


SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y EMBARAZO

DRA. ALEJANDRA PONCE ARREAGA

CERPO

CENTRO DE REFERENCIA PERINATAL ORIENTE
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE



TEMAS DE CONTROVERSIAS

- ✓ Criterios de Clasificación.
- ✓ Mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones obstétricas.
- ✓ SAF Obstétrico Y SAF Asociado a Morbilidad Obstétrica (SAF-O).
- ✓ SAF Seronegativo (SAF-SN).
- ✓ Tratamiento del SAF-O y SAF-SN.



SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (SAF)

Trombofilia autoinmune adquirida, la cual se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) en asociación a manifestaciones clínicas como trombosis vascular y/o complicaciones obstétricas.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (aFL)

- Auto anticuerpos, que inicialmente se pensaba se unían de forma específica a fosfolípidos cargados negativamente.
- Actualmente se reconoce que también están dirigidos a:
 - Complejos fosfolípidos-proteína.
 - Proteínas plasmáticas de unión a fosfolípidos

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (aFL)

Tabla 1. Antígenos que generan anticuerpos antifosfolípidos

▪ Cardiolipina	▪ Precalicerina
▪ Monolisocardiolipina	▪ Quinínogeno de alto y bajo peso molecular
▪ Fosfatidil serina	▪ Proteína S
▪ Fosfatidil etanolamina	▪ Proteína C
▪ Ácido liso(bis)fosfatídico	▪ Proteína Z
▪ Fosfatidil inositol	▪ Factor tisular
▪ $\beta 2$ glicoproteína I	▪ Inhibidor de la vía del factor tisular
▪ Glicoproteína IIb/IIa, Ib/IX y IV	▪ Activador tisular del plasminogeno
▪ Anexina II y V	▪ Factor activador de plaquetas
▪ Protrombina	▪ Heparan sulfato
▪ Trombomodulina	▪ Lipoproteína de baja densidad oxidada
▪ Trombina	▪ Lipoproteína de alta densidad
▪ Antitrombina III	▪ Apolipoproteína A-I
▪ Plasmina	▪ CD40, CD40L y CD36
▪ $\alpha 2$ -antiplasmina	▪ Receptor endotelial de proteína C
▪ Factor XII y VII/VIIa	▪ Vimentina

