosis en territorios atípicos
5. Historia de uno o más abortos tardíos no explicados
6. Historia de abortos recurrentes no explicados

**No se recomienda estudiar anticuerpos fosfolípidos ante condiciones clínicas aisladas (anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmune, etc)**

# Tratamiento



- Tratamiento estándar considera el uso de Aspirina en dosis bajas + Heparinas.
- Mecanismo acción heparinas:
  - Interferencia de la unión de AAF a membrana celular trofoblástica
  - Modulación apoptosis
  - Promueve invasión trofoblástica
  - Reduce activación de complemento y respuesta inflamatoria
- **Buenos resultados obstétricos en el 70% de las pacientes**

# Otros tratamientos



Tratamiento	Efecto observado	Estudios publicados
Estatinas	Inhibición de FT y de trombosis inducida por aPL	<i>In vitro</i> y modelos murinos. Estudios piloto en pacientes
Rituximab	Mejoría clínica	Reportes de casos en SAF y LES
Hidroxicloroquina	Inhibición de formación de complejos inmunes, del aumento de la activación plaquetaria y de la disrupción de anexina A5 mediada por aPL	<i>In vitro</i> y modelos murinos. Estudios en pacientes con LES
Dilazep y dipiridamol	Inhibición de FT	<i>In vitro</i>
IECA	Inhibición de sobreexpresión de FT	<i>In vitro</i>
Inhibidores de complemento	Disminución de abortos, trombosis y activación de células endoteliales mediado por aPL	<i>In vitro</i> y modelos murinos
Péptidos que imitan regiones de B2GPI	Bloquean la unión de B2GPI/aPL a células blanco	<i>In vitro</i> y modelos murinos
Inhibidores de p38 MAPK y NF-κB	Interfieren agregación plaquetaria y expresión de FT	<i>In vitro</i> y modelos murinos
Antagonistas de TNFα	Inhibe la activación de células endoteliales y disminución de aPL	<i>In vitro</i> y modelos murinos

# Hidroxicloroquina



- Adición de HCQ al tratamiento estándar se ha asociado a:
  - Mayor tasa de RNV (67% vs 57%)
  - Menor tasa de complicaciones obstétricas (47% vs 63%. OR 2.2)
  - Menos muerte fetal (2% vs 11%)
- Estudios incluyen a pacientes con LES, por lo que falta evidencia que respalde uso de HCQ en SAF primario.

# Hidroxicloroquina



- Inhibe agregación plaquetaria y la liberación de ácido araquidónico de plaquetas estimuladas
- Restaura la disrupción producida por AAF sobre Anexina V
- Disminuye niveles de FT soluble
- Revierte la inhibición de AAF sobre IL-6, favoreciendo migración trofoblástica.
- Inhibición del complemento
- Reducción de la expresión génica de vías proinflamatorias en células endoteliales y monocitos

# Hidroxicloroquina



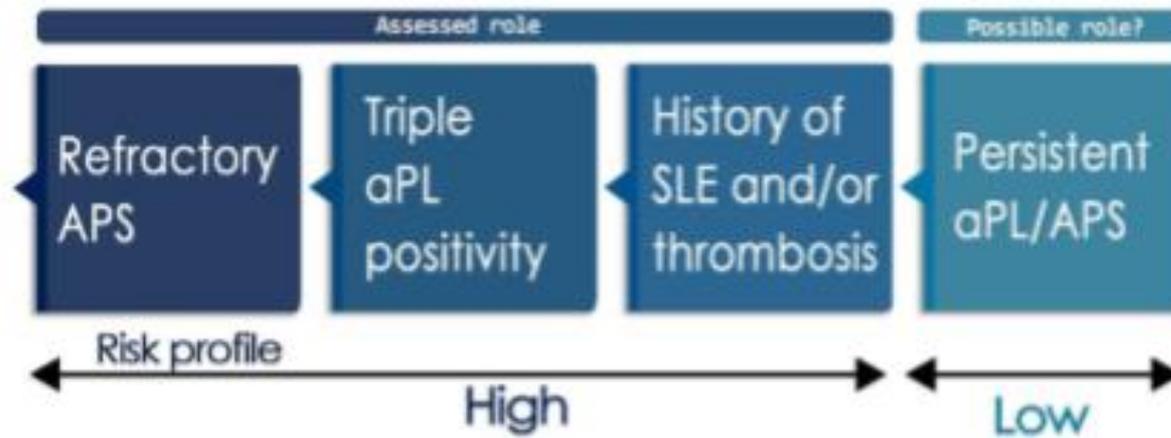
## HYdroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with AnTIphospholipid Antibodies (HYPATIA) Protocol: A Multinational Randomized Controlled Trial of Hydroxychloroquine versus Placebo in Addition to Standard Treatment in Pregnant Women with Antiphospholipid Syndrome or Antibodies

