

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN EL EMBARAZO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO, PATOGÉNESIS Y TRATAMIENTO

Dras. Rosana Raimondi^a y Susana Der Parsehian^b

Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) en el embarazo está asociado a abortos a repetición y pérdidas fetales. Frecuentemente se reportan otras complicaciones como preeclampsia e insuficiencia placentaria. La patogénesis de las pérdidas fetales en el SAF se debe al efecto trombofílico causado por la presencia de estos anticuerpos y también a otros mecanismos que incluyen efectos directos sobre el trofoblasto y fenómenos inflamatorios. La identificación certera por parte del laboratorio es un pilar fundamental en el diagnóstico diferencial de otras patologías obstétricas. La combinación de un minucioso seguimiento y un tratamiento acorde resultarán en el éxito del embarazo.

Introducción

Han pasado 10 años de la última actualización sobre el síndrome antifosfolípido (SAF) que se publicó en la revista del HMI Ramón Sarda,³¹ y es por ello que presentamos este trabajo que incluye todos los consensos internacionales y aportes científicos que se han producido en esta década. Esperamos que el artículo pueda servir como una guía de consulta para el profesional obstetra, neonatólogo o bioquímico interesado en esta patología.

El síndrome antifosfolípido *se define* como una enfermedad autoinmune donde se asocian la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en circulación (aPL) y una historia de trombosis vascular y/o morbilidad del embarazo, incluyendo pérdidas fetales.¹

A pesar de que los fenómenos clínicos que caracterizan a esta enfermedad ocurren frecuentemente,

la incidencia del SAF es relativamente baja. Por lo que toma importancia, entonces, la identificación de los anticuerpos antifosfolípidos mediante ensayos específicos para su detección.

Ya en 1906 Wasserman describió el primer método de detección de sífilis usando como antígeno a la reagina, un extracto de corazón bovino con alta concentración de fosfolípidos. De ahí en más se suceden distintos eventos que relacionan la positividad de esta reacción con ausencia de sífilis y fenómenos trombóticos.

En 1952, Moore describe una serie de pacientes que sufrían de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y que presentaban una prueba de VDRL positiva, test que utiliza un fosfolípido aniónico, la cardiolipina, como antígeno.² En ese mismo año, Conley y Hartmann hablan de dos pacientes con LES que presentaban un inhibidor de la coagulación en circulación. Este anticuerpo podía inhibir los ensayos de coagulación *in vitro* pero esto no estaba asociado a diátesis hemorrágica.³ En 1972, Feinstein y Rapaport nombran a este fenómeno anticoagulante lúpico (AL).⁴

A pesar de que la relación entre LES, trombosis y presencia de estos anticuerpos se conoce desde 1963,⁵ recién en 1980 se reconoce la enfermedad como tal, con una clara asociación entre positividad para anticuerpos antifosfolípidos, ya sea anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico, y fenómenos trombóticos y/o pérdidas fetales y trombocitopenia.

En 1990 dos grupos de investigación llegan a la conclusión que los anticuerpos no están dirigidos contra fosfolípidos, sino contra proteínas de alta afinidad para ellos, de las cuales hoy se sabe, la más importante es la $\beta 2$ Glicoproteína I ($\beta 2$ GPI).⁶

La $\beta 2$ GPI es el principal antígeno demostrable en el SAF.⁷ Existen otros antifosfolípidos dirigidos contra otras proteínas que en general tienen alta afinidad por fosfolípidos y que tienen funciones dentro del sistema de coagulación.

a. Bioquímica, especialista en Hematología y Hemostasia UBA. Hospital Álvarez. Docente de la carrera postgrado de FFY, Bioquímica UBA.

b. Bioquímica, especialista Área Gestión de Calidad y Auditoría UBA. Master en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud, UNLa. Hospital Mat Inf "Ramón Sarda". Coordinadora Lab. de Urgencias y Emergencias, Red de Gestión de Lab. Clínicos M. de Salud. CABA.