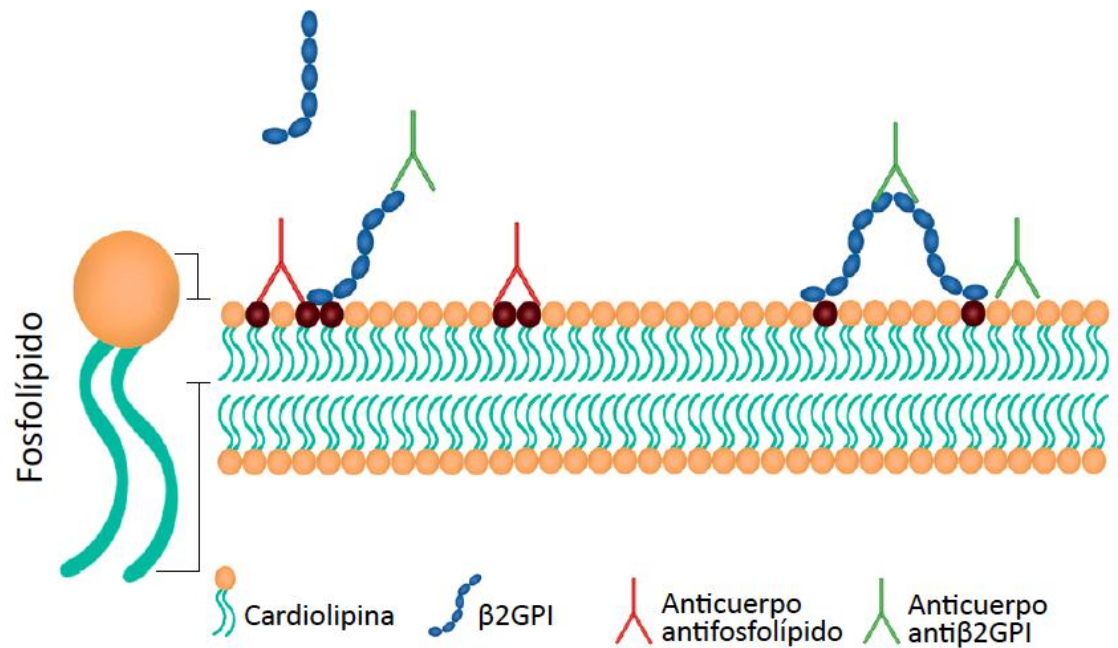


Figura 1. Fosfolípidos y anticuerpos antifosfolípidos.





CONTROVERSIAS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN



CRITERIOS DE SAPPORO 1999

- ✓ Diseñados para estudios epidemiológicos, pero utilizados indebidamente para diagnóstico clínico.
- ✓ Alta S y E en pacientes con LES o LLD.
- ✓ No definen “insuficiencia placentaria severa”
- ✓ Falta de puntos de corte claros para los títulos de aCL.
- ✓ Intervalo de medición de 6 semanas.

CRITERIOS CLÍNICOS

Trombosis vascular

- Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano.
- Trombosis confirmada por doppler o histopatológica exceptuando trombosis venosa superficial.
- Confirmación histopatológica de trombosis sin evidencia de inflamación en la pared vascular.

Enfermedad en el embarazo

- Uno o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales de 10 o más semanas de gestación documentadas por ultrasonido o examen directo del feto
- Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal de 34 o menos semanas de gestación debido a preeclampsia severa o insuficiencia placentaria severa.
- Tres o más abortos espontáneos recurrentes inexplicables antes de la semana décima de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales en los padres.

CRITERIOS DE LABORATORIO

- Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM en sangre a títulos medios a altos en por lo menos dos ocasiones con un intervalo de por lo menos de seis semanas medidos por ELISA para aCLs dependientes de β_2 -glicoproteína I.
- Anticoagulante lúpico presente en plasma en 2 o más ocasiones con intervalo mínimo de seis semanas detectado mediante las guías de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia (4).

* SAF definido es considerado por la presencia de por lo menos un criterio clínico más uno de laboratorio. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification for definitive antiphospholipid syndrome. Report of international Workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-1311.

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)

CRITERIOS DE SÍDNEY 2006 (REVISIÓN)

- ✓ Se define el término “insuficiencia placentaria”.
- ✓ Se añade anti- β 2GP1 isotopos IgG y/o IgM.
- ✓ Propone puntos de corte para aCL.
- ✓ Intervalo de medición de 12 semanas.
- ✓ Clasifica a las pacientes en 4 grupos dependiendo del número de aFL presentes.
- ✓ Intervalo máximo de 5 años entre la positividad del aFL y la manifestación clínica.

Se encontró que con estos criterios, 3 – 9% más de pacientes clasificaban para SAF, simplemente por la introducción de anti- β 2GP1.

**Tabla 2 | Criterios de Sydney: 1 criterio clínico +
1 criterio de laboratorio**

Criterios clínicos

1. Trombosis vascular

- Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos

2. Morbilidad asociada al embarazo

a) Una o más muertes idiopática de un feto morfológicamente normal de 10 o más semanas de gestación

b) Uno o más partos pretérmino de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación por:
(i) eclampsia o preeclampsia o (ii) características reconocibles de insuficiencia placentaria

c) Tres o más abortos consecutivos espontáneos antes de la semana 10 de gestación, sin alteraciones en la anatomía uterina materna u hormonales, con exclusión de alteraciones cromosómicas de los progenitores

Criterios de laboratorio

1. Presencia de anticoagulante lúpico (LA) en el plasma, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia

2. Anticuerpos anticardiolipina (aCL) de isotipo (IgG y/o IgM) en el suero o plasma, presente en títulos medios o altos (p. ej. > 40GPL unidades o unidades MPL, o > percentil 99), en dos ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia

3. Anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I de clase IgG y/o IgM en suero o plasma (con títulos > percentil 99), presente en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia

SAF: Al menos 1 criterio clínico y 1 de laboratorio.

