



Curso Triannual Universitario de Medicina Interna- Clínica Medica

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDO

·Prof. Dra. Viviana Falasco FACP

·Especialista en Medicina Interna y Reumatología

·Ex Presidente Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires SMIBA

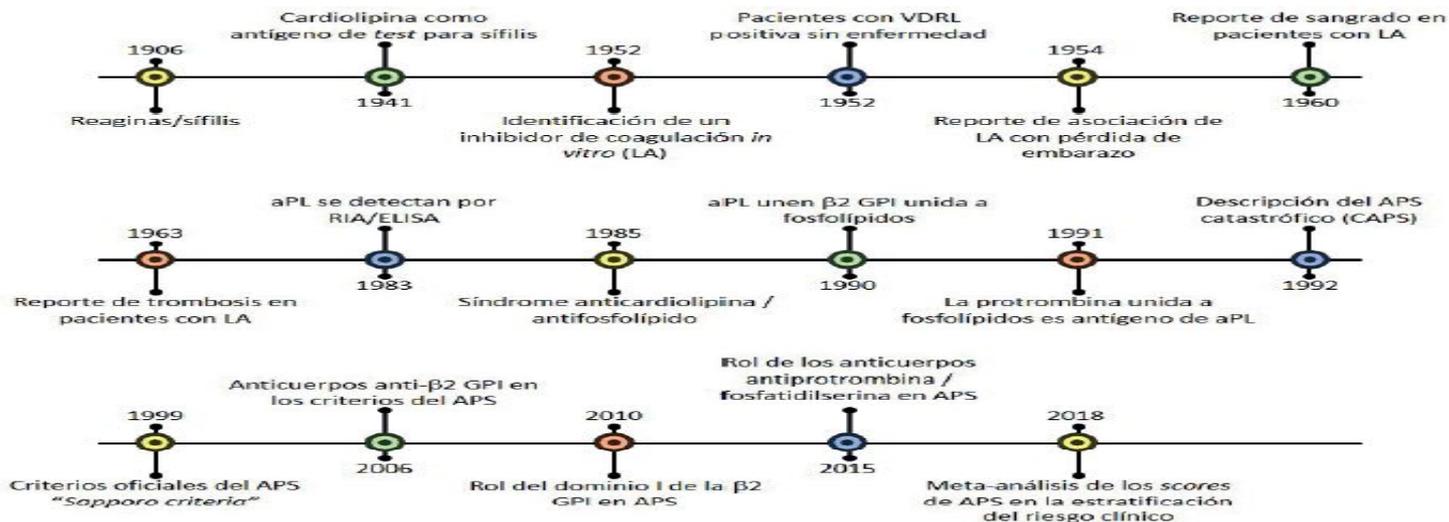
·Prof. Adjunta Medicina Interna. Universidad de Buenos Aires y Prof. Titular Universidad Favaloro Medicina Interna

·Jefe Servicio Clínica Medica HIGA Fiorito Buenos Aires . Argentina

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF)

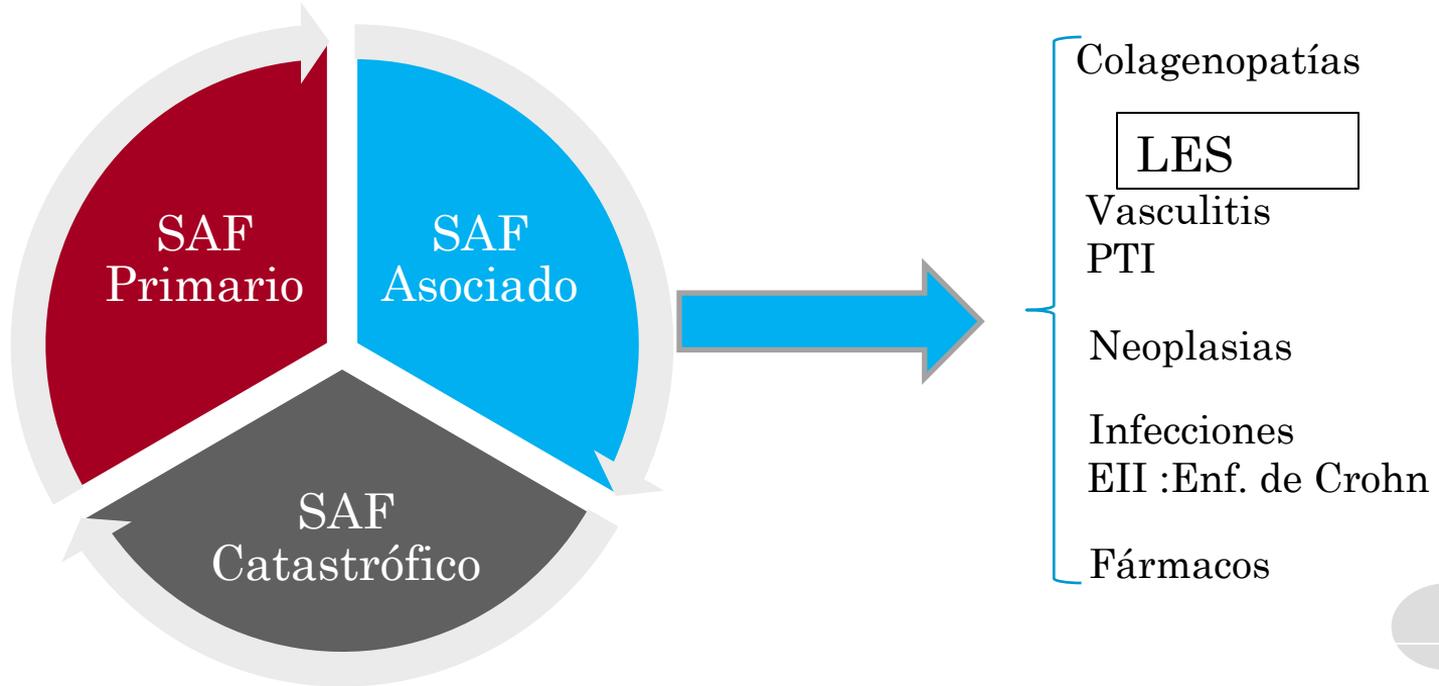
“Es un estado de hipercoagulabilidad adquirida caracterizado por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) asociados a trombosis vasculares y pérdidas fetales recurrentes”

- La primera evidencia de los aPL fue en 1952, con los falsos positivos para la detección de Sífilis. Antígeno: cardioplipina-colesterol-leucina
- En 1998 en un panel Internacional en Sapporo (Japón), se estableció los criterios para definir SAF y luego en Sidney 2004. Revisión 2006.



En 1983
G Hughes
define al
síndrome

CLASIFICACIÓN SAF



LABORATORIO

AL

aCL Ig G y M

Ac anti B2
GLP1 Ig G y M

AAF

Otros anticuerpos:

- Anti protrombina → sangrados y trombosis
- anti anexina V
- Antifosfatidilserina
- Antifosfatidilinositol

•Ac anti cardiolipina y B2 GLPI IgA

Estudio multicéntrico > Lupus. 2017 Mar; 26 (3): 266-276. doi: 10.1177 / 0961203316660203. Epub 2016 20 de agosto.

Evaluación de la prueba de anticuerpos antiprotrombina dependiente de fosfatidilserina para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido: resultados de un estudio multicéntrico internacional

Oh Amengual ¹, R Forastiero ², M Sugiura-Ogasawara ³, K Otomo ¹, K Oku ¹, C Favas ⁴, J Delgado Alves ⁴, P Žigon ⁵, A Ambrožič ⁵, M Tomšič ⁵, Yo Ruiz-Arruza ⁶, G Ruiz-Irasterza ⁶, ML Bertolaccini ⁷, GL Norman ⁸, Z Shums ⁸, J Aral ⁹, Un Murashima ¹⁰, AE Tebo ¹¹, M Gerosa ¹², PL Meroni ¹², Yo Rodriguez-Pinto ¹³, R Cervera ¹³, J Swadzba ¹⁴, J Musial ¹⁴, T Atsumi ¹

Review > Thromb Haemost. 2014 Feb;111(2):354-64. doi: 10.1160/TH13-06-0509. Epub 2013 Oct 31.

Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review

Savino Sciascia, Giovanni Sanna, Veronica Murru, Dario Roccatello, Munther A Khamashta, Maria Laura Bertolaccini ¹

MECANISMO DE ACTIVACIÓN CELULAR DIFERENCIA ENTRE APL

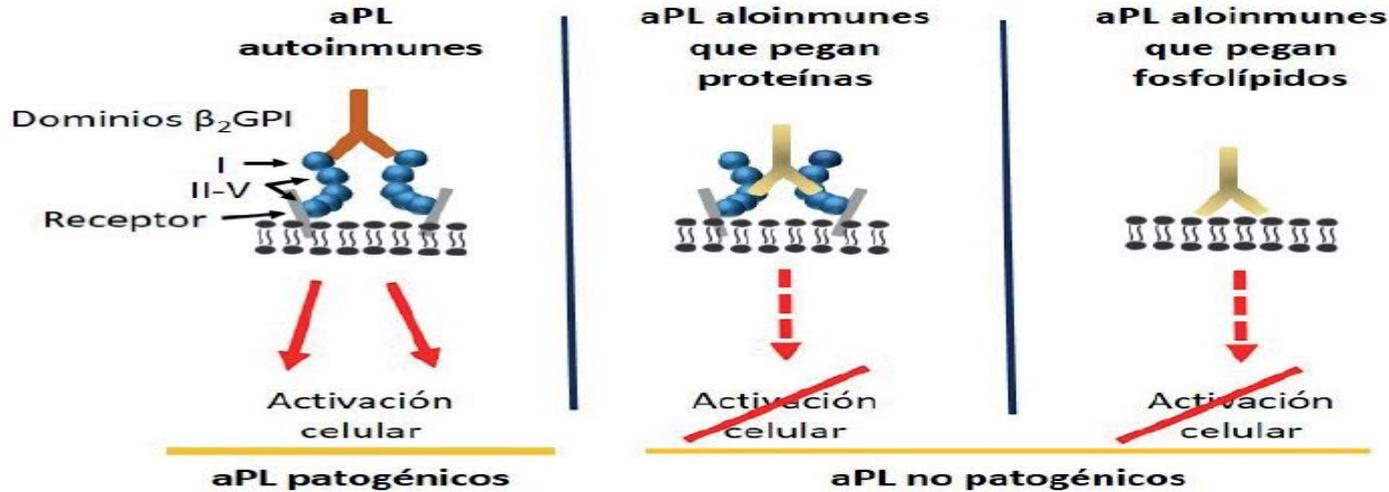


Figura 2. E: a de la β_2 glicoproteína I mostrando sus 5 dominios en estado de circulación o en interacción con superficies fosfolipídicas. Se muestran los dominios con los cuales interactúan los aPL de pacientes con el APS o los de pacientes sin clínica (no APS)



aPL estimulado por infecciones:
No asociado a trombosis: Sífilis, CMG, EBV

Asociado a posible trombosis: varicela, HIV, VHC

aPL asociado a medicamentos: penicilina, atenolol, hidralazina, quinina, fenotiazinas

SAF Y COVID

TABLE 2 | Prevalence of antiphospholipid autoantibodies in COVID-19 disease.

Study	Reference number	Country	Patients	Mean/median age (years)	Proportion of males	Prevalence of aPL	Findings
Amizcoz-Guerra et al.	39	Mexico	21 ICU patients	62 (IQR 54-67)	43%	Anti-annexin V IgG (5%), anti-annexin V IgM (10%), ACA IgG (10%), ACA IgM (14%), AB2GPI IgG (5%), AB2GPI IgM (0%), aPT IgG (0%), aPT IgM (5%), aPS IgG (10%), aPS IgM (14%), aPI IgG (0%), and aPI IgM (0%) [*]	Elevated levels of interleukin-6/ferritin/C-reactive protein only in patients with aPL; pulmonary embolism in two aPL+ patients but in no aPL- patients
Berlin et al.	40	France	56 patients with moderate and severe disease	67	50%	ACA IgG (20%), ACA IgM (5%), AB2GPI IgG (2%), and AB2GPI IgM (7%) [*]	ACA IgG was associated with severe disease
Borghesi et al.	41	Italy	122 patients with severe disease	69 (SD 16)	63%	ACA IgG (6%), ACA IgM (7%), AB2GPI IgG (16%), AB2GPI IgG domain I (5%), AB2GPI IgM (0%), AB2GPI IgA (7%), aPS/aPT IgG (0%), and aPS/aPT IgM (10%) [*]	No association between aPL and thrombotic events, even for AB2GPI domain I IgG
Bowles et al.	42	UK	35 patients with a prolonged aPTT	57 (95%CI 19-83)	69%	LA (53%) ^{**}	
Cuenca Saenz et al.	43	Spain	11 patients with pericarditis	(range 2-40)	N.A.	LA (0%), ACA IgG (0%), ACA IgM (0%), and low titer ACA IgA (100%)	
Davies et al.	44	Belgium	51 ICU patients	63 (range 38-82)	90%	LA (58%), ACA IgG (0%), ACA IgM (3%), ACA IgA (10%), AB2GPI IgG (0%), AB2GPI IgM (0%), AB2GPI IgA (10%), aPS/aPT IgG (10%), and aPS/aPT IgM (13%)	No association between aPL and thrombotic events
Galeano-Valló et al.	45	Spain	24 patients with venous thromboembolism	64 (SD 14)	58%	ACA IgG (0%), low titer ACA IgM (8.3%), AB2GPI IgG (0%), and low titer AB2GPI IgM (8.3%)	
Gatto et al.	46	Italy	122 patients with mild to severe disease	54 (SD 19)	49%	LA (22%) ^{**} , ACA IgG (13%), ACA IgM (3%), ACA IgA (2%), AB2GPI IgG (6%), AB2GPI IgM (7%), and AB2GPI IgA (3%)	A trend toward an association between aPL and thrombotic events
Gutierrez López de Colarez et al.	47	Spain	27 hospitalized patients	58 (range 20-90)	44%	LA (22%) ^{**} , ACA IgG (0%), ACA IgM (0%), AB2GPI IgG (0%), AB2GPI IgM (0%) and AB2GPI IgA (4%) [*]	No association between aPL and thrombotic events
Hazell et al.	48	France	56 patients	N.A.	N.A.	LA (45%) ^{**} and ACA IgG/M/AB2GPI IgG/M (10%)	None of the patients had thrombotic events
Passolini et al.	18	Italy	33 hospitalized patients	70 (range 22-90)	52%	ACA IgG (0%), ACA IgM (15%), AB2GPI IgG (6%), and AB2GPI IgM (6%) [*]	
Pinson de Chambrun et al.	49	France	25 ICU patients	48 (range 35-64)	68%	LA (0%), ACA IgG (12%), ACA IgM (0%), ACA IgA (0%), AB2GPI IgG (0%), AB2GPI IgM (0%), and AB2GPI IgA (8%)	Massive pulmonary embolism in 6 patients, all aPL+
Previdali et al.	50	Italy	35 deceased patients	73 (range 52-82)	74%	Low titer ACA IgG (3%), low titer ACA IgM (6%), ACA IgA (0%), AB2GPI IgG (0%), AB2GPI IgM (0%), low titer aPS/aPT IgG (3%), and low titer aPS/aPT IgM (6%)	Catastrophic APS was less likely despite multiple thrombotic at autopsies
Royce Gil et al.	51	USA	68 patients	57	50%	LA (60%) ^{**} , ACA IgG (0%), ACA IgM (1%), AB2GPI IgG (0%), and AB2GPI IgM (1%) [*]	LA associated with thrombotic events
Schiaffino et al.	19	Spain	53 hospitalized patients	64 (range 24-91)	58%	ACA IgG (2%), ACA IgM (0%), AB2GPI IgG (2%), and AB2GPI IgM (6%) [*]	No association between aPL and thrombotic events
Siguret et al.	52	France	74 mechanically ventilated patients	64	N.A.	LA (85%) and ACA IgG/IgM/AB2GPI IgG (12%) [*]	No association between aPL and thrombotic events
Talbot et al.	53	Israel	43 patients with mild to severe disease	N.A.	63%	LA (37%) ^{**} , ACA IgG (0%), ACA IgM (0%), AB2GPI IgG (0%), and AB2GPI IgM (0%)	No association between aPL and thrombotic events
Vlachoyiannopoulos et al.	20	Greece	29 ICU patients	64 (range 43-85)	72%	ACA IgG (24%), ACA IgM (10%), AB2GPI IgG (17%), and AB2GPI IgM (28%) [*]	
Xiao et al.	54	China	66 ICU patients	65	59%	LA (0%), ACA IgG (6%), ACA IgM (0%), ACA IgA (0%), AB2GPI IgG (18%), AB2GPI IgM (2%), AB2GPI IgA (20%), aPS/aPT IgG (0%), and aPS/aPT IgM (11%) [*]	Patients with multiple aPLs had a significantly higher incidence of cerebral infarction
Zhang et al.	55	China	19 ICU patients	65 (IQR 60-70)	53%	LA (5%), ACA IgG (11%), ACA IgM (5%), ACA IgA (32%), AB2GPI IgG (32%), AB2GPI IgM (0%), and AB2GPI IgA (37%) [*]	All 4 patients with cerebral infarction had aPL with multiple isotypes whereas no thrombotic events developed in aPL- patients.