Significado biológico de los anticuerpos antifosfolípidos (aPL)

En la evolución de la autoinmunidad, los autoanticuerpos en general, juegan un rol natural en el clearance de células apoptóticas. Si estas células programadas para morir son removidas ineficientemente por el sistema retículoendotelial llevan a la presencia de un detrito intravascular de células muriendo o muertas.

La persistencia del material estimulante podría causar la ruptura de las restricciones en la producción natural de autoanticuerpos por las células B, permitiéndoles entrar en un proceso de hiperestimulación.

Está demostrado que los aPL se unen a células apoptóticas, y que juegan un rol beneficioso durante el clearance inmune.⁸ Los procesos de superproducción o la pérdida de restricción llevaría a la generación de consecuencias patológicas, esto es el síndrome antifosfolípido.

Esta hipótesis explicaría por un lado la presencia de aPL en individuos sanos, y el ocasional aumento transitorio durante estados infecciosos. Además existen modelos animales que reportan homología entre péptidos derivados de agentes infecciosos (virus, bacterias) y estructuras endógenas (como la $\beta 2$ GPI). Se podría pensar entonces que los aPL aparecerían con un buen propósito, pero frente a circunstancias adversas evolucionarían hacia la patogenicidad.⁹

Clasificación del SAF

A pesar del gran interés que despierta este síndrome, fue controvertido el criterio para la inclusión de los pacientes en los estudios clínicos. Recién en 1999 en Sapporo, en el marco de un Consenso Internacional, se estableció un criterio definido para la inclusión de pacientes, lo que contribuyó enormemente a establecer cuál era el peso de los datos experimentales obtenidos de los distintos estudios clínicos (*Criterios de Sapporo*). Estos criterios han sido revisados en 2004 en Sydney y en Florencia en 2007 en el marco del Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos.¹⁰ El principal punto de estos encuentros ha sido la exclusión de varios síntomas clínicos que se han asociado a este síndrome durante años sin la suficiente evidencia clínica. Ejemplos de esto son la trombocitopenia, anemia hemolítica, livedo reticularis, corea y migraña.

Así, los caracteres clínicos considerados en la clasificación definitiva tienen una especificidad del 98% y una sensibilidad solo del 71%, lo cual implica que nos permite descartar la enfermedad con un

98% de certeza, pero detectarla con solo un 71% de la misma. La consecuencia de esto es que existe un 30% de pacientes que probablemente tenga SAF que quedan excluidos y no reciben el tratamiento adecuado.

Con respecto a las características clínicas, presentan distintos niveles de evidencia. Así, en cuanto a la morbilidad obstétrica el caso de muerte fetal (Tipo 2 a) es el más específico, mientras que el aborto recurrente temprano (Tipo 2c) es más sensible (Nivel de evidencia IV) (*Tabla 1*).

Tabla 1: Síndrome antifosfolípido. Criterios revisados en Sydney 2004¹

Criterios clínicos

1. Trombosis vascular

Uno o más episodios de trombosis arterial y/o venosa en cualquier órgano o tejido, confirmada por estudios de imágenes o histopatológicos (a excepción de trombosis venosa superficial).

Clasificar a los pacientes con APS con presencia o ausencia de factores de riesgo adicionales como:

Pacientes con un primer episodio de IAM o accidente vascular cerebral después de los 55 años (hombres) o 65 años (mujeres) en presencia de cualquiera de los factores de riesgo establecidos para enfermedad cardiovascular. Pacientes con neoplasias y pacientes con otros factores importantes de riesgo de trombosis (inmovilización prolongada, etc.). Las trombofilias congénitas también deben ser consideradas.

2. Morbilidad obstétrica

- Uno o más muertes fetales (>10^o semanas de gestación) de fetos morfológicamente normales documentado por ultrasonido o por examen directo del feto, o
- Uno o más nacimientos prematuros (<34 semanas de gestación) de neonatos morfológicamente normales debido a eclampsia o pre-eclampsia severa o insuficiencia placentaria severa (peso de placenta < del percentilo 10 y/o infartos placentarios afectando >20% de la placenta), o
- Tres o más abortos tempranos (<10 semanas de gestación) excluyendo causas maternas anatómicas u hormonales y causas paternas y maternas cromosómicas.