Karen Schreiber, MD, MRCP<sup>1,2</sup> Karen Breen, MD, MRCPI, FRCPath<sup>1</sup> Hannah Cohen, MD, FRCP, FRCPath<sup>3</sup>  
Soren Jacobsen, MD, DMSc<sup>2</sup> Saskia Middeldorp, MD, PhD<sup>4</sup> Sue Pavord, FRCP, FRCPath<sup>5</sup>  
Lesley Regan, MD, DSc, FRCOG, FACOG<sup>6</sup> Dario Roccatello, MD<sup>7</sup> Susan E. Robinson, MD, FRCP, FRCPath<sup>1</sup>  
Savino Sciascia, MD, PhD<sup>7</sup> Paul T. Seed<sup>8</sup> Linda Watkins, MRCOG<sup>9</sup> Beverley J. Hunt, MD, FRCP, FRCPath<sup>1</sup>

- Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego.
- Outcome primario: aborto (embrión o feto anatómicamente normal) y parto prematuro por insuficiencia placentaria.

EU Clinical Trials Register	
<a href="#">Summary</a>	
EudraCT Number:	2016-002256-25
Sponsor's Protocol Code Number:	HYPATIA
National Competent Authority:	UK - MHRA
Clinical Trial Type:	EEA CTA
Trial Status:	Ongoing
Date on which this record was first entered in the EudraCT database:	2018-05-22
Trial results	

## Recent insights on treatment with HcQ in pregnancies with aPL



**Fig. 1.** Role of Hydroxychloroquine (HcQ) in pregnancies with antiphospholipid antibodies (aPL) according to patient risk profile.

# Estatinas



- Estatinas tienen efectos pleiotrópicos.
- En modelos animales han mostrado disminuir inflamación, aumentar flujo placentario y restaurar balance angiogénico y oxidativo.

## Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy

Eleftheria Lefkou,<sup>1</sup> Apostolos Mamopoulos,<sup>1</sup> Themistoklis Dagklis,<sup>1</sup> Christos Vosnakis,<sup>1</sup> David Rousso,<sup>1</sup> and Guillermina Girard<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Third University Department of Obstetrics and Gynaecology, Hippokraton General Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece. <sup>2</sup>Division of Women's Health, King's College London, London, United Kingdom.

- Estudio caso control en 21 pacientes con diagnóstico de PE y/o RCIU
- AAS + Heparina + Pravastatina
- Aumento en flujo placentario, mejoría en parámetros de PE.

# Valoración preconcepcional

**Evaluar el daño orgánico** ocasionado por la enfermedad, dado que empeora el pronóstico gestacional.

Microangiopatía trombotica renal: mal control de presión arterial, aumento incidencia preeclampsia y abortos.

**Desaconsejar embarazo** ante:

- Hipertensión pulmonar
- Insuficiencia cardiaca
- Enfermedad renal crónica
- ACV en 6 meses previos

Paciente con SAF con deseo gestacional: controlar periódicamente, **suspender TACO al confirmar embarazo (antes de semana 6) para iniciar HBPM.**

**Tabla 2:** Situaciones de alto riesgo obstétrico en gestantes con SAF

- Relacionadas con el síndrome antifosfolipídico
  - Daño orgánico irreversible
    - Insuficiencia renal
    - Insuficiencia cardíaca
    - Accidente vascular cerebral
    - Hipertensión pulmonar
  - Trombosis previa
  - Anticoagulante lúpico
  - Triple positividad de los anticuerpos antifosfolipídicos
- No relacionadas con el síndrome antifosfolipídico
  - Complicaciones obstétricas previas
  - Edad > 40 años

