

**FALLO REPRODUCTIVO RECURRENTE Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDICOS A TITULO
BAJO.
UTILIDAD DE LA HEPARINA.
Dr. Fariñas**

¿Puede ser útil tratar con heparina a mujeres con anticuerpos antifosfolípidicos a título bajo que han tenido al menos dos abortos o dos fallos de implantación?

Los anticuerpos antifosfolípidicos son autoanticuerpos que se dirigen contra fosfolípidos y/o proteínas cofactores produciendo daño placentario por múltiples mecanismos trombóticos e inflamatorios. Reducen la invasión trofoblástica e interfieren en la correcta placentación.

Aunque existen muchos tipos de anticuerpos antifosfolípidicos está establecido que se realice estudio de anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM, anti Beta2 glicoproteína I IgG e IgM y anticoagulante lúpico.

Pueden ser detectables en un 1-5 % de mujeres sanas en edad reproductiva sin que les ocasione daño. Sin embargo, en mujeres que han tenido al menos 3 abortos se objetivan de forma persistentemente positiva en un 15 % y en el 30 % de las mujeres con pérdidas fetales posteriores a la semana 20.

El síndrome antifosfolípidico obstétrico (SAFO) incluye mujeres con tres abortos o una pérdida fetal de más de 10 semanas y anticuerpos antifosfolípidicos positivo moderado. Está establecido el tratamiento en dicho síndrome con el empleo de heparina de bajo peso molecular y ácido acetil salicílico a bajas dosis. Es importante no subestimar el diagnóstico de SAFO porque si no reciben tratamiento hasta el 90 % de estas mujeres tendrán una nueva pérdida del embarazo.

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO OBSTETRICO

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

- Una o más muertes idiopáticas de un feto morfológicamente normal de ≥ 10 sem. de gestación
- Uno o más partos pretérmino de un neonato morfológicamente normal antes de la sem. 34 de gestación por: eclampsia o preeclampsia o características reconocibles de insuficiencia placentaria
- 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

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

Es característico de los anticuerpos antifosfolipídicos su fluctuación, es decir pueden desaparecer o disminuir su título en un momento dado para ser nuevamente objetivados en el futuro.

En los últimos años se está dando cada vez más importancia a los anticuerpos antifosfolipídicos con titulaciones bajas en especial los detectados en una ocasión durante el embarazo ya que parece que el tratamiento permite obtener mejores resultados perinatales.

En el año 2012 el registro europeo de Síndrome antifosfolipídico obstétrico (EUROAPS) establecía la entidad morbilidad obstétrica asociada a anticuerpos antifosfolipídicos que incluye mujeres con dos abortos y/o dos fallos de implantación como criterios clínicos y dos determinaciones de anticardiolipinas a título bajo o anticoagulante lúpico de valor positivo fluctuante como criterios de laboratorio (1,2). Muchos expertos consideran que tratarlas como si fuera un síndrome antifosfolipídico obstétrico es beneficioso.

Lupus

The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A preliminary first year report

J Alijotas-Reig and R Ferrer-Oliveras
Lupus 2012 21: 766

Inclusion criteria

Clinical criteria

1. OAPS cases: Women fulfilling pregnancy morbidity criteria¹ with no history of previous documented thromboses, at least in the previous five years before entering this study.
2. OMAPS cases: Women who have pregnancy complications possibly related to aPL, not included within the Sydney criteria (i.e. late pre-eclampsia, placental abruptio, late premature birth, two or more unexplained in vitro fertilization failures), with no history of previous documented thromboses, at least five years before entering in this study.

Laboratory criteria

1. Standard laboratory criteria, according to Sydney recommendations.¹
2. Non-standard aPL: anti-annexin A5, anti-phosphatidylserine (aPS), anti-PS/prothrombin (aPS/PT) or other aPL.
3. Standard or non-standard aPL, detected less than 12 weeks apart, on two or more occasions.
4. Standard or non-standard antibodies just described above, detected only on one occasion, especially in gestational time.
5. Low levels of anticardiolipin antibodies (aCL) (IgG/IgM) and/or anti-β2GPI antibodies (levels <99 percentile)

OMAPS: OBSTETRIC MORBIDITY ASSOCIATED TO ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SINDROME
MOAAF: MORBILIDAD OBSTETRICA ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO

 hemomadrid

Posteriormente se establece la entidad síndrome antifosfolipídico obstétrico con criterios no convencionales. Es necesario cumplir al menos criterios clínicos o analíticos clásicos de Sidney, pero combinados con criterios no convencionales que incluyen dos abortos y la positividad baja o intermitente de anticuerpos antifosfolipídicos (3).