- Asociación severa solo en pocos estudios.
- AL , anti Ig A B2 GPI , anti cardiolipinas fueron los mas asociados
- Títulos moderados a bajos y fluctuantes
- Mayoría se negativizaron al mes

EPIDEMIOLOGIA SAF

- Incidencia 2,1 casos x 100000 habitantes
- Prevalencia : 50 casos por 100000 hab
- Relación mujer/hombre 2:1. Entre 30-50 años
- 30% de LES presenta SAF
- 50 % de los pacientes con AL tienen LES
- 1/3 de ECV en menores de 50 años

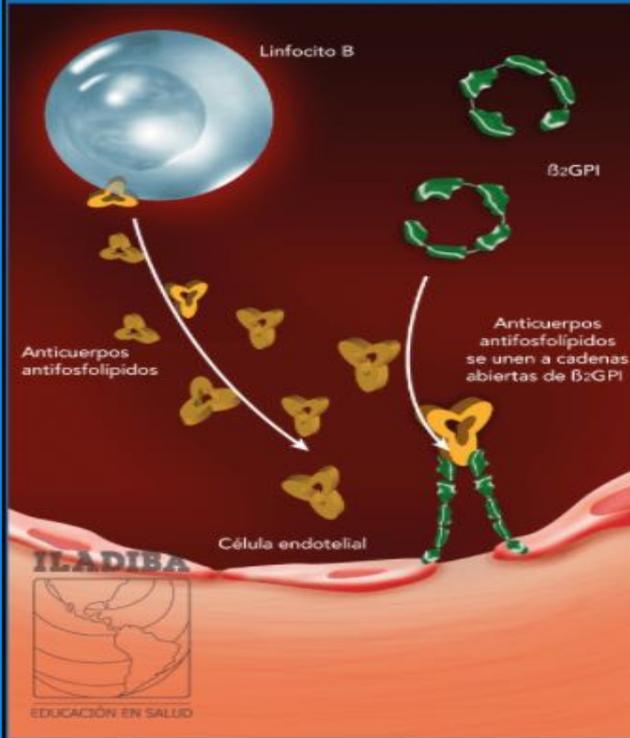
SAF EN MUJERES

Varios estudio de casos y controles enfocado a Factor Riesgo de Stroke en mujeres de la población general < de 50 años

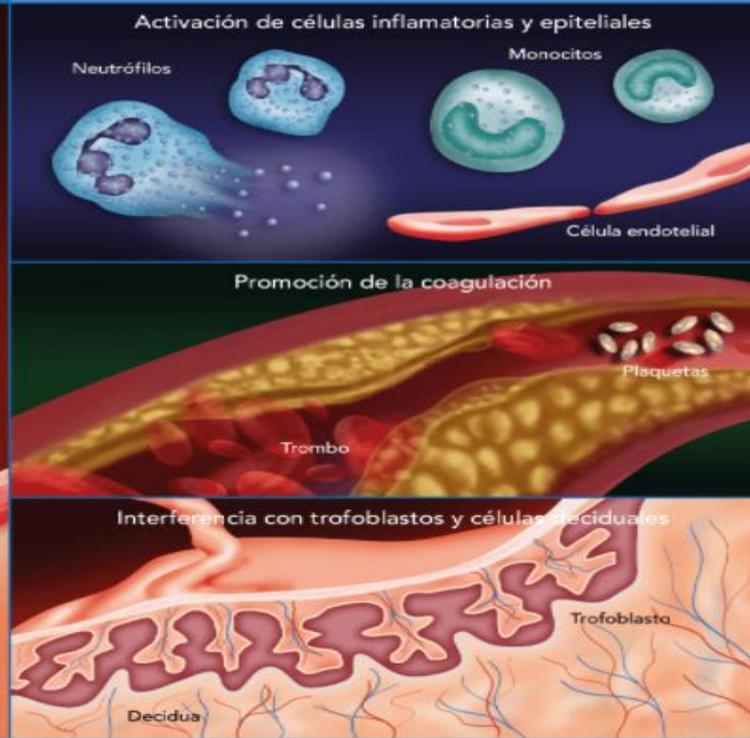
- 17% de las pacientes con Stroke fueron positivas para AL, vs 0.7% de los controles (OR: 43.1).
- El riesgo fue aún mayor si la paciente tomaba anticonceptivos orales (OR: 201.0) o era fumadora (OR 87.0).
- La positividad para AL es el pronosticador más fuerte de trombosis ulterior en SAF obstétrico puro.
- La incidencia anual de trombosis venosa profunda es 1.46% y de Stroke es 0.32%.

PATOGENIA

Patogénesis inicial



Patogénesis continuada



Cambios proinflamatorios y protrombóticos

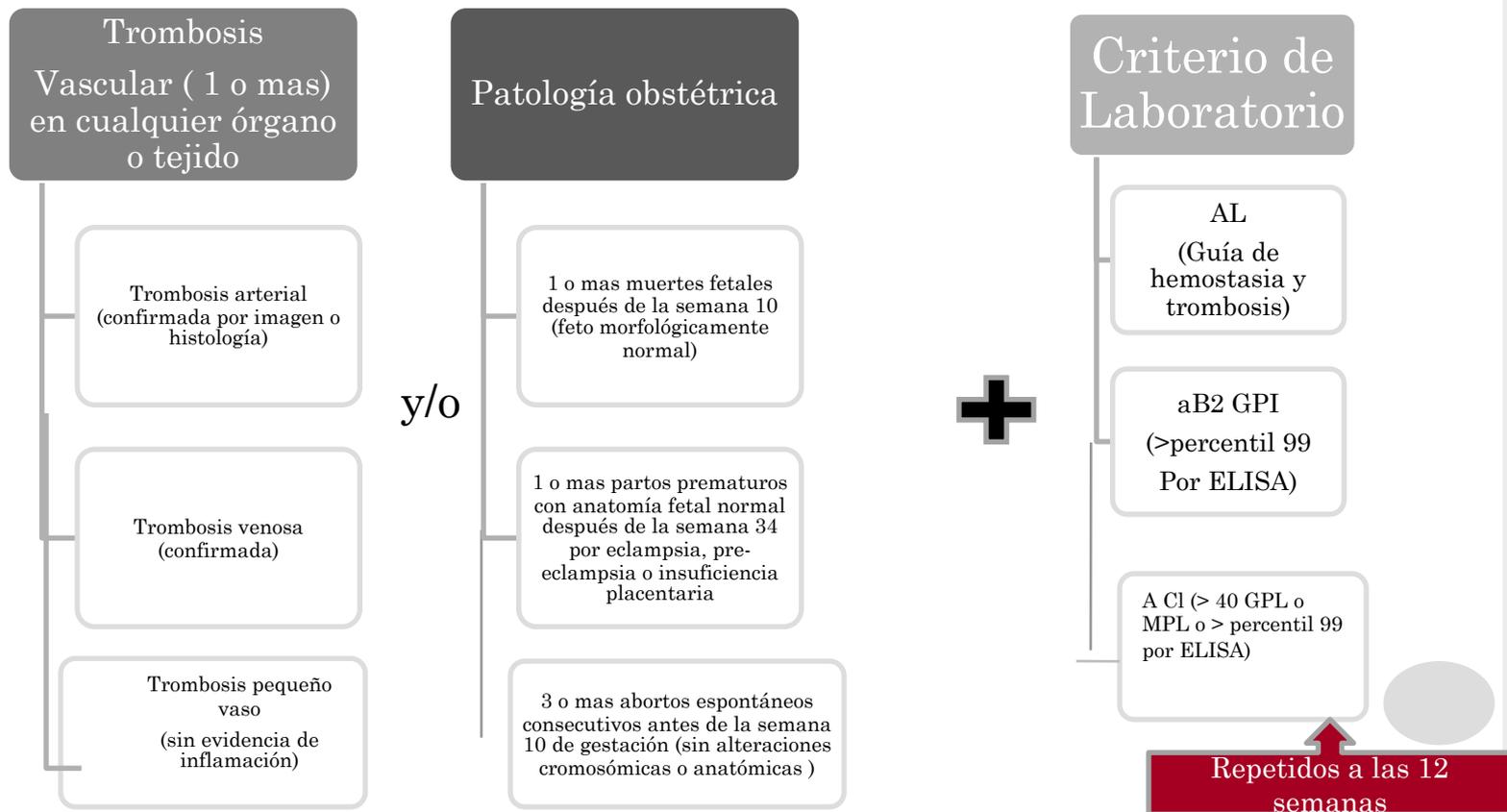
- Mayor actividad del sistema de complemento
 - Aumento de selectina E
 - Aumento en factor tisular
 - Aumento del factor de crecimiento endotelial vascular
 - NETosis
-
- Aumento en la expresión de glicoproteínas IIb/IIIa
 - Disminución de la actividad de la cadena de inhibición de factor tisular
 - Disminución en actividad de proteína C
 - Disminución de la fibrinólisis
-
- Mayor actividad del sistema de complemento
 - Reducción de la proliferación y formación de sincitiales
 - Reducción de gonadotropina coriónica humana
 - Aumento de la apoptosis de trofoblastos

Por diferentes mecanismos, la actividad del anticuerpo antifosfolípido puede terminar en inflamación, vasculopatía, trombosis y/o complicaciones del embarazo

CRITERIOS REVISADOS DE CLASIFICACIÓN DE SAF

SAF definitivo

Presencia de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio. La prueba de laboratorio debe ser positiva en dos o más ocasiones separadas 12 semanas



CLÍNICA

❖ Trombosis venosa

- ✓ TVP
- ✓ TEP

❖ Trombosis arterial

- ✓ Stroke
- ✓ IAM

❖ Morbilidad en el embarazo

- ✓ Pérdidas fetales tempranas o tardías

Aborto espontaneo

Muerte fetal
2^a o 3^a
trimestre

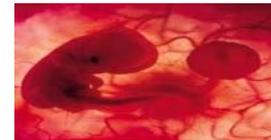
RCIU
Pre-eclampsia
Parto prematuro

Trombosis Venosas

- Venas profundas de miembros inferiores TVP
- Venas axilares
- Venas renales
- Venas hepáticas
- Venas Suprahepáticas
- Venas adrenales
- Venas cerebrales(senos venosos)

Trombosis arteriales

- Arterias cerebrales
- Arterias retinianas
- Arterias coronarias
- Arterias mesentéricas
- Arterias periféricas
- Arterias renales



MANIFESTACIONES CLÍNICAS SAF NO TROMBÓTICAS

- Manifestaciones dermatológicas: livedo reticularis.
Ulceras en miembros inferiores
- Manifestaciones cardíacas: valvulopatías cardíacas
- Nefropatía relacionada con aPL
- Manifestaciones hematológicas
- Disfunción cognitiva



MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Livedo reticularis



Círculos completos
Más frecuente: 26%
Se asocia con:

- Lesiones arteriales
- Trombosis múltiple
- Eventos isquémicos cerebrales u oculares

Estados fisiológicos



- Síndrome de Sneddon
- Úlceras cutáneas
- Necrosis digital
- Lesiones purpúricas
- Lesiones nodulares
- Hemorragias subungueales

Livedo racemosa



Red violácea con círculos irregulares o rotos
Menos frecuente
En estados de enfermedad
Más propensos a vasculitis cutánea demostrada por biopsia
Más jóvenes y en ♂
Más frecuentes las artralgias
Mayores niveles de PCR
Anticuerpos contra los complejos protrombina-fosfatidilserina.



MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

ENFERMEDAD

VALVULAR:

- St válvula mitral
- Engrosamientos valvulares
- Nódulos y vegetaciones no bacterianas
- Insuficiencia o estenosis
- Títulos altos de ac aPL tipo IgG

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA:

- Relación entre SAF y CI controvertida
- Ac aCL IgG presentes en el 20% de CI
- Ac anti β 2GP1: 30% angina inestable
- Relación entre el Sd. cardíaco X y el SAF
- Ac. aPL no IgG no aumentan el riesgo de IAM.

OTRAS:

- Trombos intracardíacos
- Derrame pericárdico
- Miocardiopatía
- Embolias en pacientes con o sin endocarditis infecciosa
- Reestenosis prematura de los bypass coronarios
- Enf. vascular periférica
- Ecocontraste espontáneo

- Ateromatosis
- Hipertensión pulmonar



MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Trombocitopenia

Muy frecuente

50000-140000 mm³

No impide
complicaciones
tromboticas

AL y Ac aCL

Microangiopatía trombotica

PTT/SHU 33%

SAF catastrófico 23%

Fracaso renal agudo 15%

HTA maligna 13%

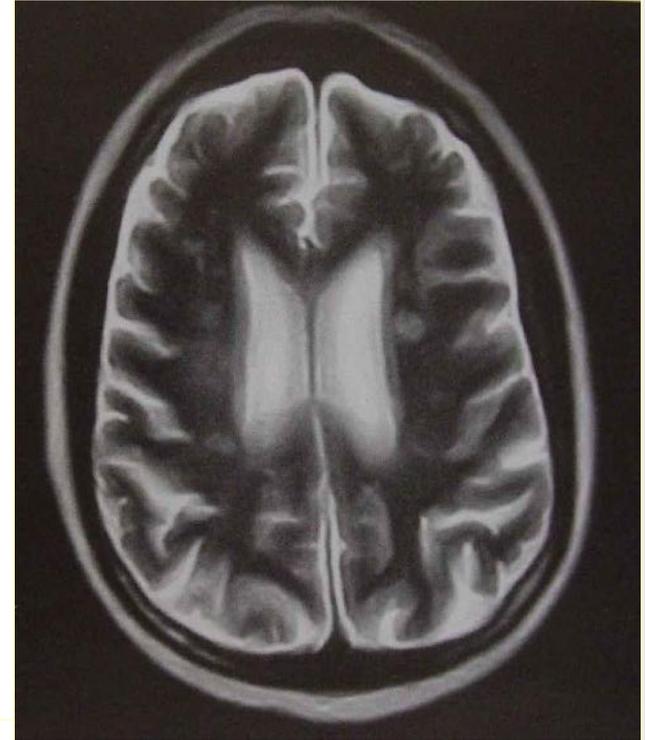
Sind. HELLP 4%

Hemorragias

Debe sospecharse
presencia de AC anti-
trombina en pacientes con
AL

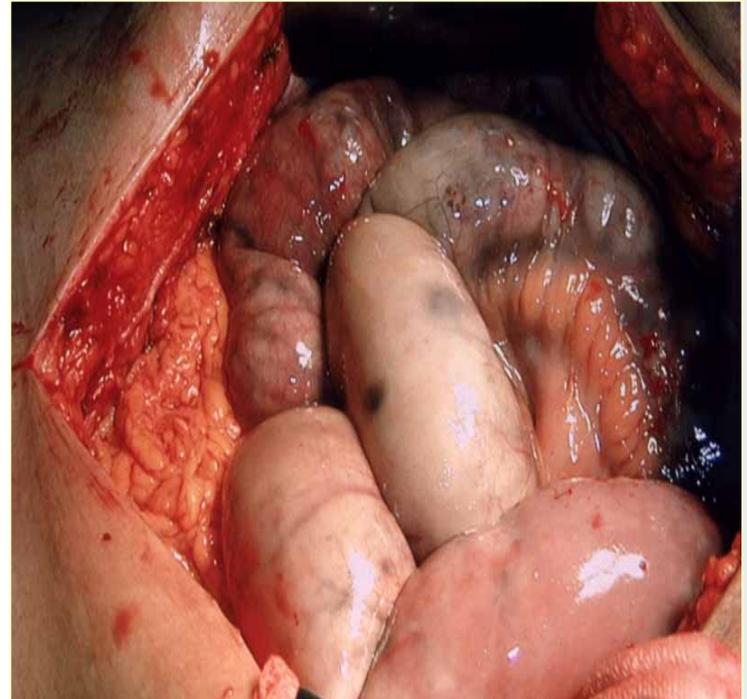
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

- Accidentes cerebro vasculares y AIT
- Trombosis venosa cerebral
- Demencia multiinfarto. Déficit cognitivo
- Cefalea
- Mielitis transversa
- Sordera neurosensorial
- Síndrome de Guillain- Barré
- Epilepsia
- Corea -Hemibalismo
- Síndrome tipo esclerosis múltiple
- Hipertensión intracraneal idiopática
- Lesiones hiperintensas en sustancia blanca



MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

- **Hipertensión Portal**
- Síndrome de Budd-Chiari
- Hiperplasia nodular regenerativa
- Enfermedad veno-oclusiva hepática
- **Necrosis Hepática**
- **Abdomen agudo Isquemia intestinal**
- **Infarto esplénico**
- **Pancreatitis**



A QUIEN DEBEMOS SOLICITARLES LOS ANTICUERPOS? INDICACIONES PARA SU DETERMINACIÓN

- Episodios repetidos de trombosis
 - Historia de tromboembolismo pulmonar
 - Primer episodio de trombosis en territorio no habitual
 - Edad < a 50 años en 1º trombosis arterial
 - Edad > a 50 años en trombosis arteriales en ausencia de ateromatosis
 - Trombopenia persistente sin causa
 - L.E.S
 - VDRL falsamente positiva
 - Patología obstétrica: eclampsia o preeclampsia. RCIU. Muerte fetal o abortos a repetición
 - Manifestaciones clínicas no trombóticas
- 

FRECUENCIA DE APL EN DIFERENTES POBLACIONES

Población	Anticuerpos Anticardiolipinas	Anticoagulante Lupico
Sujetos Normales	2- 5%	0-1%
Embarazos Normales	1-10%	-
Ancianos	>50%	-
Pacientes con LES	17-86%	7-65%
Familiares de pacientes con LES	8-31%	-



RECOMENDACIONES GUÍAS SAF

Recomendaciones	G R
Diagnóstico y evaluación	
Recomendación: En los pacientes con SAF, se recomienda la detección simultánea de los tres anticuerpos antifosfolípidos incluidos en los criterios de clasificación (AL, aCL y aβ2GPI) para establecer el riesgo de trombosis o de complicaciones obstétricas.	C
Recomendación: El riesgo de presentar manifestaciones clínicas del SAF es mayor cuando se detecta anticoagulante lúpico (AL) o más de un anticuerpo antifosfolípido (AAF) diferente (doble y, en particular, triple positividad) en el mismo paciente.	B
Recomendación: En la práctica clínica habitual, en la población general con sospecha de SAF o en pacientes ya diagnosticados de la enfermedad, no se recomienda realizar la detección de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) no incluidos en los criterios de clasificación.	D
Recomendación: No se recomienda realizar la detección de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) si el paciente está anticoagulado y diagnosticado.	✓
Recomendación: En pacientes con <u>trombosis provocada</u> perfil de bajo riesgo trombótico y sin factores de riesgo cardiovascular convencionales se puede considerar la repetición de los anticuerpos para valorar la necesidad de anticoagulación indefinida.	✓
Recomendación: Se recomienda repetir la determinación de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) incluidos en los criterios de clasificación (excepto el anticoagulante lúpico, AL), al menos a las 12 semanas.	✓
Recomendación: Si el anticoagulante lúpico (AL) hubiera sido positivo en el diagnóstico inicial y se desea confirmar, individualizando cada paciente según el riesgo de trombosis, es recomendable suspender la anticoagulación oral al menos 1 o 2 semanas antes de la determinación, utilizando heparina a dosis terapéuticas (asociada a ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis antiagregantes en caso de trombosis arterial previa) y suspendiéndola la noche anterior para evitar interferencias en los resultados de laboratorio.	✓

- ESTRATIFICACION DE RIESGO



PELIGRO

**DAÑO
POTENCIAL**



FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS Y SEROLÓGICOS PARA DESARROLLAR MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTE CON APL

○ Factores de riesgo Clínico

Factores RCV clásicos: Tabaco-HTA- dislipidemia, obesidad

Asociado a enfermedad autoinmune: LES

Manifestaciones asociadas con SAF: plaquetopenia

○ Factores de riesgo serológico

Perfil de Alto riesgo:

AL positivo o doble o Triple +(AL, aCL, B2 GPI)

Persistencia de aCL Ig G o Ig M a título alto 40 UI o >percentilo 99

Perfil de Bajo riesgo :

