

Estudio comparativo de las complicaciones vasculares placentarias en pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico criterio y no criterio

Comparison of placental vascular complications in patients with obstetric criteria and non criteria antiphospholipid syndrome

Molnar S¹; García D³; Forastiero R⁴; Woods A⁵; Gumpel C².

¹ Servicio de Hematología, Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba, Argentina.

² Servicio de Hematología, Hospital Privado de Rosario y Laboratorio de Hemostasia y Trombosis (LAHT). Rosario, Argentina.

³ Laboratorio de Hematología y Hemostasia, Clínica 25 de Mayo. Mar del Plata, Argentina.

⁴ Asesor científico MedicaTech y Manlab. Buenos Aires, Argentina.

⁵ Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, IMEX-CONICET-ANM. Buenos Aires, Argentina.

soledadmolnar@gmail.com

Fecha recepción: 27/3/2023

Fecha aprobación: 21/4/2023



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 1: 6-11
Enero - Abril 2023

Palabras claves: síndrome antifosfolípido, embarazo, síndrome antifosfolípido no criterio, morbilidad obstétrica.

Keywords: antiphospholipid syndrome, pregnancy, non-criteria antiphospholipid syndrome, obstetric morbidity.

Resumen

Introducción. Las complicaciones vasculares placentarias usualmente derivan en embarazos de alto riesgo con consecuencias como prematuridad o muerte fetal. Las guías actuales recomiendan sólo el estudio de los anticuerpos antifosfolípidos como trombofilia asociada a las complicaciones obstétricas. Los criterios diagnósticos de Sydney fueron establecidos para homogeneizar la población en los diferentes estudios. En la práctica diaria es frecuente encontrar mujeres con historia de embarazos de alto riesgo pero que no cumplen dichos criterios, por lo

que quedarían sub-representadas a la hora de las decisiones terapéuticas.

Objetivo. Comparar complicaciones vasculares derivadas de la placenta en mujeres con síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO) y síndrome antifosfolípido obstétrico no criterio (NC-SAFO).

Método. Estudio retrospectivo observacional multicéntrico. Se analizaron complicaciones en el segundo y tercer trimestre. Criterios de inclusión clínicos: mujeres de 18-50 años con historia de SAFO: muerte fetal (MF), preeclampsia temprana (PE) < 34 semanas o parto prematuro por insuficiencia placentaria

(IP), y NC-SAFO: preeclampsia tardía > semana 34 (PE tardía), retraso del crecimiento intrauterino tardío > semana 34 (RCIU tardío), pretérmino por insuficiencia placentaria > 34 < 37 semanas (IP tardía), abruptio placentae (AP). Criterios de inclusión de laboratorio: anticoagulante lúpico (AL) y/o anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgG, IgM y/o anticuerpos anti- β_2 glicoproteína I (anti- β_2 GPI) IgG, IgM positivos, persistentes luego de al menos 12 semanas. Se utilizaron los criterios de Sydney. Los datos fueron analizados por Chi².

Resultados. Se reclutaron 87 mujeres, mediana de edad: 33 años (22-50): 57 SAFO (65,5%) y 30 NC-SAFO (34,5%). SAFO: 47% PE, 46% ME, 7% IP/RCIU. NC-SAFO: 40% IP/RCIU tardío, 37% PE tardía, 23% AP. Los hallazgos en la anatomía patológica de la placenta (infartos y/o trombosis intervillosa) fueron similares entre las pacientes SAFO y NC-SAFO (p: 0.09). A nivel de laboratorio no hubo diferencias en cuanto a: presencia de anticoagulante lúpico (p: 0.59) o triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (p: 0.87). La tasa de nacidos vivos fue de 82.7% en mujeres SAFO y 78.2% NC-SAFO (p: 0.82). De las pacientes con SAFO, 4/57 (7%) tuvieron un evento obstétrico recurrente a pesar del tratamiento con enoxaparina y AAS. El evento recurrente fue no criterio: 1 AP, 3 IP/RCIU tardío.

Conclusión. De acuerdo a nuestros resultados, no hallamos diferencias en cuanto a parámetros de laboratorio ni respuesta al tratamiento en pacientes con complicaciones vasculares placentarias criterio y no criterio. Considerando el alto riesgo de los casos sub-representados, recomendamos que NC-SAFO sean evaluados en estudios prospectivos con mayor cantidad de pacientes.