Se recomienda clasificar en los estudios clínicos a los pacientes en los tipos 2a, 2b o 2c.

Con respecto a las pruebas de laboratorio, se mantienen la positividad de las pruebas de laboratorio típicas que son el **Anticoagulante aúptico (AL)** y los **Anticuerpos anticardiolipinas (aCL)**, de acuerdo a los criterios ISTH para la determinación del primero y positividad para cardiolipinas del tipo IgG o IgM en título medio o alto o > de 40 unidades GPL o MPL, o > del percentil 99 (Nivel de Evidencia II). Además se agrega positividad para **Anticuerpos Anti β2 Glicoproteína I (a β2 GP-I)**, el principal cofactor de los Antifosfolípidos tipo IgG o IgM, en título mayor al percentil 99. Estos anticuerpos presentan un riesgo independiente para trombosis (Nivel de evidencia II) y complicaciones obstétricas (Nivel de Evidencia I). En un 3-10% de los pacientes con SAF, este anticuerpo podría ser el único positivo (Nivel de evidencia I) (Tabla 2).

Otra diferencia entre los criterios de laboratorio de Sapporo y Sydney es que se eliminó el requerimiento de los aCL de ser realizados en forma dependiente de β2 GP-I.

El ensayo de β2 GP-I es más específico que el de aCL (99% vs. 90%), a expensas de una pérdida de sensibilidad (75% comparado con 95% de aCL).

Con respecto a los puntos de corte al tomar el percentil 99 de la población normal, estamos infiriendo automáticamente que el 1% de la población

normal es positiva. Esto implica importante riesgo de sobrediagnóstico.

Para minimizar el riesgo de detectar una positividad transitoria, se recomienda realizar las pruebas dos veces, en muestras diferentes con un lapso de 12 semanas. Otras características de la clasificación es la recomendación de no utilizar el término secundario, si el SAF coexistiera con LES u otra enfermedad.

Por último, se mencionan ciertos criterios clínicos y de laboratorio, la mayoría de ellos relacionados con el SAF, pero no específicos para la enfermedad.

Manifestaciones obstétricas

Aproximadamente un cuarto de las mujeres que sufren abortos recurrentes son positivas para uno o más aPL.¹¹ En estas mujeres el riesgo de la pérdida fetal es mayor luego de la 10ª semana, a diferencia de las pérdidas en la población general, que ocurren durante las primeras 9 semanas de la gestación.

Las mujeres embarazadas con positividad para aPL pueden presentar complicaciones que llevan a un insuficiente crecimiento intrauterino (RCIU), parto prematuro y pre-eclampsia. Esta última, si se combina con hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y recuento plaquetario disminuido, lleva al llamado **síndrome HELLP**, que también puede darse en las pacientes con aPL.

En cuanto al rol de estos anticuerpos en los casos de infertilidad, el tema es aún controvertido. Como los aPL pueden afectar el crecimiento de la placenta y la implantación embrionaria, podrían, al menos en teoría, causar infertilidad.

Mecanismos de morbilidad obstétrica

Se han descrito otros mecanismos, además de la trombosis, que tratan de explicar la morbilidad materno-fetal, en base a los distintos hallazgos histológicos.

El mecanismo de morbilidad placentaria no está limitado sólo a la trombosis del órgano sino también a defectos en la implantación y fenómenos inflamatorios locales.

Trombosis placentaria

Se considera que es el principal mecanismo patogénico, principalmente en las pérdidas de primer y segundo trimestre del embarazo. Es frecuente detectar caracteres histológicos de trombosis en los materiales de biopsia, pero este fenómeno no es exclusivo de aPL.

Para Randt, los aPL interfieren con la actividad

Tabla 2: Síndrome antifosfolípido: Criterios revisados en Sydney 2004¹

Laboratorio

1. aCL (IgG y/o IgM), título moderado o alto (>40 GPL o MPL, o > del percentil 99), en al menos 2 oportunidades separadas más de 12 semanas, por ELISA estandarizado.
2. Anticoagulante lúpico, en al menos 2 oportunidades separadas más de 12 semanas (criterios de ISTH).
3. Anti-β2GPI (IgG y/o IgM) (> del percentil 99) en al menos 2 oportunidades separadas más de 12 semanas, por ELISA estandarizado.

