

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO Y EMBARAZO

Analía Sánchez-Luceros
Dto de Hemostasia y Trombosis
Instituto de Investigaciones Hematológicas “Mariano R. Castex”
Academia Nacional de Medicina



SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO (SAF) Y EMBARAZO

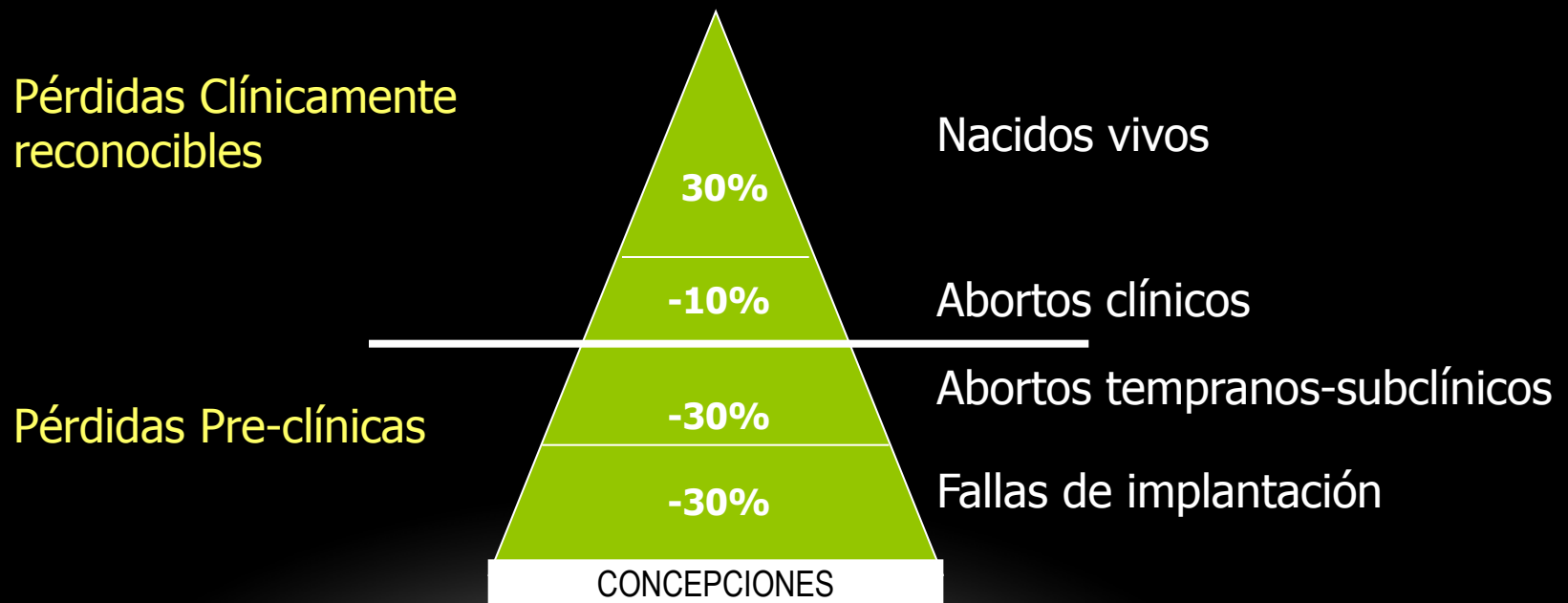
- Conflicto de intereses: ninguno

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS (APA) Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Población general: 8%
- Embarazadas sanas: 5%
- Pérdidas Tempranas Recurrentes: 10- 20% APA +
- Pre-eclampsia: 10- 50% en pacientes con SAF
- RCIU: 10- 30% en pacientes con SAF
- Prematurez: 30% de pacientes con SAF