Insuficiencia Placentaria: 1) RCTG anormal o no tranquilizador (PSS NR), 2) Doppler anormal fetal (Aumb con diástole ausente o reversa), 3) OHA, 4) Peso al nacer <P10.

Clasificación:

I: mas de 1 criterio de laboratorio presente, cualquier combinación.

Ila: AL presente solamente, I Ib: aCL, I Ic: Anti- β 2GP1.

Review

14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force
Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome[☆]

Guilherme R. de Jesus^{a,*}, Nancy Agmon-Levin^{b,c}, Carlos A. Andrade^d, Laura Andreoli^e, Cecilia B. Chighizola^{f,g},
T. Flint Porter^{h,i}, Jane Salmon^{j,k,l}, Robert M. Silver^h, Angela Tincani^e, D. Ware Branch^{h,i}

- Se propone reconocer que existen 2 entidades distintas:
 - SAF Trombótico.
 - SAF Asociado a Morbilidad Obstétrica (SAF-O)
- **SAF-O:** pacientes que presentan complicaciones obstétricas asociadas, con criterios clínicos y de laboratorio no convencionales.
- Pacientes con antecedentes obstétricos con titulaciones bajas y únicas a un Ab, pudieran presentar una actividad inmunológica menor que las pacientes con SAF trombótico.



Review

14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force
Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome[☆]

Guilherme R. de Jesus^{a,*}, Nancy Agmon-Levin^{b,c}, Carlos A. Andrade^d, Laura Andreoli^e, Cecilia B. Chighizola^{f,g},
T. Flint Porter^{h,i}, Jane Salmon^{j,k,l}, Robert M. Silver^h, Angela Tincani^e, D. Ware Branch^{h,i}

CRITERIOS NO CONVENCIONALES PARA SAF ASOCIADO A MORBILIDAD OBSTETRICA

Tabla 2

Criterios no convencionales o clásicos para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos asociado a morbilidad obstétrica

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
Dos o más abortos inexplicables consecutivos	Positividad baja a AAC o aβ2GP-I entre la p95 y 99
Tres o más abortos inexplicables no consecutivos	Presencia intermitente de AAF en mujeres con manifestaciones clásicas
PE tardía	clínicas obstétricas de SAF
Desprendimiento prematuro de placenta, parto pretérmino tardío	
Dos o más FIVTE fallidos inexplicables	

El diagnóstico con criterios no convencionales o clásicos de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos se considera si la paciente tiene una combinación de de manifestaciones clínicas no convencionales con criterios de laboratorio acordes a los consensos internacionales, o bien criterios clínicos internacionales con criterios de laboratorio no convencionales.

SAF-O:

- 1 criterio clínico (Sídney) + 1 criterio laboratorio (no convencional).
- 1 criterio clínico (no convencional) + 1 criterio laboratorio (Sídney).



CONTROVERSIAS
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS
COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS



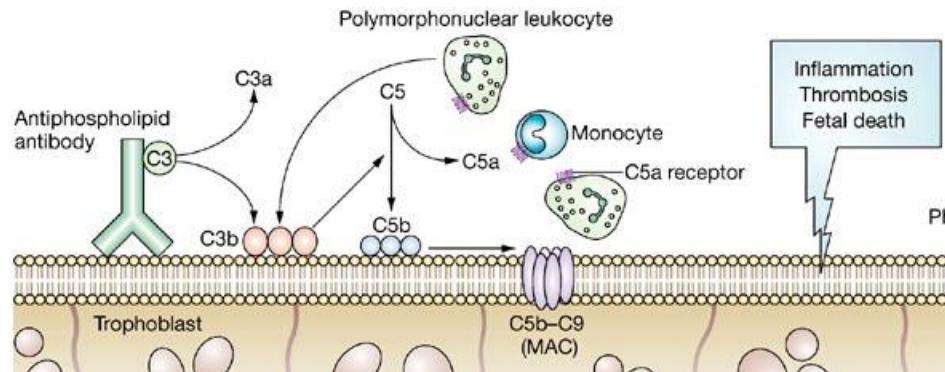
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