Títulos intermitentes medios a bajos de aCL o B2 GPI

ANTICUERPOS Y PRIMERA TROMBOSIS

Estudio	Riesgo Relativo (95%IC)
Anticoagulante Lupico	3.6 (1.2 - 10.9)
AC Anti- 2βGPI	2.4 (1.3 - 4.2)
AC Anti-Protrombina	1.4 (1.0 - 2.1)
Anticoagulante Lupico + Anti- 2βGPI o Anti-Protrombina	10.1 (1.3 - 79.8)

De Groot, De Laat, et al. Blood. 2005; 105; 1540-5



GRUPO CAHT

GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO
DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Tabla 2. Riesgo de nuevos episodios de trombosis en 125 pacientes con anticoagulante lúpico y el impacto de tener además uno o más de los otros anticuerpos antifosfolípidos

	n	Número de trombosis	Hazard ratios (95%CI)
LA	20	2	Referencia
LA+aCL	26	3	1,2 (0,8-2,5)
LA+aβ ₂ GPI	24	4	1,7 (1,0-2,6)
LA+aβ ₂ GPI+aCL	31	7	2,1 (1,2-4,7)
LA+aβ ₂ GPI+aCL+aPS/PT	24	9	2,9 (1,5-4,9)

○ Tromboprofilaxis primaria



○ A quien y como



Artículo especial

Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte I: Diagnóstico, evaluación y tratamiento*

Rafael Cáliz^{a,*}, Petra Díaz del Campo Fontecha^b, María Galindo Izquierdo^c, Francisco Javier López Longo^d, María Ángeles Martínez Zamora^{e,f}, Amparo Santamaría Ortiz^{g,h}, Olga Amengual Pliegoⁱ, María José Cuadrado Lozano^j, María Paloma Delgado Beltrán^k, Loreto Carmona Ortells^l, Evelin Cecilia Cervantes Pérez^m, Gisela Díaz-Cordovés Regoⁿ, Sandra Garrote Corral^o, Clara Fuego Varela^p, María Martín López^q, Betina Nishishinya^p, Marta Novella Navarro^r, Claudia Pereda Testa^r, Hirma Sánchez Pérez^s, Lucía Silva-Fernández^t y Víctor Manuel Martínez Taboada^u



Tromboprofilaxis primaria	
Recomendación: En pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), sin clínica asociada a SAF, se recomienda el tratamiento profiláctico puntual con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en situaciones de alto riesgo trombótico (inmovilización prolongada, cirugía reciente, puerperio, estimulación ovárica, etc.).	C
Recomendación: En pacientes con perfil de riesgo bajo solo se recomienda el tratamiento profiláctico cuando hay factores de riesgo cardiovascular asociados. Debe hacerse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) y con la corrección o tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular.	C
Recomendación: En pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y trombopenia asociada se recomienda el tratamiento profiláctico con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS).	C
Recomendación: En pacientes con perfil de riesgo medio/alto se recomienda el tratamiento profiláctico con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) de forma indefinida.	C
Recomendación: En pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), sin clínica asociada a SAF, con deseo concepcional se recomienda valorar el tratamiento profiláctico con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) de acuerdo al perfil de riesgo.	C

Review

Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: An international and collaborative meta-analysis

Laurent Arnaud ^{a, b, c, d, 1}, Alexis Mathian ^{a, b, c, 1}, Amelia Ruffatti ^d, Doruk Erkan ^e, Maria Tektonidou ^f, Ricard Cervera ^g, Ricardo Forastiero ^h, Vittorio Pengo ⁱ, Marc Lambert ^j, Maria Angeles Martinez-Zamora ^k, Juan Balasch ^k, Stephane Zuilvy ^l, Denis Wahl ^{l, 2}, Zahir Amoura ^{a, b, c, 2}

1. Paciente ASINTOMÁTICO portador de APL con perfil ALTO RIESGO +/- FRCV → 100 mg AAS.*

Arnaud et al → Metaanálisis (7 estudios observaciones 456 pacientes SAF+ asintomáticos → R de la primera trombosis ↓ 50% grupo AAS

2. Paciente LES + sin historia de trombos ni AP ginecológicos:

- a. PERFIL ALTO RIESGO → 100 mg AAS* → R de la primera trombosis ↓ 50% grupo AAS independiente de la toma de hidroxiclороquina
- b. PERFIL BAJO RIESGO → considerar 100 mg AAS.

3. Embarazadas con AP de SAF obstétrico (+/- LES) → 100 mg AAS (previa valoración Riesgo trombosis/sangrado). Erkan et al (3 observacionales)

*Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014;13:281–91 Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev* 2015;14:192–200. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, et al. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466–7

SAF TROMBOPROFILAXIS PRIMARIA

- **Medidas generales:**

- Evitar o tratar FRCV (obesidad, tabaco, HTA,DB)
- Los anticonceptivos orales están contraindicados

- **Tratamiento Farmacológico:**

- Portadores asintomáticos de aPL sin LES:

- a) Perfil de riesgo elevado y FR trombótico
- b) El resto

AAS

Medidas Generales

- aPL+ LES(perfil riesgo elevado)

HQ + AAS

- Profilaxis en situaciones de riesgo (cirugía, inmovilización) HBPM



SAF PRIMARIO

TROMBOPROFILAXIS SECUNDARIA

Recomendación: Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y un primer episodio de trombosis venosa deben ser tratados con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular y posteriormente antagonistas de la vitamina K

D

Recomendación: En la prevención secundaria de la trombosis venosa se recomienda la anticoagulación a rango terapéutico para un INR 2-3

D

Recomendación: En la prevención secundaria de la trombosis venosa se recomienda que la anticoagulación se mantenga indefinidamente

D

Recomendación: Los pacientes con SAF primario y eventos trombóticos arteriales previos deben ser tratados con anticoagulación estándar (INR 2-3) para prevenir recurrencias de trombosis arteriales

B

Recomendación: En el SAF trombótico refractario al tratamiento convencional se recomienda asociar a la terapia convencional dosis antiagregantes de ácido acetilsalicílico, hidroxiclороquina o estatinas

D

Recomendación: Cuando hay una contraindicación formal a anticoagulantes orales se recomienda como terapia alternativa el uso de heparina de bajo peso molecular

D

Recomendación: En el caso de presentar recurrencias trombóticas arteriales recibiendo anticoagulación estándar, el tratamiento se puede optimizar asociando antiagregación o aumentando la dosis de anticoagulación (INR 3-4)

D

Recomendación: En el SAF trombótico refractario al tratamiento convencional se recomienda el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y el evitar las situaciones predisponentes a nuevos eventos trombóticos

D

Recomendación: Los anticoagulantes orales de acción directa podrían ser una opción terapéutica en pacientes que presentan alergia a dicumarínicos y/o dificultad para mantener el INR en rango terapéutico a los antagonistas de la vitamina K únicamente en caso de trombosis venosa y perfil de bajo riesgo trombótico (ausencia de triple positividad)

✓

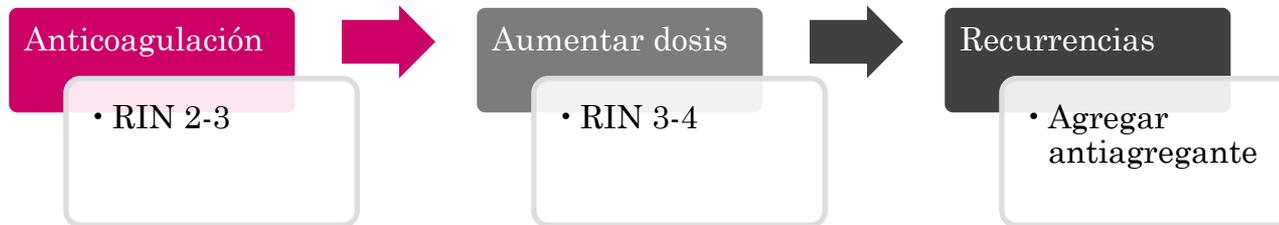
SAF TROMBOPROFILAXIS SECUNDARIA

Medidas Generales:

- Control estricto de factores de riesgo CV
- Anticonceptivos estrogénicos contraindicados

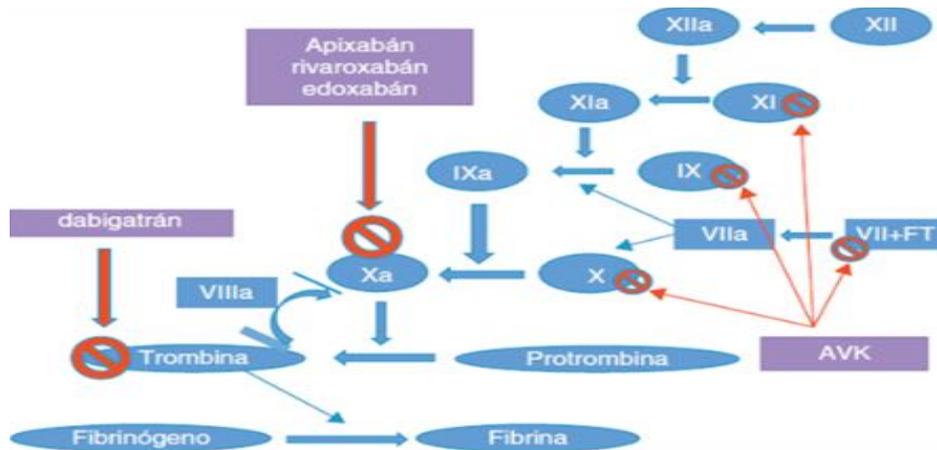
Tromboprofilaxis secundaria:

- SAF definido y primera trombosis venosa : ACO (RIN 2-3)
- SAF definido y primera trombosis arterial : ACO (RIN 2-3)
 - Recurrentes ACO (RIN 3-4)
 - ACO (RIN 2-3)+ AAS
 - ACO +AAS +HQ +estatinas



- Valorar el riesgo de sangrado antes de prescribir ACO de alta intensidad o tratamiento combinado ACO-AAS

TRATAMIENTO ACOD INHIBIDORES DE LA TROMBINA Y FACTOR Xa



- Ventajas:
- Dosis fijas
- Efecto anticoagulante predecible
- No requiere monitorización
- No interacciona con alimentos o alcohol
- Escasas interacciones medicamentosas
- No hay estudios finalizados

ACOD

- Rivaroxaban incrementa el riesgo de eventos trombóticos en pacientes con SAF y antecedentes personales de trombosis, especialmente si son positivos para los tres anticuerpos antifosfolipidos

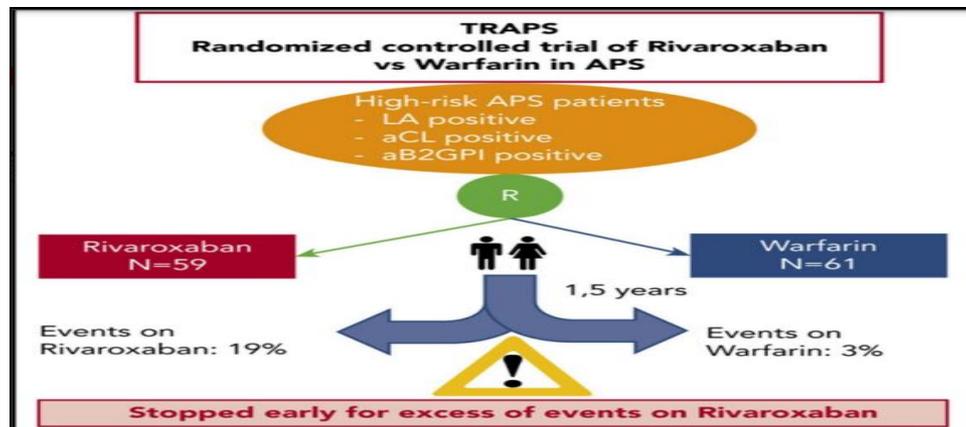


Tabla 3. Resultados de rivaroxabán (RIV) vs warfarina (WAR) en pacientes con síndrome antifosfolípido.

Variable	Análisis por "protocolo"				Análisis por "intención de tratar"			
	RIV (n=59) N (%)	WAR (n=61) N (%)	HR (IC95%)	p	RIV (n=59) N (%)	WAR (n=61) N (%)	HR (IC95%)	p
Variable principal. Tromboembolismo, hemorragia grave o muerte vascular.	11 (19)	2 (3)	6,7 (1,5 - 30,5)	0,01	13 (22)	2 (3)	7,4 (1,7 - 32,9)	0,008
Trombosis arterial: · Ictus isquémico · Infarto de miocardio	7 (12) 4 (7) 3 (5)	0 0 0	-	-	7 (12) 4 (7) 3 (5)	0 0 0	-	-
Tromboembolismo venoso	0	0	-	-	1 (2)	0	-	-
Hemorragia grave	4 (7)	2 (3)	2,5 (0,5 - 13,6)	0,3	4 (7)	2 (3)	2,3 (0,4 - 12,5)	0,3
Muerte	0	0	-	-	1 (2)	0	-	-

HR: Hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza del 95%. N: Número de sujetos con evento.

Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial

Hannah Cohen, Beverley J Hunt, Maria Efthymiou, Deepa R J Arachchillage, Ian J Mackie, Simon Clawson, Yvonne Sylvestre, Samuel J Machin, Maria L Bertolaccini, Maria Ruiz-Castellano, Nicola Muirhead, Caroline J Doré, Munther Khamashta*, David A Isenberg*, for the RAPS trial investigators



Estudio prospectivo, no inferioridad, abierto, fase 2-3. Población diana: SAF + con TVP previa. Aleatorización 1:1 20 mg Rivaroxaban vs warfarina. n=116. Eventos arteriales y trombosis venosa recurrentes excluidos

Objetivo primario: Porcentaje de cambio en potencial endógeno trombina (PET) al día 42 → significativamente mayor pero no inferior.

- No más sangrado ni trombosis en grupo rivaroxaban a pesar de incluir un 28% triple positivos
- Sugieren que Rivaroxaban puede ser seguro en pacientes SAF de bajo Riesgo pero...
- Se excluyeron aquellos que había tenido un evento arterial previo o trombosis venosas recurrentes.
- El seguimiento (6m) ¿Insuficiente para identificar nuevos eventos?



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres



Full Length Article

The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome

Katarzyna Malec ^a, Tadeusz Góralczyk ^b, Anetta Undas ^{a,b,*}

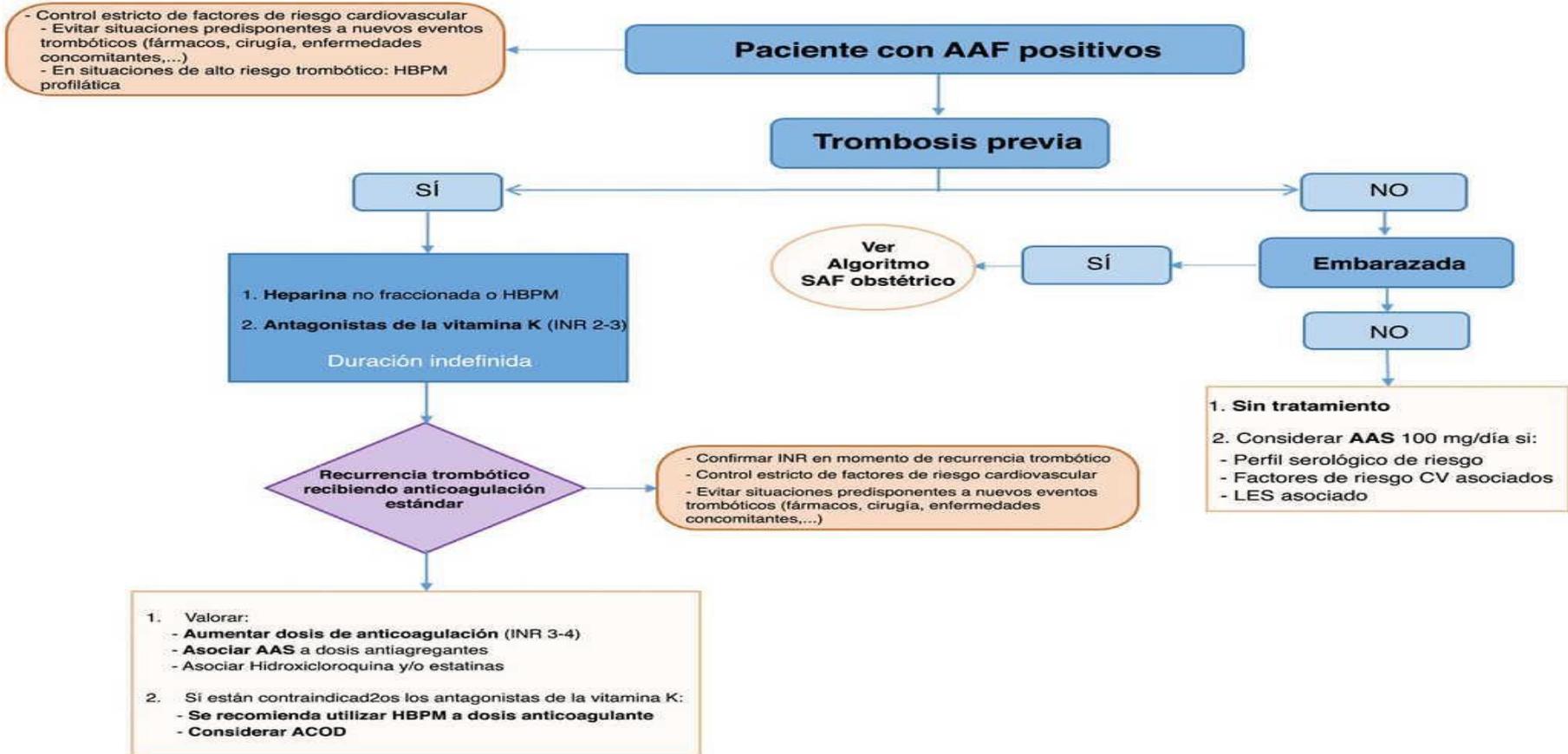


- NACOs en SAF triple positivo aumenta el riesgo de trombosis recurrente → **No recomendado**
- Pacientes SAF bajo Riesgo sin AP trombosis (TA>TV) → INR difícil control, preferencia paciente...
- **Son necesarios más estudios y de mayor evidencia científica sobre NACOs en pacientes con SAF no triple positivos.**

Recomendación: Los anticoagulantes orales de acción directa podrían ser una opción terapéutica en pacientes que presentan alergia a dicumarínicos y/o dificultad para mantener el INR en rango terapéutico a los antagonistas de la vitamina K únicamente en caso de trombosis venosa y perfil de bajo riesgo trombótico (ausencia de triple positividad)