Evolución del embarazo en el ser humano

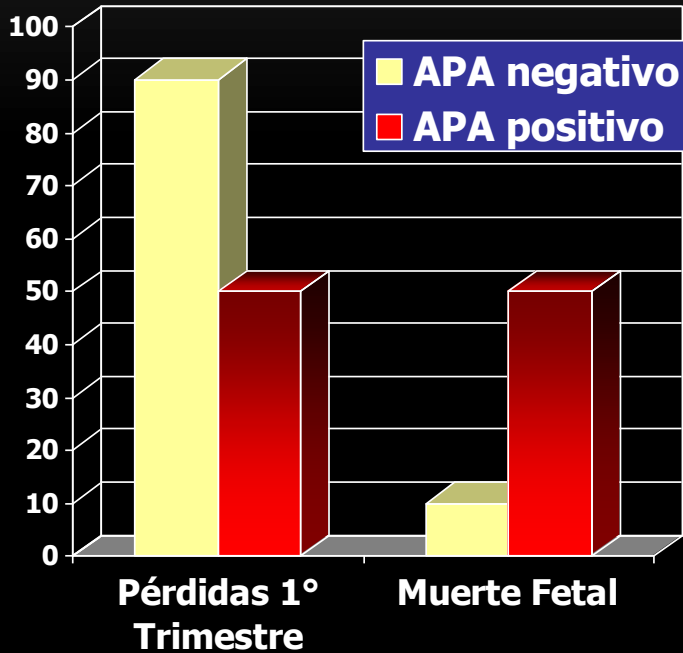
En condiciones óptimas de concepción en el ser humano, sólo 30% tendrá un embarazo exitoso



Epidemiología y definición de las pérdidas de embarazo

- 10-15% abortos clínicos:
 - 80% pre embrionarias (<6s) o embrionarias (6-9 s)
 - Sólo 5% >14s
- 1% pérdidas recurrentes (>3 episodios)
- Qué tipo de pérdidas definen el SAF?

Tipo de pérdidas en SAF



Mujeres APA+: 80% 1 muerte fetal
Mujeres APA-: 25% de muerte fetal

Especificidad:

tardías 76% vs tempranas (≥ 2) 6%

Oshiro, 1996

Meta-análisis: (Opatrny, 2006). LAC la asociación más fuerte con abortos recurrentes (< 24 semanas) (OR 7.79, N= 2195)

SAF Y EMBARAZO: *Morbilidad Obstétrica*

Criterios Clínicos

- Una o > muertes inexplicadas de un feto normal ≥ 10 s ó
- Uno o > nacimientos prematuros de neonatos normales, < 34 sem, debido a Pree-E o insuf. placentaria severa ó
- 3 o > abortos consecutivos < 10 s, en ausencia de AN anatómicas/hormonales maternas o cromosómicas