Categorizar pacientes

de acuerdo al tipo de aPL presente:

- I cualquier combinación de aPL
- Ila sólo AL
- IIb sólo aCL
- IIc sólo anti-β2GPI

de la Anexina V, una proteína anticoagulante natural. Esta proteína se une a fosfolípidos aniónicos con alta afinidad, principalmente a los de las células del sincitiotrofoblasto y a células endoteliales, formando una capa protectora que la β 2GPI y los anti β 2GPI desarman, permitiendo la formación de los complejos de coagulación que llevan aún depósito de fibrina sobre las células trofoblásticas.¹²

Defectos en la implantación

Distintos estudios *in vitro* evidencian que los aPL ejercen un efecto directo sobre el trofoblasto sin relación con trombosis. Estos anticuerpos podrían inducir: daño celular directo, apoptosis, inhibición de la formación y proliferación del sincitiotrofoblasto, disminución de la producción de hCG (gonadotropina coriónica).¹³ Todo esto llevaría a una placentación defectuosa y explicaría de alguna manera las pérdidas tempranas no trombóticas.¹⁴

Inflamación local

Durante el embarazo se producen fisiológicamente importantes cambios en la respuesta inmune materna, tendientes a proteger al feto del potencial ataque del sistema inmunológico materno.

Existe una importante evidencia de que el sistema del complemento podría mediar en el daño fetal producido por los aPL.¹⁵ Los aPL se unen a la placenta donde producen la activación del complemento por la vía clásica.

Esto lleva a la producción de potentes anafilotoxinas y mediadores de activación celular como el C5a. Este atrae y activa a monocitos, neutrófilos y plaquetas, con la producción de citoquinas, quimoquinas, C3 y properdina. Esta última junto a la presencia de tejido decidual necrótico acelera la activación por la vía alternativa del complemento y la producción de más C5a. Dependiendo del grado del daño se producirá restricción del crecimiento o muerte intrauterina.¹⁶ El C5a atrae y activa a los neutrófilos, que expresan factor tisular. Esto contribuye al estallido oxidativo y al daño del trofoblasto.¹⁷

SAF neonatal

Es una entidad sumamente rara donde se produce trombosis neonatal posiblemente debido al pasaje transplacentario de anticuerpos desde la madre hacia el neonato. Se han descrito sólo 16 casos y los cuadros clínicos fueron principalmente *accidente vascular cerebral*. La incidencia es sumamente baja comparada con el número de embarazos exitosos de madres con positividad para los antifosfolípidos.¹⁸

Diagnóstico por el laboratorio

Los médicos que están poco familiarizados con el SAF, pueden especular que los tests de laboratorio para esta patología son robustos, reproducibles y bien estandarizados, como los análisis de rutina hematológicos o la bioquímica clínica. Pero a pesar de que han pasado más de 25 años desde la descripción del SAF como un síndrome, el mayor problema es el de la estandarización de los tests y la falta de un "patrón de oro" (*gold standard*) complica aún más el diagnóstico.

Anticoagulante lúpico (LA)

El LA mide la capacidad de los aPL de prolongar las pruebas de coagulación. Un test positivo para LA implica la presencia de un inhibidor de la coagulación no asociado a sangrado. Esta anomalía es causada por autoanticuerpos dirigidos contra la 2GPI y la protrombina. La prolongación de los tiempos de coagulación se explica por la competencia entre los factores de coagulación y los aPL por los sitios de unión a fosfolípidos.