# ¿Otros criterios diagnósticos?



- El diagnóstico con criterios no convencionales o clásicos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos obstétrico se considera si se presenta:
  - Manifestaciones clínicas no convencionales con criterios de laboratorio acordes a los consensos internacionales.
  - Criterios clínicos internacionales con criterios de laboratorio no convencionales.
- Resultados perinatales similares a SAAF clásico, con **disminución significativa de resultados perinatales adversos** frente a tratamiento con HBPM + AAS

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

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

# SAF seronegativo



- Antecedentes clínicos, antecedentes obstétricos y manifestaciones clínicas altamente indicativas de SAF.
- Pruebas de laboratorio persistentemente negativas para AAF.
- Controversial: ¿causa?
  - Limitaciones técnicas de los estudios tradicionales
  - Diferentes blancos antigénicos
  - Anticuerpos no clásicos: contra cofactores o complejos con otros fosfolípidos.
  - Consumo de anticuerpos en enfermedad activa
  - “Seronegativo transitorio”

# SAF seronegativo



- Anticuerpos posiblemente involucrados:
  - Anti-fosfatidiletanolamina (aPE) IgG/IgM
  - Anti-protrombina/fosfatidilserina (anti-PS/PT) IgG/IgM
  - Anti-anexina V
  - Anti-cardiolipinas IgA
  - Anti-B2GPI IgA
  - Anti-B2GPI dominio I

# SAF seronegativo

## CONCISE REPORT

### Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS')

Jose Luis Rodriguez-Garcia,<sup>1</sup> Maria Laura Bertolaccini,<sup>1</sup> Maria Jose Cuadrado,<sup>1,2</sup> Giovanni Sanna,<sup>1,2</sup> Oier Ateka-Barrutia,<sup>1</sup> Munther A Khamashta<sup>1</sup>

- SAF clásico y SAF seronegativo muestran similares perfiles clínicos, frecuencia de eventos trombóticos y morbilidad obstétrica.
- Tratamiento adecuado puede prevenir recurrencia de trombosis y mejorar outcomes maternos y fetales.

**Table 3** APS clinical manifestations

Variable	SN-APS (n=67)	SP-APS (n=87)	p value
Venous thrombosis	27 (40.2%)	40 (45.9%)	0.51
DVT	21 (31.4%)	27 (31.0%)	0.96
Recurrent DVT	8 (38.0%)	10 (37.0%)	0.94
PE	16 (23.8%)	25 (28.7%)	0.58
Recurrent PE	5 (31.5%)	2 (8.0%)	0.08
Arterial thrombosis	23 (34.3%)	30 (34.4%)	0.98
Stroke	10 (14.9%)	15 (17.2%)	0.82
Recurrent stroke	3 (30%)	2 (13.3%)	0.35
Transient ischaemic attack (TIA)	8 (11.9%)	9 (10.3%)	0.79
Recurrent TIA	1 (12.5%)	3 (33.3%)	0.57
Coronary artery disease	6 (8.9%)	4 (4.6%)	0.33
Pregnancy morbidity	60/64 (93.7%)	57/69 (82.6%)	0.06
<10th week spontaneous abortion	43/64 (67.1%)	36/69 (52.1%)	0.11
>10th week fetal loss	40/64 (62.5%)	41/69 (59.4%)	0.72
Prematurity <34th week	18/64 (28.1%)	15/69 (21.7%)	0.42
Pre-eclampsia	18/64 (28.1%)	16/69 (23.1%)	0.55

APS, antiphospholipid syndrome; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; SN-APS, the so-called seronegative APS; SP-APS, seropositive APS.

# SAF seronegativo



Seminars in Arthritis and Rheumatism  
Volume 46, Issue 2, October 2016, Pages 232-237



Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical obstetrical APS: Prevalence and treatment efficacy in pregnancies

- Estudio 2010-2014
- 96 pacientes con criterios clínicos para SAF obstétrico seronegativas.
- 68% positivas para AAF no convencionales.
- Tratamiento: aumento en la tasa de RNV, sin diferencias entre pacientes (+) para AAF convencionales y no convencionales.
- Faltan estudios para determinar mejor régimen de tratamiento.

# ¿Portadoras asintomáticas?



- Evidencia controversial
- Estudios observacionales reportan leve mayor riesgo de trombosis a largo plazo.
- El uso de aspirina y/o trombopprofilaxis no ha demostrado disminuir significativamente el riesgo de eventos trombóticos, por lo que no se recomienda el tratamiento **en ausencia de otros factores de riesgo.**

# Gracias