Criterios de Laboratorio

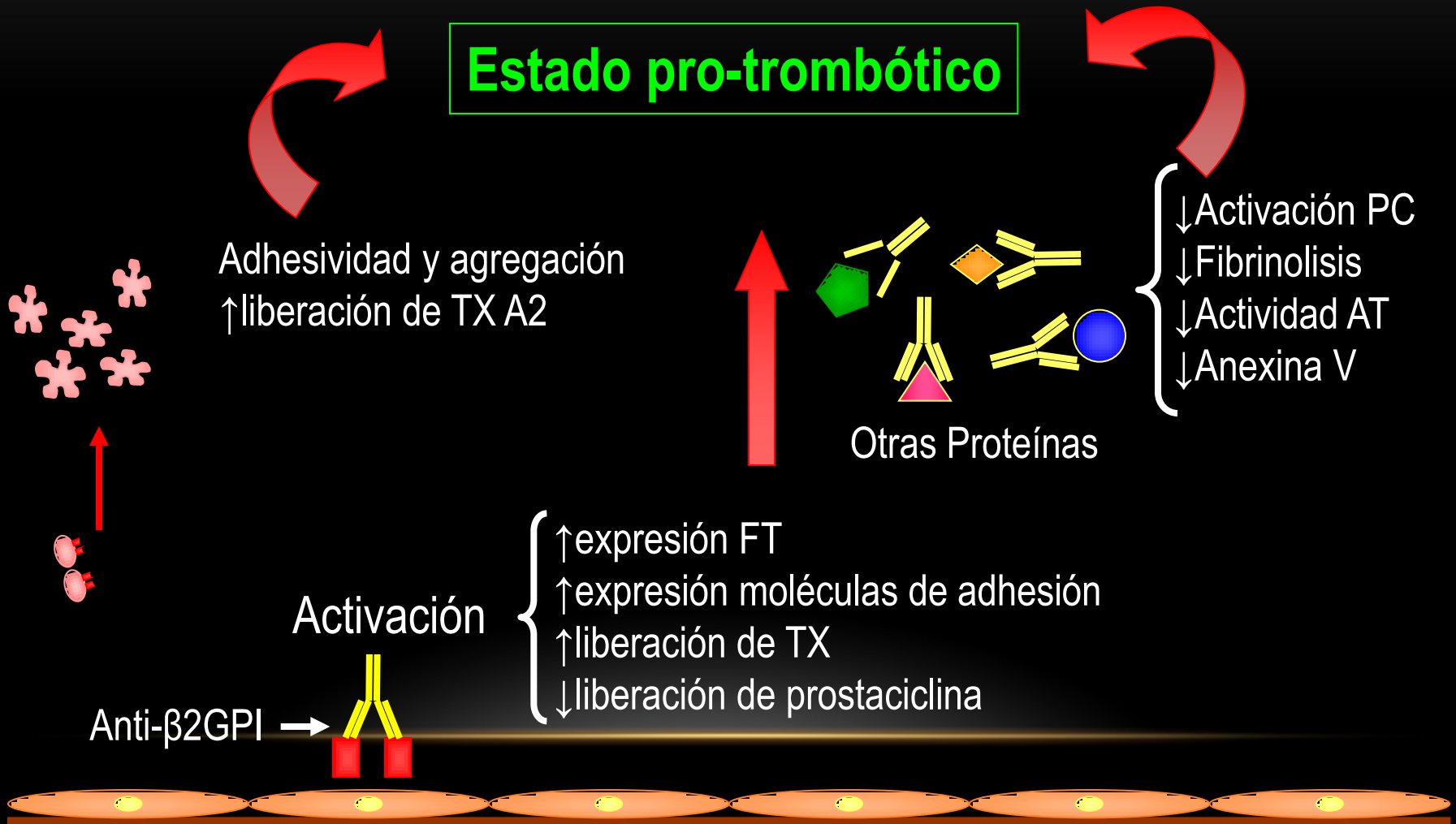
- **Anticuerpos Anticardiolipina (ACL):** IgG o IgM, títulos moderados o altos, en ≥ 2 ocasiones separadas al menos por 12 semanas
- **Anticoagulante Lúpico (LAC):** en ≥ 2 ocasiones separadas al menos por 12 semanas, (ISTH)
- **Anticuerpos Anti- $\beta 2$ GP I**

Fisiopatología de las manifestaciones obstétricas

- Estado protrombótico que induce trombosis de la vasculatura placentaria
 - Daño inflamatorio secundario a activación del complemento
 - Alteración funcional del trofoblasto
-

Fenómenos Trombóticos

Estado pro-trombótico



Fenómenos Trombóticos: Anexina V

APA alteran la
distribución
de anexina V



Exposición de
fosfolípidos aniónicos

Vellosidades placentarias de pacientes con SAF y pérdidas fetales recurrentes presentan reducción significativa en la densidad de anexina V

Anexina V

Anti-anexina V inducen apoptosis

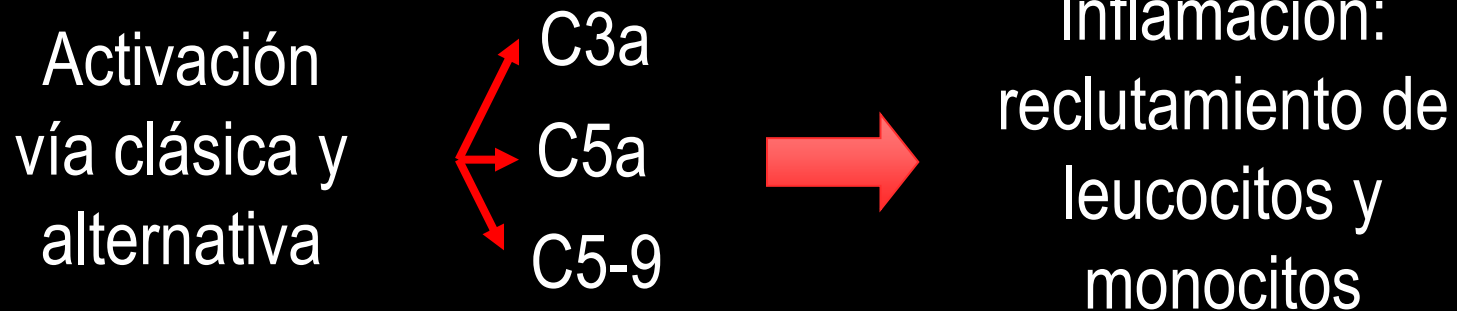
- Célula endotelial ¹ → ↓ Anexina V

Resultado: superficie procoagulante

- Sinciciotrofoblasto ² → ↓ Secreción de GCH

Mecanismos inflamatorios

Complemento



Se requiere de la activación del complemento para producir muerte fetal y RCIU en modelos murinos