√

Actitud terapéutica en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (AAF)



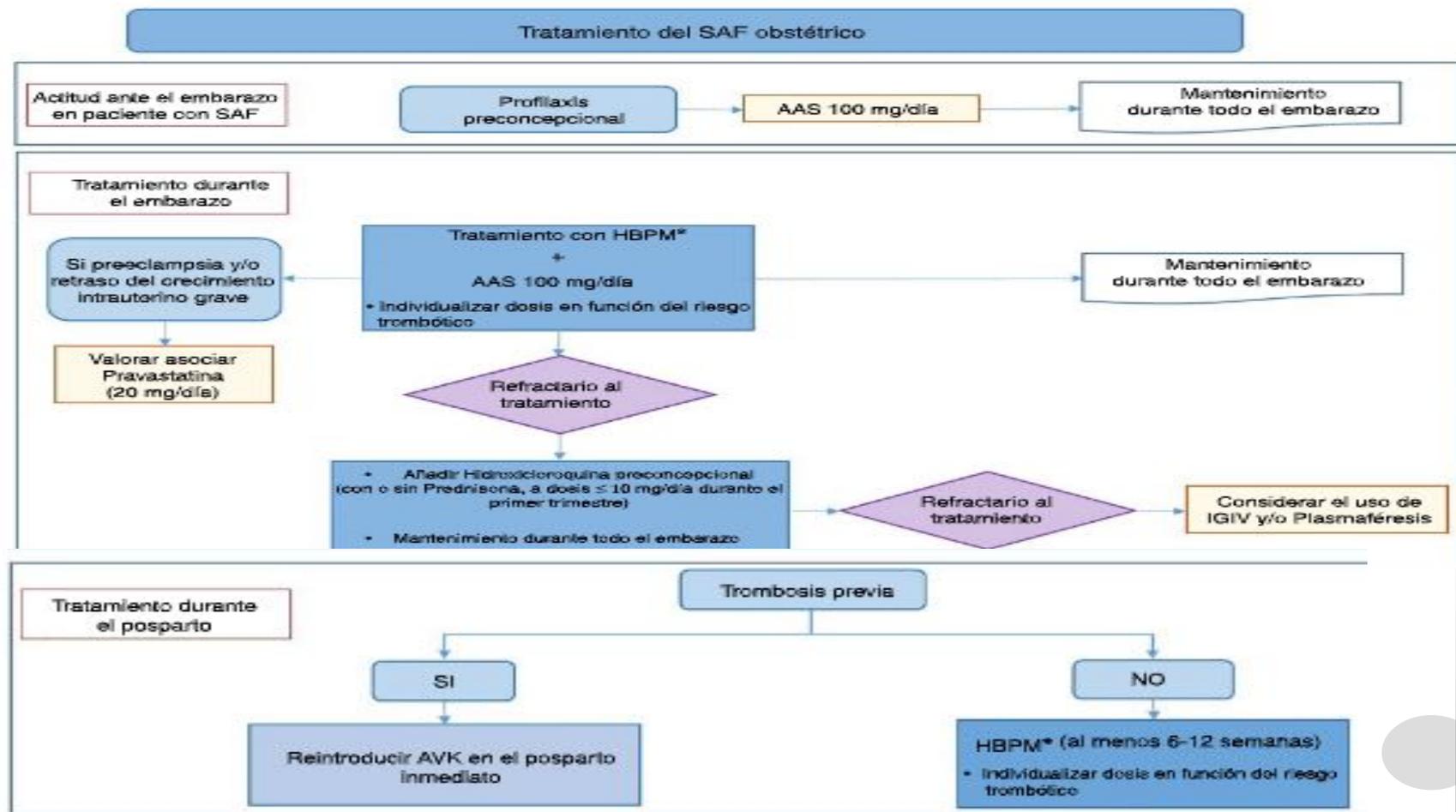


Figura 1. Algoritmo de tratamiento del síndrome antifosfolípido obstétrico.

AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; SAF: síndrome antifosfolípido.

Review

Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study ☆

Arsène Mekinian ^a, Jaume Alijotas-Reig ^b, Fabrice Carrat ^c, Nathalie Costedoat-Chalumeau ^{d, e}, Amelia Ruffatti ^f, Maria Grazia Lazzaroni ^g, Sara Tabacco ^h, Aldo Maina ⁱ, Agathe Masseur ^j, Nathalie Morel ^{k, n}, Enrique Esteve Esteve-Valverde ^b, Raquel Ferrer-Oliveras ^b, Laura Andreoli ^g, Sara De Carolis ^l, Laurence Josselin-Mahr ^a, Noémie Abisror ^a, Pascale Nicaise-Roland ^m, Angela Tincani ^g ... Olivier Fain ^a

PubMed.gov

Advanced

Save Email

Review > Autoimmun Rev. 2015 Jun;14(6):498-502. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.012. Epub 2015 Jan 21.

The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study

Arsène Mekinian ¹, Maria Grazia Lazzaroni ², Anna Kuzenko ³, Jaume Alijotas-Reig ⁴, Amelia Ruffatti ⁵, Pierre Levy ⁶, Valentina Canti ⁷, Katarina Bremme ⁸, Holy Bezanahary ⁹, Tiziana Bertero ³, Robin Dhots ¹⁰, Francois Maurier ¹¹, Laura Andreoli ², Amélie Benbara ¹², Ahmed Tigazin ¹², Lionel Carbillon ¹², Pascale Nicaise-Roland ¹³, Angela Tincani ², Olivier Fain ¹⁴, SNFMI and the European Forum on Antiphospholipid Antibodies

Affiliations + expand
PMID: 25617818 DOI: 10.1016/j.autrev.2015.01.012

Review > Autoimmun Rev. 2015 Sep;14(9):760-2. doi: 10.1016/j.autrev.2015.04.010.

Epub 2015 Apr 29.

Is there any role for the hydroxychloroquine (HCQ) in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome (APS) treatment?

S De Carolis ¹, A Botta ¹, S Salvi ¹, E di Pasquo ², G Del Sordo ¹, C Garufi ¹, A Lanzone ¹, M P De Carolis ³

Affiliations + expand
PMID: 25936295 DOI: 10.1016/j.autrev.2015.04.010

Paper

Risk factors for early severe preeclampsia in obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment. The impact of hydroxychloroquine

José Omar Latino ^{1*}, Sebastián Udry ^{2*}, Federico Aranda ², Silvia Perés Wingeyer ², Diego Santiago Fernández Romero ¹, Cristina Belizna ³ and Gabriela de Larranaga ² 

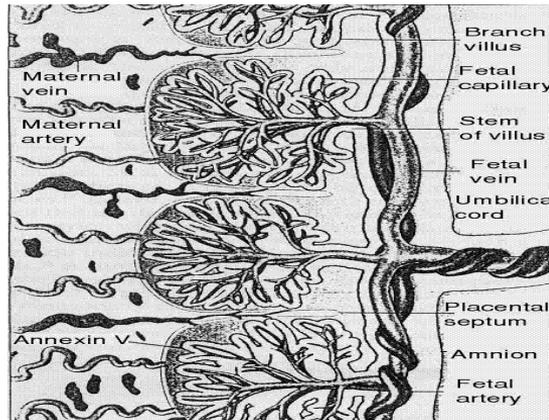
Lupus
0(0) 1-7
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0961203320952850
journals.sagepub.com/home/lup


TRATAMIENTO CON HIDROXICLOROQUINA

- **Acciones:**
- Antiinflamatorio
- Inmunomodulador
- Efectos metabólicos

Actividad anticoagulante, desplaza proteínas de la coagulación

La membrana apical del sincitiotrofoblasto expresa Fosfolipidos , donde se uniría la anexina V



- Efectos:
- Reduce el grado de extensión y el tiempo de los trombos preexistentes
- Revierte propiedades trombogénicas de los AAF
- Revierte la actividad plaquetaria
- Disminuye la unión de los complejos AC B2 GPL I a la biocapa de fosfolipidos y al sincitiotrofoblastos
- Restaura la expresión de la Anexina V
- Inhibe receptores toll-like receptor

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

Eleftheria Lefkou, ... , David Rousso, Guillermina Girardi

J Clin Invest. 2016;126(8):2933-2940. <https://doi.org/10.1172/JCI86957>.

Clinical Medicine

Autoimmunity

Reproductive biology

BACKGROUND. Administration of conventional antithrombotic treatment (low-dose aspirin plus low-molecular weight heparin [LDA+LMWH]) for obstetric antiphospholipid syndrome (APS) does not prevent life-threatening placenta insufficiency-associated complications such as preeclampsia (PE) and intrauterine growth restriction (IUGR) in 20% of patients. Statins have been linked to improved pregnancy outcomes in mouse models of PE and APS, possibly due to their protective effects on endothelium. Here, we investigated the use of pravastatin in LDA+LMWH-refractory APS in patients at an increased risk of adverse pregnancy outcomes.

METHODS. We studied 21 pregnant women with APS who developed PE and/or IUGR during treatment with LDA+LMWH. A control group of 10 patients received only LDA+LMWH. Eleven patients received pravastatin (20 mg/d) in addition to LDA+LMWH at the onset of PE and/or IUGR. Uteroplacental blood hemodynamics, progression of PE features (hypertension and proteinuria), and fetal/neonatal outcomes were evaluated.

Triple therapy with pravastatin, low molecular weight heparin and low dose aspirin improves placental haemodynamics and pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome in mice and women through a nitric oxide-dependent mechanism.