- Inicialmente se propusieron extensos infartos y micro trombos placentarios.
 - Son más frecuente en pacientes con aFL positivos.
 - No son el origen primario de las complicaciones obstétricas.
 - Se presentan solo en una sexta parte.
 - Se observan solo en placentas de embarazos avanzados.

Los aFL tienen diversos mecanismos de acción, por lo que es poco probable que la morbilidad obstétrica sea causada por un solo mecanismo.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

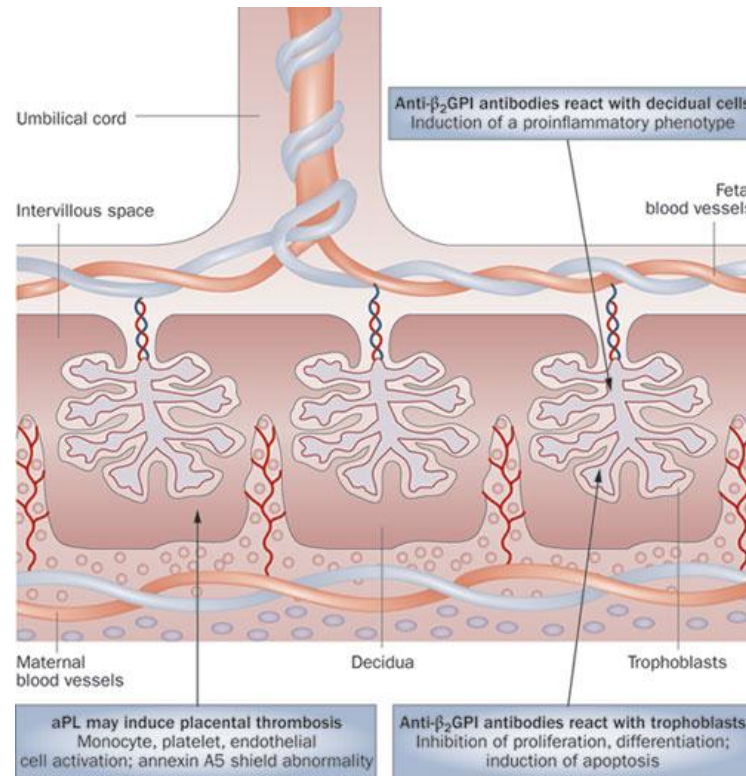
- Los aFL reducen la invasión trofoblástica, disminuyen la diferenciación de las células endoteliales del endometrio e interfirieren con la correcta placentación.
- La **activación del complemento (C3a y C5a)**, producen un incremento en la producción de radicales libres y citocinas antiangiogénicas que producirán un estado protrombótico.



MODELO PROTROMBÓTICO Y PROINFLAMATORIO

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

DAÑO DIRECTO
AL TROFOBLASTO



Inflamación decidual

PÉRDIDA DE LA
GESTACIÓN O
DISFUNCIÓN
PLACENTARIA.

Trombosis placentaria
con activación de
monocitos, plaquetas y
células endoteliales.

Inhiben proliferación y
diferenciación del
trofoblasto.
Inducen apoptosis.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

- La activación descontrolada del complemento juega un papel crítico en la patogénesis del daño placentario inducido por aFL.
- La **hipocomplementemia** se encuentra en el 50% de las pacientes con SAF y embarazo, y se relaciona con resultados perinatales adversos.
- La pérdida fetal puede explicarse por signos inflamatorios histopatológicos.