Efectos directos sobre el trofoblasto

Daño directo sobre el trofoblasto
velloso e intervelloso

Anti- β 2GPI

Inhibición de la maduración
Inhibición secreción GCH
Inhibición de la invasividad

**Una placentación defectuosa podría ser responsable de
las pérdidas tempranas reportadas en el SAF**

SAF y embarazo

**Pérdidas fetales
recurrentes**

+

Anticoagulante lúpico

y/o

Anticardiolipina IgG

**10-20% de
nacidos vivos
sin tratamiento**

SAF Y PÉRDIDAS TEMPRANAS (NOHA)

	<i>Pérdidas s/causa</i> (n=518)	<i>Pérdidas c/causa</i> (n=518)
LAC	32 (6.2%)	8 (1.5%)
aPE IgM	32 (6.2%)	5 (1%)
a β_2 GPI IgG	28 (5.4%)	5 (1%)
a AnV IgG	23 (4.4%)	6 (1.2%)
a FII IgG	20 (3.9%)	7 (1.4%)
Positividad	96 (18.5%)	32 (6.1%)

$p < 10^{-4}$

SAF Y PÉRDIDAS TEMPRANAS (NOHA)

92 Mujeres seguidas en siguiente embarazo (2 apareadas APA -)
100 mg AAS

LAC

Anti-fosfatidiletanolamina IgM

Anti- β_2 GP-I IgG

Anti-anexina V IgG

Factores de riesgo
independientes
para pérdida fetal
temprana

SAF Y EMBARAZO

Estudio observacional de pacientes con 1 aborto <10s.
Valor predictivo en 2do embarazo. N= 284

	APA+	APA-	OR
Pérdida embrionaria	28.2%	12.7%	2.81
Preeclampsia	16.3%	3.2%	5.85
Abruptio placentario	13.3%	2.4%	6.17
RCIU	16.3%	4.1%	4.64

No hubo eventos trombóticos

SAF Y EMBARAZO

Estudio observacional de pacientes con 1 aborto <10s.

- LAC y ACL IgM: > riesgo de pérdida embrionaria
- Combinaciones: complicaciones tardías
- Pre-E y abruptio: ACL IgM e IgG
- Anti-B2GPI: no fue predictiva
- 70% de nacimientos exitosos en 2do embarazo sin tratamiento

¿Es necesario investigar APA luego de una 1ra pérdida?

Convendría en pacientes >35 años, sólo LAC?

SAF y embarazo. Evolución según el fenotipo clínico *(Protocolo St Thomas Hospital, London- Stone, 2005)*

83 embarazos/67 mujeres (SAF, criterios Sapporo)

	Abortos (21)	Tardías (21)	Trombóticas (41)
Pre-E	9.5%	9.5%	24.4%
TEV			4.9%
Prematurez	4.7%*	19%	26.8%*
RCIU	27.3%	4.8%*	39.5%*

HELLP precoz: 2 pacientes trombóticas

Gestación más prolongada en las tardías (24 a 38 sem)
con el tratamiento

SAF y embarazo

IIHEMA-ANM 2009-2010

- Estudios anuales/Motivo de Consulta, en mujeres en edad fértil. Set 2009-Set 2010 (16-49 años)
- N= 581 mujeres
 - Abortos/insuficiencia plac: 51.1%
 - Hemorragia: 23.9%
 - TE venoso/arterial: 15.7%
 - Fertilidad: 9.3%

SAF y embarazo

IIHEMA-ANM 2009-2010

Problemas de embarazo: (n= 299)] 61% LAC 28% ACL 11% LAC + ACL
SAF definido 10.7%	
LAC/ACL: 17.1%	