Como la cantidad y la calidad de los fosfolípidos son los determinantes del ensayo, es importante minimizar el número de plaquetas residuales del plasma. Como ningún tests 100% específico se recomienda realizar por lo menos dos.¹⁹

No existe un criterio para definir a un AL como débil o potente porque el ensayo no es cuantitativo. Además, no se sabe si un estudio donde todas las pruebas resultan positivas infiere mayor riesgo trombótico que otro donde solo una prueba resulte positiva.²⁰

Actualmente para realizar un estudio de anticoagulante lúpico, se recomienda seguir los criterios recomendados por la ISTH.¹⁹

Pruebas de tamizaje

Son tests que detectan la presencia de AL y se caracterizan por presentar baja concentración de fosfolípidos.

Kpft: fue el primero utilizado, y todavía hoy sigue vigente. Es una prueba global para el estudio de la vía intrínseca de la coagulación; su sensibilidad a la presencia de AL depende fundamentalmente de la composición y concentración de fosfolípidos y de activador utilizado. Es una prueba muy sensible pero poco específica. *Las reacciones de fase aguda y el embarazo están asociados a niveles aumentados de factor VIII y fibrinógeno, lo que tiende a acortar los tiempos y puede enmascarar un AL débil.*

drvvt: Tiempo de veneno de víbora Russell diluido. El veneno activa al factor X, que activa a la protrombina y en presencia de Ca, factor V y

fosfolípidos lleva a la formación de fibrina. El limitante son los fosfolípidos utilizados. La prueba es sensible a los déficits de factor X, V, y II. A pesar que las distintas preparaciones pueden mostrar distintos valores de sensibilidad a la presencia de LA, muchos autores coinciden en que es la prueba más sensible.²¹

KCT: Tiempo de coagulación con kaolín. No se usan fosfolípidos adicionales, por lo que el factor limitante del test son los fragmentos de membranas celulares y los lípidos plasmáticos. Por esta razón el KCT es particularmente sensible a la contaminación con plaquetas. Además, debido a los largos tiempos en individuos normales y en pacientes positivos, el método es poco reproducible. Otra desventaja es la característica del kaolín, que al ser particulado, interfiere con la detección óptica del coágulo y tiende a sedimentar. Para subsanar este inconveniente se ha descrito un método donde es reemplazado por sílica (CSCT).

Con el KCT, la identificación del LA se produce cuando los tiempos no corrigen a pesar de grandes cantidades de plasma normal agregado, mientras que en las deficiencias el valor se corrige con pequeñas cantidades de plasma normal. El uso de numerosas mezclas, según el trabajo original de Exner, es tedioso y difícil de automatizar.

TTI: Test de inhibición de la tromboplastina diluida. El tiempo de protrombina, la prueba que evalúa la vía extrínseca de la coagulación, generalmente es normal en pacientes con LA +. La alta concentración fosfolípídica de la tromboplastina tiende a enmascarar el efecto inhibitorio. Sin embargo si diluimos el reactivo de tromboplastina, la concentración de fosfolípidos pasa a ser la limitante y es posible detectar el efecto inhibitorio.²² La concentración y calidad de los fosfolípidos son nuevamente el factor que determina la sensibilidad y especificidad de la prueba. El uso de tromboplastina recombinante optimiza la prueba, aumentando considerablemente la sensibilidad de la misma.²³

Estudios de mezclas

Cuando una prueba de tamizaje es prolongada, se recomienda la realización de la prueba de corrección con plasma normal. Si la prolongación se debe a una deficiencia, el agregado de plasma normal va a corregir la prolongación, si es por un efecto inhibitorio este se trasladará al plasma normal, y la prueba no corregirá. El general se usan mezclas 1:1. En algún momento se usaron mezclas 4:1 (4 partes del paciente y una de normal, principalmente en los inhibidores débiles), pero la dificultad en la inter-

pretación de los resultados hicieron que prácticamente se abandone su uso.

Se pueden usar plasmas comerciales, pero su uso no es deseable por cuanto pueden poseer aditivos que interfieran, no se conoce con exactitud la concentración de factores que poseen y pueden contener plaquetas o residuos plaquetarios que arrojen resultados falsos negativos. Es recomendable la preparación del plasma normal en el laboratorio en condiciones similares a la muestra que será analizada. Para la preparación, usar mínimamente 20 plasmas de individuos sanos y asegurarse que todos los factores presenten niveles normales (100%). Se puede preparar un pool y guardarlo congelado a -70° C.