Abstract

Introduction. Placental vascular derived complications usually translate in high-risk pregnancies with fetal death or prematurity consequences. Antiphospholipid antibodies (APL) are the only thrombophilic disorder to be evaluated according to different guidelines. Sydney antiphospholipid criteria were intended for clinical trials. In daily practice we usually face women who do not fulfill these criteria but still are high risk cases and may be underrepresented.

Objective. To compare clinical obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) versus non criteria obstetric antiphospholipid syndrome (NC-OAPS)

in women with APL-related placental vasculopathy. **Methods.** This is a retrospective multicenter observational study. We analyzed and compared those complications that occur in late second and third trimester. Inclusion criteria: women 18-50 years old with a history of OAPS: stillbirth (SB), early and severe preeclampsia (EPE) < 34 weeks or prematurity due to placental insufficiency (PI) and NC-OAPS: late onset PE after 34 week (LPE), late intrauterine growth restriction (LIGR), preterm birth: > 34 < 37 weeks (PT), abruptio placentae (AP).

Laboratory inclusion criteria: LA and/or aCL IgG, IgM and/or anti β_2 GPI IgG / IgM positivity, tested at least twice, 12 weeks apart. Either Sydney or the 99th percentile was used.

Data were analyzed with chi square.

Results. 87 women, median age 33 years (22-50). OAPS:57 (65,5%): 47% EPE, 46% SB, 7% PI; NC-OAPS: 30 (34,5%):37% PI/LIGR, 30% LPE, 23% AP. We did not find significant difference between clinical OAPS and NC-OAPS and placental infarcts/villous thrombosis (p: 0,9); triple positive laboratory test (p: 0,87), positive lupus anticoagulant (p: 0,59). The live birth rate was similar in both groups (p: 0,82). Four OAPS women had a recurrent event in next pregnancy and interestingly it was a NC-OAPS (1 AP, 3IP/ LIGR).

Conclusion. According to our results, we found no differences in terms of laboratory parameters or response to treatment in patients with criteria and non-criteria placental vascular complications. Considering the high risk that represent underrepresented cases, we recommend that NC-OAPS should be evaluated in prospective studies with a larger number of patients.

Introducción

El síndrome antifosfolípido es un trastorno autoinmune que se caracteriza por trombosis y/o complicaciones obstétricas en asociación con anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipinas (ACL) IgG y/o IgM y anticuerpos anti β_2 glicoproteína I (anti- β_2 GPI) IgG y/o IgM.

El síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO) se caracteriza por la presencia de uno o más de estos anticuerpos en forma persistente asociado a manifestaciones clínicas como tres o más abortos antes de semana 10, una muerte fetal después de semana 10 o

insuficiencia placentaria antes de la semana 34 acorde a criterios de clasificación de Sydney⁽¹⁾ (Tabla 1). Los criterios diagnósticos de Sydney fueron establecidos para homogeneizar la población incluida en ensayos clínicos. Sin embargo, en la práctica diaria con frecuencia nos enfrentamos a embarazos que a pesar de no poder ser incluidos en el diagnóstico de SAFO igualmente presentan una evolución de alto riesgo. En el 2015 Cohen y colaboradores⁽²⁾ utilizaron el término de síndrome antifosfolípido obstétrico no criterio (NC-SAFO) para mujeres con complicaciones obstétricas no incluidas en los criterios de clasificación (Tabla 2). En obstetricia las complicaciones vasculares placentarias usualmente derivan en embarazo de alto riesgo, con consecuencias como prematuridad o muerte fetal. Estos embarazos están sub representados con los criterios de clasificación actuales y muy pocos estudios prospectivos han evaluado los resultados de estas pacientes.

El objetivo de este estudio es comparar complicaciones vasculares derivadas de la placenta en mujeres con síndrome antifosfolípido obstétrico criterio y no criterio.

Materiales y métodos

Éste es un estudio retrospectivo observacional multicéntrico. Se analizaron complicaciones obstétricas de 87 embarazos de mujeres entre 18 y 50 años asistidas entre 2003 y 2021, en cuatro centros de nuestro país (Laboratorio de Hemostasia y Trombosis Rosario, Hospital Privado de Rosario, Clínica Universitaria Reina Fabiola Córdoba y Clínica 25 de Mayo Mar del Plata).

Sólo se incluyeron complicaciones obstétricas placentarias de segundo y tercer trimestre.