TE venoso/arterial: (n= 91)
SAF definido 16.5%
LAC/ACL: 16.5%

Problemas de fertilidad: (n= 55)
LAC persistente 16.4%
LAC/ACL: 20%

SAF y embarazo

IIHEMA-ANM 2009-2010

85 mujeres: 33% nacidos vivos: 28% con BPEG/prematurez

	Definido	Probable	Totales
• FM (2° - 3°)	7 (10%)	13	69
• Insuf. Plac.	0	3	11
• Post-latido	8 (6.3%)	24	128
• Tempranas	16 (18%)	14	91

Entre mujeres trombóticas: 32 LAC+ (16 SAF definido)

7/8 sin morbilidad obstétrica

TRATAMIENTO DEL SAF OBSTÉTRICO CORTICOIDES

- Corticoides + AAS = 65-100% éxitos. *Silver 1993, Laskin, 1997*
 - prematurez RR 4.8
 - UCI neonatal RR 9
 - DBT gestacional RR 3.5
 - Pre-E e HTA 32% y 13% vs. 4 y 5%
- Hasta 1992: Heparina 20000 UI + AAS = corticoides + AAS con menos efectos adversos. (N= 45) *Cowchock, 1992*

Sólo para manifestaciones autoinmunes y SAF Catastrófico

TRATAMIENTO DE SAF OBSTÉTRICO IGIV

442 mujeres: no beneficio (OR 1.28) vs. placebo. Hutton, 2006

Tal vez: abortadoras 2arias: Costo 8400 Euros.
Número necesario para 1 NV: 2.8: 25000 Euros.

APAs IGIV (21) vs HBPM (19) Triolo, 2003: NV 57% vs 84%
MF 29% vs 10%

- Falta de respuesta al tratamiento convencional
- Insuficiencia placentaria severa
- PTI refractaria a los corticoides

Cowchock 1998

TRATAMIENTO DE SAF OBSTÉTRICO

ASPIRINA

- Racional:

35500 mujeres: 19% reducción riesgo Pre-E

7% reducción de prematurez

16% reducción en mortalidad neonatal

- Actualmente: poco claro el beneficio en abortadoras
- Efectos: mejora producción de IL y interfiere con actividad de anticuerpos: mejora desarrollo placentario y fetal, con reducción de la injuria mediada por stress oxidativo

TRATAMIENTO DE SAF OBSTÉTRICO

HEPARINA

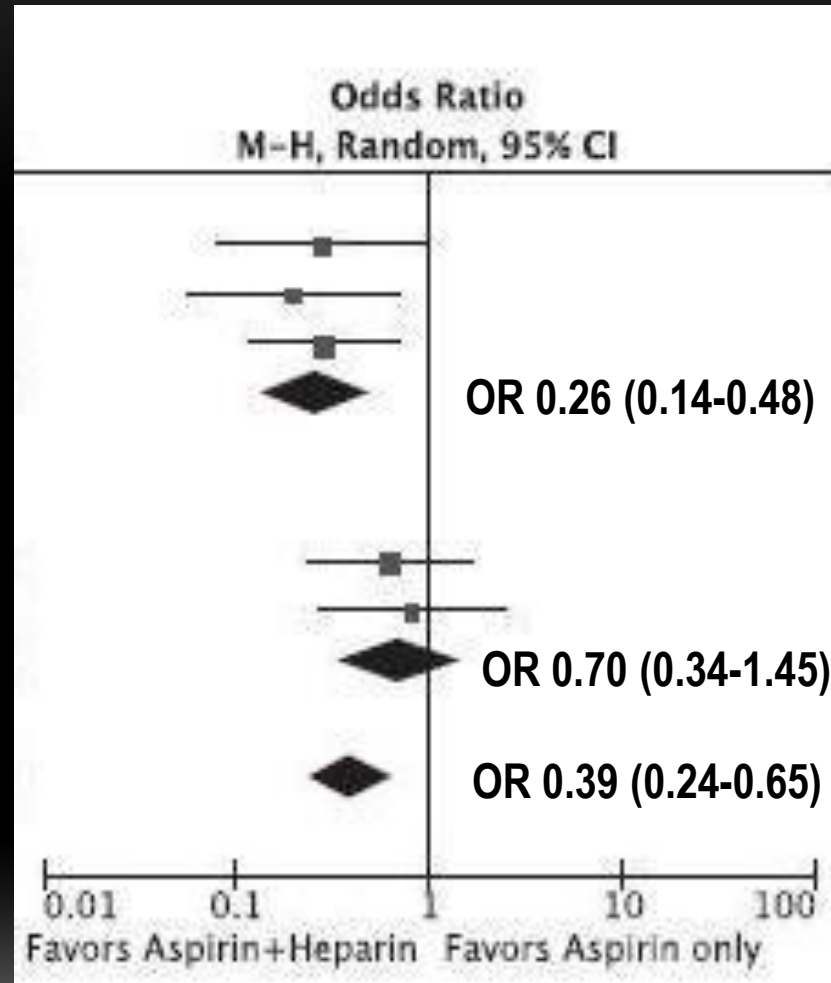
- Meta-análisis Empson (2007): UFH+AAS vs. AAS útil para reducir pérdidas de embarazo (54%). Resultados similares para evolución adversa tardía combinada
- > dosis de UFH: no evolucionaron mejor (N=50).^{Kutteh, 1996}
- HBPM: pocos ensayos con número suficiente, diagnóstico clínico y de laboratorio diferentes