Lefkou E, Varoudi K, Pombo J, Jurisic A, Jurisic Z, Contento G, Girardi G.

Biochem Pharmacol. 2020 Dec;182:114217. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114217. Epub 2020 Sep 12.

PMID: 32926874



CRITERIOS PRELIMINARES PARA CLASIFICACIÓN DEL SAF CATASTRÓFICO

- Criterios diagnósticos
 - 1-Evidencia de afección de 3 o mas órganos, sistemas o tejidos
 - 2-Desarrollo de las manifestaciones de forma simultánea o en menos de 1 semana
 - 3-Confirmación histopatológica de oclusión de pequeño vaso en por lo menos 1 órgano o tejido
 - 4-Confirmación analítica de la presencia de aPL
- 

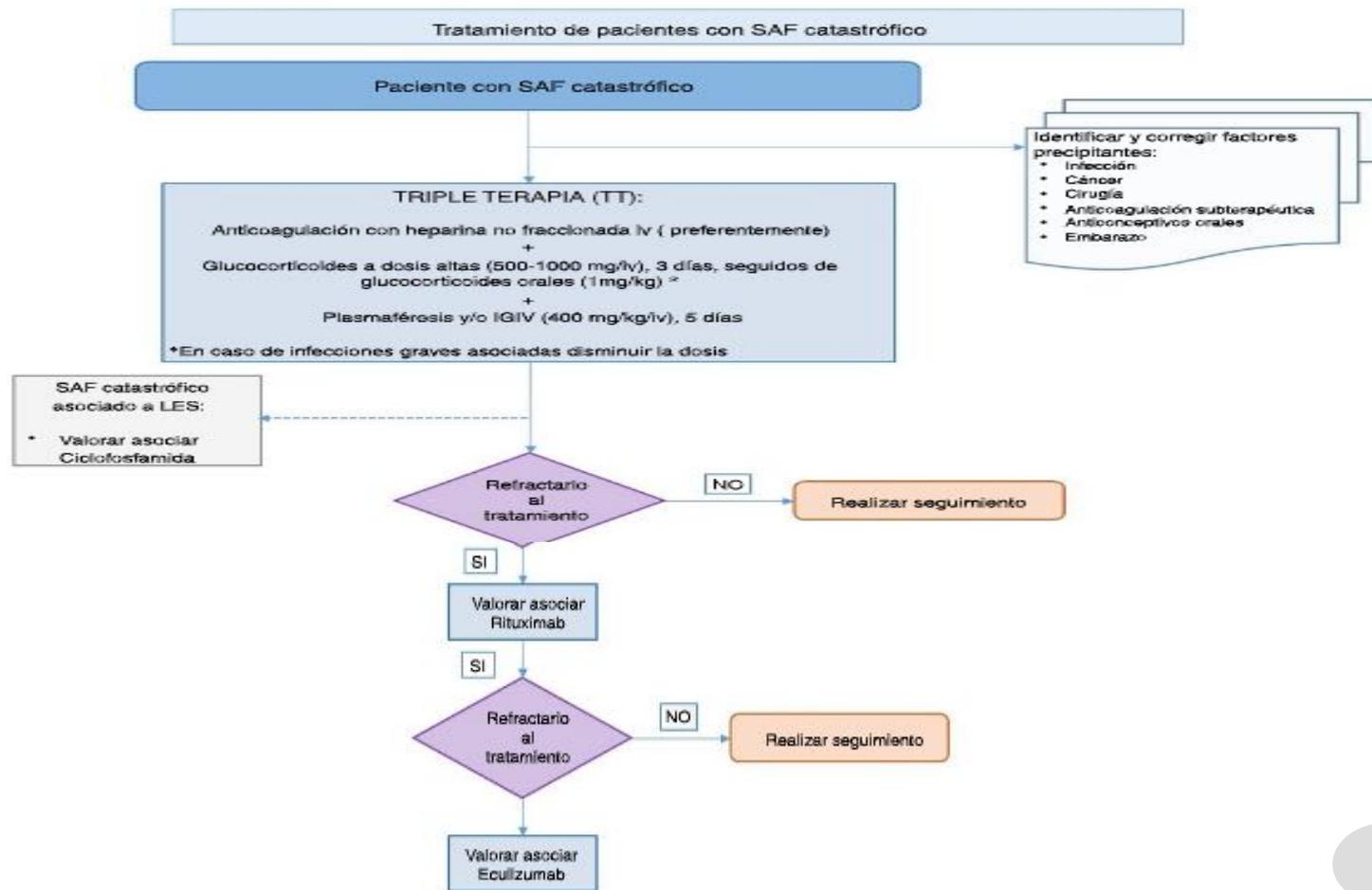


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de pacientes con síndrome antifosfolípido catastrófico.
 IGIV: inmunoglobulina intravenosa; LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolípido.



○ Por cuanto tiempo?

- ACO indefinido en SAF definido y trombosis
- En casos de 1 trombosis venosa, aPL de bajo riesgo y factor desencadenante altamente transitorio, ACO podría limitarse a 3-6 meses



CONCLUSIONES

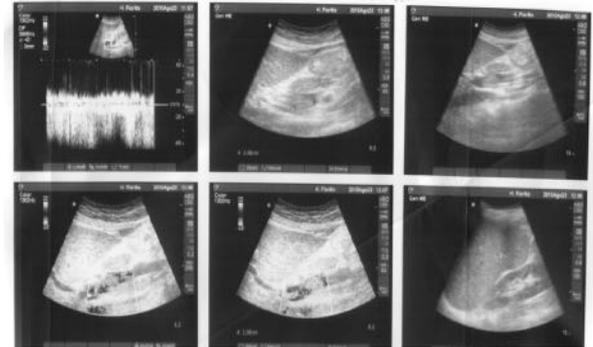
- aPL que se deben solicitar son AL , aCL IG G y M, ac B2 GPI IG G y M y repetir a las 12 semanas
 - Estratificar riesgo
 - Profilaxis primaria: según factores de alto riesgo : FRCV- AL – Triple asociación: AAS 100 mg/d . Si hay LES : AAS+ HQ
 - Profilaxis secundaria: HP no fraccionada o HBPM- ACO. En recurrentes +/- AAS. Tratamiento indefinido
 - ACOD : no son de primera línea. No usar en triple positividad ni trombosis arteriales
 - Tratamiento del SAC: anti coagulación +corticoides + plasmaferesis +IG IV- Rituximab- Eculizumab
- 

CASO CLÍNICO

Paciente fem, 28 años MI :Artritis en 3 articulaciones y dolor abdominal (10 días de evolución) Palidez cutáneo mucosa Abdomen doloroso en hipocondrio y flanco izquierdo, palpación esplénico a 3 cm debajo reborde costal,

Laboratorio: RGB 3800 x mm³ (L: 700 mm³, N: 2500 mm³), Hb 9,7 g/dl, Hto 33% NN, PLAQ 86000 x mm³ .Retic 2%, Hepatograma s/p . Rx tórax: sin lesiones pleuropulmonares evidentes.

Ecografía abdominal: hígado aumentado de tamaño, con ecogenicidad conservada, bazo aumentado de tamaño (165 mm), A nivel de vena esplénica y confluente esplenomesentérico imagen compatible con trombo . Doppler portal: trombo de 20 mm que obstruye la vena porta y compromete la vena esplénica.



Laboratorio: FAN + 1/640 patrón homogéneo
ANTI DNA nativo negativo
Ac anticardiolipinas : IGG 40 GPL, IG M 120 MPL, B2 GP 1: IG M 43 MPL, anticoagulante lúpico negativo
Complemento: C3 61,3 (VN 84 – 193) – C4 20,9 (VN 20 – 40)

CRITERIOS LES ACR/EULAR 2018

○ Partir de ANA 1/80

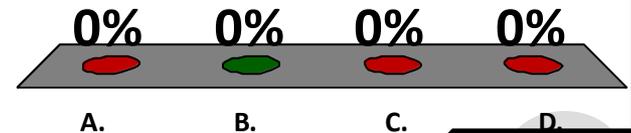
Dominio Clínico	Peso	Dominio Inmunológico	Peso
Constitucional 38 °C	2	Ac antifosfolipidos	
Cutáneo Alopecia	2	Anticardiolipina IG >40 GPL O Anti B2 Glicop I Ig G > 40 GPL Anticoagulante lúpico positivo	2
Úlceras orales	2		
Lupus subagudo	4		
Lupus agudo	6		
Sinovitis en 2 articulaciones o sensibilidad en 2 articulaciones con rigidez 30'	6	Complemento	
Neurológico Delirio	2	Disminución de C3 o C4 Disminución de C3 y C4	3
Psicosis	3		4
Convulsiones	5		
Serositis Derrame pleural o pericardio Pericarditis aguda	5 6	AC específicos	
Hematológico Leucopenia <4000	3	Anti DNA Anti SM	6
Plaquetopenia	4		6
Anemia hemolítica	4		
Renal Proteinuria >0,5 g/24h	4		
NL II o V	8		
NFL III o IV	10		

≥ 10
Lupus
Eritematoso
Sistémico

ANTE UN PACIENTE DE ESTAS CARACTERÍSTICAS CUAL DE ESTOS TRATAMIENTOS INDICARÍA

- A. Heparina no fraccionada o HBPM – ACOd
- B. HP no fraccionada o HBPM- ACO +HQ
- C. AAS + HQ
- D. Heparina no fraccionada o HBPM en RIN 3-4

Contador de contestaciones



30

Muchas Gracias