El registro EUROAPS en el año 2019 ya tiene 1640 casos. Diferencia el síndrome antifosfolipídico obstétrico que cumple los criterios de Sidney y el Síndrome antifosfolipídico obstétrico no criterios. Este último se subdivide en tres grupos: el equivalente a la morbilidad obstétrica ya referida y los dos que corresponderían al síndrome antifosfolipídico con criterios no clásicos o convencionales. Se refleja en las figuras de abajo que provienen de dichas publicaciones (4,5).

Reumatol Clin. 2017; 13(1): 30-36



Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Revisión
Controversias del síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos en obstetricia

Dulce María Albertina Camarena Cabrera*, Claudia Rodríguez-Jaimes, Sandra Acevedo-Gallegos, Juan Manuel Gallardo-Gaona, Berenice Velazquez-Torres y José Antonio Ramírez-Calvo

Servicio de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

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

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal o más allá de las 10sdc	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 sdc 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 10sdc, con causa materna anatómica u hormonal excluida y causas cromosómicas maternas y fetales también excluidas	aL2GP-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.

CRITERIOS NO CONVENCIONALES

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 Tres o más abortos inexplicables no consecutivos PE tardía Desprendimiento prematuro de placenta, parto pretérmino tardío Dos o más FVTE fallidos inexplicables	Positividad baja a AAC o aL2GP-I entre la p95 y 99 Presencia intermitente de AAF en mujeres con manifestaciones clásicas clínicas obstétricas de SAF

El diagnóstico con criterios no convencionales o clásicos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos se considera si la paciente tiene una combinación 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.

Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

EUROAPS 2019

NC- OAPS
SUBGROUP A

• Obstetric morbidity related to APS

• Positivity for aCL and/or antiβ2GPI titres > 20 and < 40 GPL or MPL, or AU respectively, or intermittent positivity for one aPL

Morbilidad obstétrica asoc. a antic. antifosfolípidicos.

NC- OAPS
SUBGROUP B

• Sydney obstetric clinical criteria

• Positivity for aCL and/or antiβ2GPI titres > 20 and < 40 GPL or MPL, or AU respectively, or intermittent positivity for one aPL

Sínd. Antifosfolípido obstét. Criterios no clásicos

NC-OAPS
SUBGROUP C

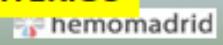
• Obstetric morbidity related to APS

• Sydney laboratory criteria

Sínd. Antifosfolípido obstét. Criterios no clásicos

NC: non-criteria; OAPS: obstetric antiphospholipid syndrome

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO OBSTETRICO NO CRITERIOS



Los autores sugieren que el Síndrome antifosfolípido obstétrico no criterios sería considerado como una causa tratable de resultados obstétricos pobres en relación con

anticuerpos antifosfolipídicos (5). Se refiere fundamentalmente al tratamiento con heparina de bajo peso molecular y AAS a bajas dosis.

The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A preliminary first year report
J Alijotas-Reig and R Ferrer-Oliveras
Lupus 2012 21: 766 **EUROAPS 2012**

RHEUMATOLOGY **Jaume Alijotas-Reig^{1,2,*}**
Original article doi:10.1093/rheumatology/kez419 **EUROAPS 2019**
Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry **1640 CASOS**

Article in Rheumatology (Oxford, England) · October 2019

Rheumatology key messages

- Obstetric APS is the most frequent treatable autoimmune disease during pregnancy.
- Clinical and laboratory differences between obstetric APS and non-criteria obstetric APS exist, but they have similar fetal-maternal outcomes when treated.
- Non-criteria obstetric APS should be considered as a treatable cause of poor aPL-related obstetric outcomes.

hemomadrid

En el año 2018 nosotros decidimos analizar qué resultado ha tenido aplicar dicho tratamiento con heparina y AAS a bajas dosis en mujeres que han tenido al menos dos abortos y/o dos fallos de de implantación, pero solo tienen una determinación positiva de anticardiolipinas título positivo bajo o una sola de anticoagulante lúpico positivo.

XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

Thrombosis and Haemostasis International Journal for Vascular Biology and Medicine

Ponencias y Comunicaciones
Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia
Granada, 11-13 de octubre de 2018 Pag 211

PC-435 Fallo reproductivo recurrente en mujer con anticuerpos antifosfolipídicos positivo débil. Uso clínico de la heparina

Fariñas García M.¹, Rodríguez Paino M.¹, Olaso Echániz E.¹, Sánchez Ramón S.², Lucas de la Vega V.³, López Martínez L.³, Alarcón M.³, González Villafañez V.³, Macedo Pereira J.³, Daurelio R. M.³, Da Silva C.¹, Rodríguez Gambarte J. D.¹, Gil Herrera J.⁴, Meliá Fullana E.⁵, Martínez Ramiro Á.⁶, Ordóñez Pérez D.⁵, Gómez Trimiño M. L.⁷, Verdú Merino V.⁸

hemomadrid

Para ello revisamos 97 pacientes con dichos criterios que habían sido valoradas en nuestra consulta en un período de 17 meses y analizamos el resultado embarazo a término.

PC-435 Fallo reproductivo recurrente en mujer con anticuerpos antifosfolipídicos positivo débil. Uso clínico de la heparina

97 pacientes consecutivos desde 1-1-15

Al menos 2 abortos o/y una pérdida fetal de más de 10 sem y/o al menos 2 fallos de implantación

Una sola determinación de anticardiolipina positivo débil (aCL + débil aCL IgG de 10-40 y/o IgM de 7-40 UI/ml)
o
una sola de anti Beta 2 glicoproteína I positivo débil (anti Beta2glicoproteína I IgG e IgM de 8 a 40 UI/ml)
o
una sola de anticoagulante lúpico

reciben HBPM (la mayoría tinzaparina) desde el diagnóstico de embarazo y/o antes de la transferencia y durante la gestación.
Además AAS

Se valora conseguir embarazo a término

hemomadrid

Este tipo de estudios son siempre complejos para establecer conclusiones ya que son múltiples los factores que influyen en el fallo reproductivo, pero nos permiten observar una tendencia.

Observamos que en mujeres que han tenido abortos y no han realizado reproducción asistida el resultado es bueno, especialmente si consideramos que la mediana de edad es de 37 años.

En mujeres con reproducción asistida es más difícil el análisis porque están implicados muchos factores siendo el más importante que muchas de ellas realizarán ovodonación tras dos o tres fallos de implantación previos con ovocitos suyos. Al seleccionar el grupo de 22 mujeres que ya han realizado alguna ovodonación sin éxito el resultado es bueno ya que 17 consiguen tener un hijo. También llama la atención que de 13 mujeres con al menos 3 fallos de implantación 11 consiguen un embarazo a término.

Es interesante resaltar que casi el 80 % de las mujeres que habían tenido una sola determinación de anticardiolipina positivo débil o de anticoagulante lúpico la volverán a tener positiva durante el embarazo, pero ya estarán siendo tratadas con heparina con el posible beneficio en el resultado de embarazo a término.

Adjuntamos la comunicación realizada por Hemomadrid y múltiples colaboradores al Congreso Nacional (XXXIV) de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (Octubre 2018) tal y como ha sido publicada en la revista Thrombosis and Haemostasis (ponencias y comunicaciones de dicho congreso) pagina 211.

FALLO REPRODUCTIVO RECURRENTE EN MUJER CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDICOS POSITIVO DEBIL. USO CLINICO DE LA HEPARINA.

Fariñas García Manuel (1), Rodríguez Paíno Mario (1), Olaso Echániz Eva (1), Sánchez Ramón Silvia (3), Lucas de la Vega Verónica (2), López Martínez Loreto (2), Alarcón Mónica (2), González Villafáñez Victoria (2), Macedo Pereira Jacqueline (2), Daurelio Rosa María (2), Da Silva Carolina (1), Rodríguez Gambarte Juan Diego (1), Gil Herrera Juana (4), Meliá Fullana Elena (8), Martínez Ramiro Angel (7), Ordóñez Pérez Daniel (6), Gomez Trimiño M Luisa (5), Verdú Merino Victoria (2)

Hematología Clínica Santa Elena Madrid (1), Ginecología Clínica Ginefiv Madrid (2), Inmunología Ruber Internacional Madrid (3), Inmunología Clínica Tambre Madrid (4), Ginecología Nisa Pardo de Aravaca Madrid (5), Ginecología Clínica Ruber Madrid (6), Ginecología La Milagrosa Madrid (7) Ginecología Ruber Internacional Madrid (8)

Introducción:

El síndrome antifosfolipídico obstétrico se trata con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y AAS. La morbilidad obstétrica asociada a anticuerpos antifosfolipídicos (MOAAF), con criterios menos estrictos, incluye pacientes (pac) con dos abortos y/o dos fallos de implantación (FI) y anticardiolipinas (aCL) título bajo dos veces o anticoagulante lúpico (AL) positivo (+) fluctuante. Muchos expertos sugieren tratarlas igual.