Meta-análisis: profilaxis en SAF obstétrico

Heparina + AAS vs AAS Zaikas, 2010

	UFH+AAS	AAS
Goel, 2006	4/33	13/39
Kutteh, 1996	5/25	14/25
Rai, 1997	13/45	26/45
Subtotal	20/103	51/109
	HBPM+AAS	AAS
Farquharson, 2002	11/51	13/47
Laskin, 2009	7/45	8/43
Subtotal	16/96	20/90
Total	36/199	71/199

Beneficio de UFH en abortadoras de primer trimestre



TRATAMIENTO DE SAF OBSTÉTRICO HBPM

- Menos osteoporosis que UFH (0.2 vs 2%)
11 casos en embarazo Lefkou, 2010
- Menor frecuencia HIT
47 casos (HIT actual: 30) Magnani, 2010
BSH: no monitoreo plaquetario (evidencia C-IV).
Sí: dosis terapéuticas o reacciones en piel
- Reducción del 40% de sangrado > en TEV Dunn AS, 2003
- En SAF: inhibe el binding de anti-B2GPI al trofoblasto y la activación del complemento

SAF obstétrico y riesgo de trombosis

- Pengo, 2010: triple positividad de laboratorio (criterios actualizados de SAF): 11/160 obstétricos

Incidencia acumulativa de eventos: 12% al año, 26% a 5 años, 44% a 10 años

- Regan, 2006: 201 mujeres con SAF obstétrico primario, 8 años de seguimiento (947 años/pte)

Incidencia TEV 4.2/1000 vs 0.54/1000 población general

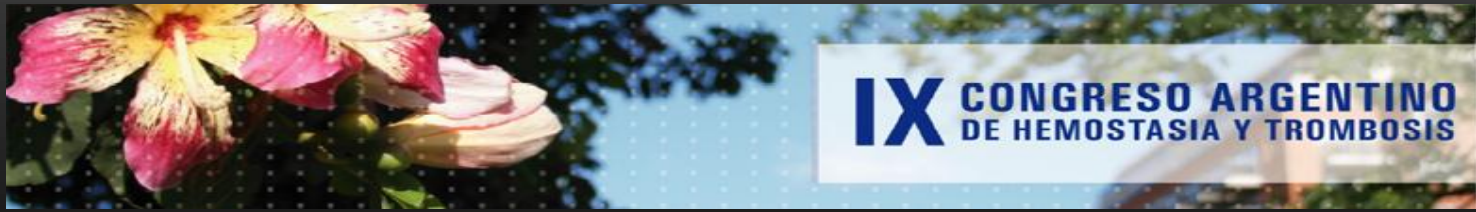
ACV 2.1/1000

LES 1.5/1000 vs 1/1000 en población general

Recomendaciones de tratamiento

Clínica		Tratamiento	St. Thomas
< 3 abortos sin muerte fetal	Sin trombosis previa	AAS	Si fracasa: heparina + AAS (hasta sem 20 o post-doppler)
> 3 abortos o 1 muerte fetal		HBPM o HNF (profilaxis) + AAS	Iniciar 40 mg/d, en 22º sem: c/12 hs
Con trombosis previa		HBPM o HNF (dosis terapéuticas) + AAS ACO en el puerperio	

Todas, con o sin trombosis, profilaxis de TEV en el puerperio. ^{Ruiz-Irastorza, 2010}
De 3-5 días (internación) hasta 6 semanas



SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO Y EMBARAZO