En cuanto a los criterios de corrección, no existe un consenso único, pero esencialmente se pueden utilizar 3 criterios:

- 1) El primero estima que existe corrección cuando el resultado de la mezcla entra dentro de niveles normales. Este criterio puede ser no válido cuando los tiempos resultan demasiado largos.
- 2) El segundo criterio se basa en el cálculo de las razones de tiempos entre la muestra problema y el plasma normal, y la corrección o no de acuerdo a un valor definido.
- 3) El tercer criterio se basa en el cálculo de un índice llamado ICA (Index of circulating anticoagulant), de acuerdo a lo descrito por Rosner. Este criterio es el más robusto, y es el de elección. Es necesario establecer el valor de corte en cada laboratorio, según el sistema utilizado. Deyreese y colab. (2006) empleando Curvas ROC recomiendan un punto de corte en >70% para APTT y dRVVT. Tiene 95% de sensibilidad para APTT y 80% para dRVVT.

En el laboratorio de hemostasia de la Fundación Favaloro los valores de corte son: >65% para APTT y >75% para dRVVT

Es importante remarcar que los estudios de mezclas no confirman o excluyen la presencia del anticoagulante lúpico; un estudio de mezcla debe ser usado solo como una guía para dirimir entre una deficiencia y una inhibición.

Pruebas confirmatorias

La razón de usar pruebas confirmatorias es que aumentando la concentración de fosfolípidos se neutraliza el efecto del LA y se normalizan los tiempos de la pruebas que resultan prolongadas. Por otro lado, los tiempos se mantienen prolongados si la prolongación se debía a una deficiencia o a un inhibidor específico contra un factor de la coagulación. Es deseable que el ensayo confirma-

torio se aplique a todos los tests de tamizaje que resultaron prolongados. Como fuente de fosfolípidos se utilizan plaquetas congeladas y descongeladas (PNP) o también fosfolípidos sintéticos, ya sea hexagonales o en bicapa. Los criterios de normalización son esencialmente los mismos que para las pruebas de mezclas, recordando que cada laboratorio debe establecer sus propios puntos de corte y utilizar el criterio que considere más adecuado.

Descartar otras coagulopatías

Es necesario diferenciar la presencia de AL de otras instancias como las deficiencias de factores, que alteran las pruebas de tamizaje, y la presencia de inhibidores específicos contra determinados factores de la coagulación. Es necesario recordar que los plasmas que contienen heparina normalmente se comportan como LA. Este problema puede aparecer aún cuando se utilizan reactivos comerciales que contengan sustancias antiheparina como *polybrene* o *heparinasa*.

Por lo tanto es necesario descartar la presencia de heparina realizando un tiempo de trombina o ensayos anti Xa, especialmente en muestras que son obtenidas fuera de la responsabilidad del laboratorio.²⁴

Sistemas integrados

Los sistemas integrados incluyen tests de tamizaje y confirmatorios en un solo paso. Son sistemas comerciales que incluyen el testeado de los plasmas en paralelo con baja y alta concentración fosfolipídica. En principio estos tests no requieren la realización de mezclas y la interpretación de los resultados se basa en los valores de corte definidos por el fabricante. Existen sistemas integrados para KPTT, dRVVT y SCT.

Otras consideraciones

Otros puntos a tener en cuenta es el tratamiento de las muestras de pacientes que reciben anti-coagulación oral. La recomendación es posponer el estudio hasta que el paciente pueda discontinuar el tratamiento. Si esto no es posible, los estudios se deben realizar en mezclas 1:1 de plasma del paciente más plasma normal, para minimizar la deficiencia de factores. También pueden usarse tests basados en venenos de víbora (Textarin, Taipan) que son insensibles a la deficiencia de protrombina. A pesar de esto la recomendación es esperar si el RIN es mayor a 3.5.

En cuanto a los antitrombóticos directos, afectan tanto al tiempo de protrombina y al KpTT, por

lo que es casi imposible la investigación del AL en su presencia.