CONTROVERSIAS

SAF ASOCIADO A MORBILIDAD OBSTÉTRICA

SAF ASOCIADO A MORBILIDAD OBSTÉTRICA

- El SAF ha sido considerado como una enfermedad tromboembólica; sin embargo, en el grupo con SAF-O, solo un pequeño porcentaje tendrá eventos trombóticos.
- En el grupo con SAF-O, menos del 5% progresará a una trombosis demostrada o LES.



SAF-O involucra distintos mecanismos fisiopatológicos por los aFL, en comparación con el SAF trombótico.

SAF ASOCIADO A MORBILIDAD OBSTÉTRICA

- Entidad diferente al SAF trombótico.
- Involucra criterios clínicos como de laboratorio no convencionales.

Criterios clínicos
Dos o más abortos inexplicables consecutivos
Tres o más abortos inexplicables no consecutivos
PE tardía
Desprendimiento prematuro de placenta, parto pretérmino tardío
Dos o más FIVTE fallidos inexplicables

Criterios de laboratorio
Positividad baja a AAC o aB2GP-I entre la p95 y 99
Presencia intermitente de AAF en mujeres con manifestaciones clásicas clínicas obstétricas de SAF

- Se ha demostrado que tienen mayor riesgo de disfunción placentaria (PE, RCIU), prematuridad, así como riesgo de eventos trombóticos a largo plazo.

SAF ASOCIADO A MORBILIDAD OBSTÉTRICA

- Los resultados perinatales de pacientes con SAF y pacientes con antecedentes obstétricos y titulaciones bajas de aFL, son similares.
- Hasta el 50% de las pacientes tendrán titulaciones bajas de aCL y/o aβ2GP-I.
- Se propone determinar Ab no estandarizados, (antianexina V, antifosfatidilserina, y titulaciones bajas de aCL), detectados en una ocasión durante el embarazo.



CONTROVERSIAS SAF SERONEGATIVO

SAF SERONEGATIVO

- Concepto introducido en 2003 por Hughes y Khamashta.
- **SAF-SN:** Pacientes con signos clínicos sugestivos de SAF, pero con pruebas persistentemente negativas.
- Tres posibles explicaciones:
 - El diagnóstico es erróneo.
 - Las pruebas previamente positivas se han vuelto negativas.
 - La actual gama de pruebas es inadecuada.

SAF SERONEGATIVO

- En este grupo es importante considerar los siguientes aspectos:
 1. Considerar que los títulos de AAF pueden disminuir por:
 - Consumo por tiempo (+ → -).
 - Corticosteroides y AINEs, (repetir nueva titulación en 3 a 6 meses).
 - Evento trombótico durante embarazo, (mediciones seriadas que revelarán una positividad →SAF-SN transitorio).
 - Síndrome nefrótico por pérdida urinaria de IgG, disminución en la síntesis, y/o aumento de su catabolismo.

SAF SERONEGATIVO

2. Analizar si las técnicas de laboratorio se adhieren a los estándares internacionales.
3. La determinación de AL debe hacerse bajo ultra centrifugación y filtración de plasma (muestra no libre de plaquetas dará tipificación débil).
4. Algunos pacientes negativos para IgG e IgM del aCL o a β 2GP-I pueden ser positivos para el isótopo IgA (no investigado por laboratorios convencionales).

Gama de pruebas insuficiente, limitaciones de técnicas tradicionales y existencia de diferentes blancos antigénicos.

SAF SERONEGATIVO

- Su existencia sigue siendo controversial, sin embargo es importante considerarlo.
- El pronóstico puede beneficiarse con un manejo oportuno.
- No existe aún evidencia suficiente para realizar una estandarización en el manejo de estas pacientes, por lo que deberá ser individualizado.