Existe variabilidad en el umbral para considerar + un aCL. Si es + débil una sola vez y lo vuelve a ser durante el embarazo se consideraría MOAAF y quizás sea útil que ya esté con HBPM. Valoramos nuestra experiencia en un grupo de pac. con al menos 2 abortos y/o una pérdida fetal (PF) de más de 10 semanas y/o al menos 2 FI que tienen una sola aCL + débil y/o AL +.

Métodos:

Revisamos 97 pac. consecutivos con estos criterios valorados en primera consulta durante 17 meses desde 1-1-2015 que buscan un nuevo embarazo y reciben HBPM (la mayoría tinzaparina) desde el diagnóstico de embarazo y/o antes de la transferencia y durante la gestación. Además, AAS. Se considera aCL + débil aCL IgG de 10-40 y/o IgM de 7-40 UI/ml, así como anti Beta2glicoproteína I IgG e IgM de 8 a 40 UI/ml. Se valora el resultado de nacido vivo transcurridos al menos 24 meses.

Resultados:

65 tenían aCL < 20 UI/ml, 15 de 20-40, 26 AL + una sola vez. En 52 hacemos seguimiento de aCL y AL en el embarazo y en 40 son nuevamente +.

Los resultados se reflejan en la tabla:

Grupo de pacientes	Grupo de edad	Total de pac.	Nacidos vivos (NV)	NV con embarazo natural	NV con ovocitos propios	NV con ovo-donación
Al menos 2 abortos y/ o una PF tras embarazo natural sin reproducción asistida	26 a 45 años Mediana 37	25	22 88%	19 76%	2	1
Al menos 2 abortos y/ o una PF que han realizado algún procedimiento de reproducción asistida	< 38 años	14	10 71%	3	3	4
	>37 años	21	14 67%	1	2	11
Al menos dos fallos de implantación (de ellos 47 con al menos 3 FI) con/sin abortos o PF	<38 años	30	21 70%	5	9	7
	>37 años	38	26 68%	2	5	19

De los 22 pac. que ya habían realizado ovodonación sin éxito consiguen NV 17. De ellos los 13 pac. con al menos 3 FI consiguen NV 11.

Limitaciones: además se intentó optimizar otros factores.

Conclusiones:

Es probable que la HBPM sea útil en mujeres con fallos gestacionales previos y aCL + débil o AL + una sola vez. En muchas será + de nuevo en el embarazo. El efecto beneficioso de la HBPM se ve mejor en el embarazo natural, pero es una muestra reducida. En reproducción asistida parece útil pero están implicados otros muchos factores. El análisis de las mujeres que realizan nueva ovodonación sugiere su utilidad. Se necesitan estudios con un número mayor de pacientes.

CITAS BIBLIOGRAFICAS

1- J. Alijotas-Reig, R Ferrer-Oliveras on behalf of the EUROAPS Study Group. 2012
The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A preliminary first year report
Publicado en Lupus (2012) 21, 766–768

2- Alijotas-Reig J et al. 2015
The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases
Publicado en Autoimmunity Reviews (2015).

3- D.M.A. Camarena Cabrera et al. 2017

Controversies concerning the antiphospholipid syndrome in obstetrics.

Publicado en Reumatología Clínica 2017 Jan - Feb;13(1):30-36

4- Alijotas-Reig J et al. 2018

Comparative study between obstetric antiphospholipid syndrome and obstetric morbidity related with antiphospholipid antibodies.

Publicado en Medicina Clínica (Barc) 2018 Sep 21;151(6):215-222a

5-Alijotas-Reig J et al. 2019

Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS(NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

Publicado en Rheumatology (Oxford) Octubre 2019

6-Khamashta et al. 2016

Antiphospholipid syndrome.

Publicado en Best Practice & Research Clinical Rheumatology 30 (2016) 133- 148