Control de Calidad. Se recomienda la inclusión de plasmas positivos y negativos en cada corrida. Existen plasmas comerciales AL positivos (no en nuestro país), pero la característica es que son demasiado potentes y dan poca información de la sensibilidad de los tests.

Anticuerpos anticardiolipina (aCL)

El ensayo de anticardiolipinas se describió originalmente en 1983 como un radioinmunoensayo y luego fue sucesivamente modificado para su estandarización (hoy se realiza un ELISA). A pesar de su sensibilidad, es positivo en distintas circunstancias incluyendo enfermedades del tejido conectivo, infecciones, y algunos desordenes inducidos por drogas.

El ensayo usa Cardiolipina (CL) como antígeno y suero fetal bovino como diluyente de muestra y fuente de $\beta 2$ GPI. Se han realizado numerosos intentos para estandarizar el test, incluyendo trabajos del Foro Europeo, del Colegio Americano de Patólogos(CAP) y el Grupo de Trabajo de Australasia, este último en 2004²⁵. Sin embargo todavía existe una alta variabilidad interlaboratorial que se debe fundamentalmente a la forma de realización del test, la calibración y la forma de cálculo de los resultados.

Anticuerpos anti $\beta 2$ GPI

A pesar del aumento de especificidad que se ha logrado utilizando esta proteína como antígeno en los ensayos en placa, no se ha logrado disminuir la alta variabilidad interlaboratorial que se encuentra cuando se analizan comparativamente los resultados obtenidos. Esta se debe principalmente al tipo de activación de la microplaca, la calidad de la $\beta 2$ GPI usada como antígeno, la ausencia de un calibrador universal, la elección del punto de corte y las unidades de medición (definición de títulos alto, medio y bajo).²⁶

Pruebas de laboratorio ¿cuándo y a quién?

La indicación de la realización de los tests para aPL se concentran en la búsqueda en aquellos pacientes que presenten fenómenos trombóticos sin causa aparente, principalmente en sitios inusuales (mesentérica, cerebral) y en edad temprana (menos de 50 años). En el LES, como parte del perfil de anticuerpos (aproximadamente 50% de los pacientes con LES presentan aPL positivos) y en mujeres con antecedentes de abortos y complicaciones del embarazo como

retardo del crecimiento intrauterino, preclampsia y síndrome HELLP.

También se recomienda la búsqueda en pacientes que presenten un K_{ptt} prolongado sin causa aparente, como hallazgo de laboratorio.²⁷

Se recomienda no realizar búsquedas generalizadas en individuos asintomáticos u otras categorías distintas de las mencionadas, evitando de esta manera el riesgo de resultados falsos positivos, situación relativamente común debido a la baja especificidad de las pruebas utilizadas.²⁸

Tratamiento

El tratamiento en la mujer embarazada con aPL positivo se centra en prevenir la trombosis placentaria (*heparina y aspirina*), incrementar el flujo sanguíneo placentario disminuyendo el radio tromboxano/prostaciclina (*aspirina*), y en ciertos casos suprimir el sistema inmunológico (*corticoides e inmunoglobulina intravenosa*).

La primer terapia utilizada fueron los corticoides más aspirina en bajas dosis.²⁹ En pacientes obstétricas, el uso de aspirina ha resultado beneficiosa en la prevención de la preclampsia, el nacimiento pretérmino, el retraso en el crecimiento intrauterino y la muerte perinatal.³⁰

La heparina es la droga de elección para prevenir las complicaciones tromboembólicas en pacientes con riesgos conocidos (por ejemplo reemplazo valvular cardíaco). Además de inhibir la coagulación, tiene efectos antiinflamatorios como prevenir la adhesión de leucocitos a las células endoteliales e inhibir la cascada del complemento en múltiples sitios.

El caso de mujeres con trombosis previas es distinto a aquellas con sólo pérdidas fetales. Las primeras normalmente están anticoaguladas en forma oral, y deben suspender esta medicación durante la concepción por las características teratogénicas entre las semanas 6 y 14 de la gestación. Esta debe reanudarse sólo después de completado el período de organogénesis.