Criterios de inclusión:

- Mujeres con serología confirmada de SAFO (al menos en dos determinaciones). Las determinaciones se realizaron en los laboratorios

Tabla 1. Síndrome antifosfolípido obstétrico: criterios de clasificación.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO	
El diagnóstico de síndrome antifosfolípido requiere al menos un criterio clínico y uno de laboratorio	
Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 abortos tempranos recurrentes consecutivos • 1 muerte fetal \geq semana 10 • ≥ 1 parto prematuro $<$ semana 34 debido a preeclampsia severa o insuficiencia placentaria* 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulante lúpico positivo • Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM (>40 U o $>$ percentil 99^o) • Anticuerpos anti$\beta 2$ glicoproteína I IgG o IgM ($>$ percentil 99^o) Presentes al menos en dos oportunidades con 12 semanas de diferencia

*Insuficiencia placentaria: retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) $<$ percentil 10^o o circunferencia abdominal $<$ percentil 5^o para edad gestacional, oligohidramnios con líquido amniótico $<$ 5 cm o bolsillo vertical máximo $<$ 2 cm, Doppler fetal anormal sugestivo de hipoxemia (ausencia de o inversión del flujo diastólico final), perfil biofísico fetal $<$ 6, monitoreo fetal con o sin esfuerzo anormal.

Tabla 2. Síndrome antifosfolípido obstétrico no-criterio.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SAFO NO-CRITERIO	
El diagnóstico es considerado cuando el paciente presenta:	
a) combinación de una manifestación clínica no criterio con criterios de laboratorios acorde a consenso internacional, o	
b) criterio clínico acorde a consenso internacional y manifestación de laboratorio no criterio.	
Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 abortos tempranos recurrentes • ≥ 3 abortos no consecutivos • Preeclampsia tardía • Insuficiencia placentaria tardía • <i>Abruptio placentae</i> • ≥ 2 fallas en implantación post fertilización <i>in vitro</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de anticuerpos antifosfolípidos transitorios en pacientes con manifestaciones obstétricas clásicas • Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM y/o anticuerpos anti $\beta 2$ glicoproteína I IgG o IgM (percentil 95^o y percentil 99^o)

de hemostasia de cada centro. La determinación de anticoagulante lúpico se realizó acorde a los criterios internacionales de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH). Los anticuerpos ACL y anti-β2GPI se informaron como positivos según los criterios de Sydney⁽¹⁾ (positivo β 40 GPL/ MPL o mayor al percentil 99° en cada laboratorio).

- Pacientes con SAFO y complicaciones clínicas derivadas de la placenta: muerte fetal (MF) a partir de la semana 20, preeclampsia temprana (PE) ≤ 34 semanas y/o parto prematuro por insuficiencia placentaria (IP) acorde a criterios de Sydney⁽¹⁾.

Criterios de exclusión:

- Morbilidad obstétrica del primer trimestre, abortos de 1er y 2° trimestre (< 20 semanas).
- Complicaciones vasculares placentarias secundarias a diagnósticos alternativos.
- Mujeres con NC-SAFO sólo por laboratorio.

Las pacientes involucradas en este estudio se evaluaron siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki 1975 corregida en 1983 y revisada en 1989 y luego de firmar el consentimiento informado escrito en el momento de la anamnesis. La información obtenida se mantuvo anónima y confidencial. Este estudio fue aprobado por los Comités de Ética de los centros involucrados.

Las pacientes recibieron tratamiento acorde al criterio de cada centro.

Métodos estadísticos

Los datos estadísticos fueron analizados por Chi². Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se incluyeron 87 mujeres, edad entre 22 y 50 años (edad media 33 años), 57 (65,5%) con diagnóstico de SAFO y 30 (34,5%) con diagnóstico de NC-SAFO. La presentación clínica de las pacientes con SAFO fue: PE n: 27 (47%), MFI n: 26 (46), IP/RCIU n: 4 (7%). El grupo de pacientes NC-SAFO se subdividió en IP/RCIU tardío n: 12 (40%), PE tardía n: 11 (37%), AP n: 7 (23%).