CONTROVERSIAS TRATAMIENTO SAF-O Y SAF-SN



TRATAMIENTO SAF

- Pacientes en manejo con antagonistas de vitamina K se debe considerar el cambio a HBPM + ASA, (en primer trimestre, por su relación con defectos estructurales).
- Se deberán realizar vigilancia del crecimiento fetal, cifras tensionales y manejo con ASA a dosis bajas, como profilaxis para disfunción placentaria (PE y/o RCIU).

TRATAMIENTO SAF

- Diagnóstico de SAF, con historia de PGR, aun sin historia de trombosis, se recomienda HBPM a dosis profilácticas + ASA y si tiene antecedente de trombosis deberá considerarse dosis terapéuticas de HBPM.
- El manejo con HBPM + ASA en la PGR disminuye la pérdida del embarazo con RR 0,44, IC 95% (0,33-0,66). **Reducción de Riesgo del 56%.**

TRATAMIENTO SAF

- Pacientes con el diagnóstico de SAF, que no recibieron tromboprofilaxis y sin factores de riesgo para trombosis, se recomienda utilizar HBPM 7 días posparto
- Si cuenta con factores de riesgo para trombosis o bien estuvo en tratamiento durante el embarazo con HBPM, hay que considerar extenderlo durante 6 semanas.

TRATAMIENTO SAF-O

- Pacientes con SAF-O, tienen una disminución significativa de los resultados perinatales adversos cuando se implementa un manejo con HBPM + ASA.
- HBPM + ASA promueve la implantación embrionaria y protege contra la trombosis de la vasculatura uteroplacentaria después de una placentación exitosa.
- HBPM + ASA (limita los eventos inflamatorios, la activación del complemento, la cascada de la coagulación).

TRATAMIENTO SAF-O

- El tratamiento mejora el pronóstico, disminuyendo los resultados perinatales adversos.
- No existe en la actualidad evidencia que demuestre que el manejo estandarizado tenga un efecto benéfico significativo, ya que no se cuenta con ECA.
- La recomendación en el tratamiento deberá basarse en la opinión de expertos, y con la paciente.

TRATAMIENTO SAF-O

- En mujeres con historia de PGR, que no cumplen con los criterios clínicos y/o diagnósticos de SAF, no se cuenta aún con evidencia suficiente que sustente una mejoría en los resultados perinatales con la utilización de HBPM + ASA.
- En pacientes con historia de óbito, PE o RCIU, en las que no se ha documentado SAF, deberá utilizarse ASA a dosis bajas

TRATAMIENTO SAF-SN

- No existe aún evidencia suficiente para realizar una estandarización en su manejo, por lo que deberá ser individualizado.
- En pacientes diagnosticadas con SAF-SN el manejo debería ser el mismo que en aquellas con SAF ya diagnosticado; sin embargo, no existen estudios aleatorizados que demuestren el beneficio.

CONCLUSIONES

- Las complicaciones obstétricas en SAF son debidas a múltiples procesos inmunológicos relacionados con los diversos mecanismos de acción de aFL.
- Las manifestaciones obstétricas relacionadas con SAF son clínicamente relevantes y ameritan áreas de investigación sobre todo en el enfoque terapéutico, ya que aún no existe evidencia suficiente.



CONCLUSIONES

- Debemos realizar un análisis sobre las condiciones clínicas y técnicas de la toma de anticuerpos, así como la posibilidad de la presencia de otros anticuerpos no estandarizados, ya que tanto el grupo de SAF-O como el de SAF-SN.
- El abordaje de la paciente durante el embarazo debe ser multidisciplinario, de forma preconcepcional, y con una vigilancia estrecha del binomio desde el inicio de la gestación.



CONCLUSIONES

- El manejo del SAF es en muchos de los casos incierto, y en ausencia de evidencia científica, el juicio clínico y la experiencia son relevantes para mejorar los resultados perinatales.
- El comportamiento y la naturaleza del SAF durante el embarazo es tema de debate y debe ser confirmado por estudios experimentales bien diseñados.