Las pacientes con aPL deben seguir anticoaguladas por lo menos 6 semanas luego del parto, por el riesgo de tromboembolismo.

En mujeres donde ha fallado la terapéutica con heparina y aspirina, ha tenido algún éxito el uso de inmunoglobulinas endovenosa.

Según lo establecido durante la 5ª Conferencia Internacional sobre Hormonas Sexuales, Embarazo y Enfermedades Reumáticas (Florencia, Italia, abril de 2007), la mayoría de los especialistas recomiendan el uso de aspirina en mujeres con

aPL positivo durante la fertilización *in vitro* (IVF), mientras que la utilización de heparina se reserva para aquellas con manifestaciones tromboticas previas, sin hallar consenso en cuanto a su uso en forma preconcepcional en aquellas mujeres asintomáticas.

Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
2. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic tests for syphilis: type, incidence and cause. *J Am Med Assoc* 1952;150:467-473.
3. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952;31:621-622.
4. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972;1:75-95.
5. Bowie EJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen JR. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963;62:416-430.
6. Mc Neil HP, Simpson RJ, Chetman CN, Krillis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes lipid binding of coagulation: 2 glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4120-4124.
7. Galli M, Confurrius P, Massen C, Hemker HC, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335:1544-1537.
8. Maiti S, Krishnakuman B, et al. 2-Glycoprotein 1-dependent macrophage uptake of apoptotic cells. *J Biol Chem* 2008;283(7):3761-3766.
9. Asherson R, Cervera R, Merrill J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: clinical significance and treatment.
10. Urbanus RT, Derksen RH, de Groot PG. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood Reviews* 2008;22:93-105.
11. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortions in 197 couples. *Fertil Steril* 1996;66:24-29.
12. Rand JH, Wu XX. Antibody-mediated disruption of the annexin-V antithrombotic shield: a new mechanism for thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1999;82:649-655.
13. Stoeber ZM, Mozes E, Tartakosky B. Anticardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:6464-6467.
14. Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibodies syndrome associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002;17:1067-1071.

15. Holers MV, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002;195:211-220.
16. Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophil activation in antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2003;112:1644-1654.
17. Redecha P, Tilley R, Tencati R, et al. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody-induced fetal injury. *Blood* 2007;110:2423-2431.
18. Boffa MC, Lachassinne E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. *Lupus* 2007;16:634-641.
19. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update: on behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-1190.
20. Hoppensteadt D, Fabbrini N, Bick R, et al. Laboratory Evaluation of the Antiphospholipid Syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008;22:19-32.
21. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, et al. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000;109:704-15.
22. Teruya J, West A, Nell Suell M. Lupus Anticoagulant Assays. Questions Answered and to be answered. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:885-889.
23. Mackie IJ, Lawie AS, Greenfield RS, et al. A new lupus anticoagulant test based on dilute prothrombin time. *Thromb Res* 2004;114:673-674.
24. Tripodi A. Laboratory testing for lupus anticoagulants: a review of issues affecting results. *Clin Chem* 2007;53(9):1629-1635.
25. Wong RC, Favaloro EJ. A consensus approach to the formulation of guidelines for laboratory testing and reporting of antiphospholipid antibody assays. *Semin Thromb Haemost* 2008;34:361-372.
26. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, de MP, Boffa MC. Variability of anti 2 glycoprotein I antibodies measurement by commercial assays. *Thromb Haemost* 2005;94:665-672.
27. De Laat B, Merkens K, De Groot P. Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies-from clinical association to pathologic mechanism. *Nature* 2008;4(4):192-199.
28. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krills S. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2007;109(2):422-430.
29. Lubbe W, Butler W, Palmer S, et al. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet* 1983;1:1361-1363.
30. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in woman with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;101:1319-1332.
31. Der Parsehian, Susana. Síndrome Antifosfolípido en Obstetricia y Ginecología. *Rev Hosp Mat Infant Ramón Sardá* 1999;18 (1):14-19.

El genio es 1% de inspiración y 99% de dedicación.

Tomas Alva Edison