No hubo diferencia en la anatomía patológica de la placenta (presencia de trombosis intervillosa y/o infartos placentarios) entre las pacientes con SAFO y NC-SAFO ($p: 0.55$). Con respecto a los criterios

de laboratorio, todas las pacientes tenían positividad de uno o más anticuerpos en forma persistente. Se consideró “simple positividad” a la presencia de AL o ACL IgG y/o IgM o anti-β2GPI IgG y/o IgM, “doble positividad” la asociación de AL + ACL IgG y/o IgM, o AL + anti-β2GPI IgG y/o IgM, o ACL IgG y/o IgM + anti-β2GPI IgG y/o IgM; y “triple positividad” a aquellas pacientes en que estaban los tres anticuerpos presentes: AL + ACL IgG y/o IgM + anti-β2GPI IgG y/o IgM. Hubo una tendencia a mayor número de pacientes “dobles positivos” en las pacientes SAFO versus NC-SAFO ($p: 0.05$). La prevalencia de “simples” o “triples” positivos no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos como así tampoco la presencia de anticoagulante lúpico positivo aislado. Los datos estadísticos están mostrados en la tabla 3.

La tasa de nacidos vivos en mujeres tratadas con enoxaparina y aspirina fue de 82.7% en SAFO y 78.2% en NC-SAFO ($p: 0.82$). La media del peso de los nacidos vivos tampoco fue significativa en ambos grupos: 2617 g en SAFO y 2863 g en NC-SAFO ($p: 0.77$).

Cuatro pacientes con SAFO (7%) presentaron un evento placentario obstétrico recurrente a pesar del tratamiento. En las cuatro pacientes el evento placentario fue no criterio: 3 IP/RCIU tardío y 1 AP.

Discusión

Las complicaciones vasculares de la placenta se asocian a una alta morbi-mortalidad materna y fetal. Tanto los criterios diagnósticos de Sapporo como los de Sydney⁽¹⁾ han sido pobremente validados. Es así que los criterios de SAFO podrían dividirse entre los que tienen mayor especificidad, como la muerte fetal, o mayor sensibilidad, como los abortos tempranos recurrentes pero cuya especificidad es baja dada la presencia de etiologías alternativas. El criterio clínico de preeclampsia/insuficiencia placentaria presenta baja sensibilidad y baja especificidad. En este contexto de aumentar la especificidad, restringiendo por ejemplo a la preeclampsia que se presenta antes de la semana 34 es que nos encontramos con una serie de manifestaciones vasculares placentarias con impacto clínico que cumplen criterios de laboratorio pero que quedan fuera de la clasificación actual⁽³⁾, lo que aleja a embarazadas con complicaciones de la posibilidad de acceder a medidas terapéuticas de las que podrían beneficiarse.

Tabla 3. Características de las pacientes con SAFO y NC-SAFO.

	SAFO n 57	NC-SAFO n 30	P
Clínica			
Trombosis venosa y/o arterial	4	4	0.55
Infartos placentarios y/o trombosis venosa	17	10	0.9
Laboratorio			
Anticoagulante lúpico positivo	21	14	0.59
Triple positivo*	12	6	0.87
Doble positivo**	22	5	0.053
Simple positivo***	23	19	0.22

*Pacientes con anticoagulante lúpico (AL) + anticuerpos anticardiolipinas (ACL) IgG y/o IgM + anticuerpos anti β 2 glicoproteína I (ACB2gpI) IgG y/o IgM positivos confirmados en al menos dos determinaciones.

**Pacientes con AL +ACL IgG y/o IgM o AL + ACB2GPI IgG y/o IgM o ACL IgG y/o IgM + ACB2 GPI IgG y/o IgM positivos confirmados en al menos dos determinaciones.

***Pacientes con AL o ACL IG y/o IgM o ACB2GPI IgG y/o IgM positivos confirmados en al menos dos determinaciones.

En los últimos años se ha puesto en tela de discusión el lugar de las manifestaciones “No criterio”. En 2015 Cohen y colaboradores, analizaron este grupo de mujeres, al que inicialmente se las denominó como “morbilidad obstétrica asociada a SAF” y se definieron los criterios diagnósticos del NC-SAFO como preeclampsia tardía o *abruptio placentae*.

La serie más grande que incluye y compara las manifestaciones clínicas criterio de las no criterio es la del EUROAPS “*European Registry of Antiphospholipid Syndrome*”, publicada por Alijotas-Reig y colaboradores en 2020⁽⁴⁾. Este estudio comparativo multicéntrico retrospectivo incluye 1640 mujeres con SAFO y NC-SAFO, analizando 5189 episodios obstétricos. Encontraron que las pacientes con NC-SAFO se beneficiaban con el tratamiento estándar para SAFO (enoxaparina + aspirina), siendo la tasa de nacidos vivos similar en ambos grupos: 72.8% y 73.4% en SAFO y NC-SAFO respectivamente. Estos últimos datos son coincidentes con los encontrados en nuestro trabajo. Entre otros datos reportados por este grupo, el NC-SAFO se asoció más significativamente a otras enfermedades autoinmunes, y hubo diferencia significativa en el perfil de laboratorio entre los pacientes con SAFO y NC-SAFO. La prevalencia de anticoagulante lúpico, doble y triple positivo fue significativamente superior en pacientes SAFO, mientras que en las pacientes NC-SAFO presentaron mayor

frecuencia de ACL. Nosotros encontramos una ligera tendencia a mayor cantidad de pacientes “dobles positivas” en el grupo SAFO, pero consideramos que la cantidad de pacientes evaluadas es muy pequeña para sacar conclusiones. No encontramos diferencia con respecto al perfil de laboratorio considerado de alto riesgo, es decir aquellas mujeres con anticoagulante lúpico o aquellas “triple positivas” en nuestro estudio, lo cual puede explicarse por el tamaño pequeño de la muestra y porque incluimos una población muy seleccionada, excluyendo mujeres con fallas en la implantación o abortos tempranos y manifestaciones no criterio a nivel de laboratorio. El estudio EUROAPS incluye complicaciones no criterio como 1 o 2 abortos tempranos, y además manifestaciones no criterio a nivel de laboratorio.

Dos publicaciones recientes de 2022, una revisión sistemática⁽⁵⁾ y un estudio de cohorte retrospectivo⁽⁶⁾, confirmaron el beneficio en la prevención de complicaciones obstétricas al realizar tratamiento a las pacientes con NC-SAFO.

No hay estudios que evalúen únicamente los pacientes con complicaciones vasculares placentarias como el nuestro, pero en 2018 Branch y colaboradores⁽⁷⁾ publicaron un estudio caso control PREPI (*Preterm delivery for preeclampsia or placental insufficiency*) e incluyeron pacientes embarazadas hasta la semana 36 (criterio más amplio que las 34 semanas

de los criterios de clasificación). Ellos encontraron que la prevalencia de anticuerpos para SAF fue alta (11.5%) en pacientes con PE hasta semana 36, comparado con el grupo control (1.4%), con diferencia estadísticamente significativa.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Es de corte retrospectivo, multicéntrico y el número de pacientes incluidas es pequeño considerando los criterios de laboratorio según la clasificación de Sydney que amplía el término de positivos incluyendo los títulos de anticuerpos superiores a 40 GPL/ MPL o > percentil 99^o(1).

Creemos que es de importancia al enfocar sólo en

las complicaciones placentarias ya que, a pesar de los avances en cuanto al conocimiento, aún existen embarazos de alto riesgo que no tienen una etiología conocida. Un dato interesante de nuestro estudio es que hubo 4 pacientes del grupo SAFO que presentaron una recaída clínica como una manifestación no criterio.

Considerando el alto riesgo de los casos sub-representados por los criterios de clasificación actual (2006)⁽¹⁾, recomendamos que NC-SAFO sean evaluados en estudios prospectivos con mayor cantidad de pacientes y aguardamos los nuevos criterios de clasificación.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Contribución de los autores: Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin M D, Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
2. Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Tromb Haemost.* 2015;113(1):13-19.
3. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R et al. The European Registry on Obstetric Anti-phospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus.* 2012;21:766-768.
4. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry. *Rheumatology.* 2020; 59(6):1306-1314.
5. Pires da Rosa G, Ferreira E, Sousa-Pinto B et al. Comparison of non-criteria antiphospholipid syndrome with definite antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Front Immunol.* 2022 18;13:967178.
6. Martínez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P, Del Barrio-Longarela S et al. Non-Criteria Obstetric Antiphospholipid Syndrome: How Different Is from Sidney Criteria? A Single-Center Study. *Biomedicines.* 2022 Nov 15;10(11):2938.
7. Gibbins KJ, Tebo AE, Nielsen SK, Branch DW. Antiphospholipid antibodies in women with severe pre-eclampsia and placental insufficiency: a case-control study. *Lupus.* 2018;27(12):1903-1910.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.