

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“SINDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN NIÑOS, UTILIDAD DE
LA PRUEBA DE ELISA PARA DETECCIÓN DE
ANTICUERPOS ANTI- β 2-GLICOPROTEÍNA-1”**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**TRABAJO DE FIN DE CURSO
QUE PRESENTA LA**

DRA. MARCIA DEL CARMEN RUIZ PÉREZ

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Introducción

- I. Síndrome antifosfolípido primario
 - Síndrome de Budd Chiari
 - II. Síndrome antifosfolípido secundario
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Artritis reumatoide juvenil
 - Dermatomiositis juvenil
 - Fiebre reumática
 - Diabetes mellitus insulino dependiente
 - Enfermedades neurológicas
 - Anticuerpos antifosfolípido asociados a procesos infecciosos
 - Otras enfermedades
 - Síndrome Down
 - Recién nacido
 - III. Criterios diagnósticos
 - Síndrome antifosfolípido primario:
 - Síndrome antifosfolípido en lupus eritematoso sistémico
 - IV. Pruebas diagnósticas
 - Anticoagulante lúpico
 - Anticuerpos anticardiolipina
 - Anticuerpos anti β 2 glicoproteína 1 (β 2GP1)
 - V. Características generales de β 2GP1
 - VI. Estructura de β 2GP1
 - VII. Funciones de β 2GP1
 - VIII. Sitios de unión para anticuerpos antifosfolípido (aPL)
 - IX. Anticuerpos β 2GP1 en síndrome antifosfolípido
 - X. Especificidad antigénica de los anticuerpos anti β 2GP1
 - XI. Pruebas de detección de anticuerpos anti β 2GP1
 - XII. Prueba de ELISA para anticuerpos anti β 2GP1 y anticardiolipina
 - XIII. Prevalencia de anticuerpos anti β 2GP1
 - XIV. Sensibilidad y especificidad
 - XV. Niveles de corte de anticuerpos anti- β 2GP1 por ELISA
 - XVI. Relevancia clínica
 - XVII. Anticuerpos anti β 2GP1 como criterio diagnóstico para síndrome antifosfolípido
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune no inflamatoria, cuyo proceso patológico principal es la trombosis arterial o venosa y que se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos y proteínas unidas a fosfolípido (1,2).

En 1990 Galli y Cols., Mc Neil y Cols., y Matsura y Cols., encontraron de manera independiente que la mayoría de los anticuerpos anticardiolipina (aCL) de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) requieren un cofactor sérico, identificado como β 2-glicoproteína-1 (β 2GP1), para unirse a fosfolípidos (3,4,5). Lo cual también sucede en aCL de pacientes con síndrome antifosfolípido primario (SAFP) (3). Sin embargo, los anticuerpos encontrados en pacientes con sífilis no requieren este cofactor y no desarrollan SAF, lo que sugiere que la patogenicidad de los aCL puede depender de su necesidad de la β 2-GP1 para su reactividad (3).

Cuando el SAF se presenta sin evidencia de enfermedad autoinmune subyacente es llamado **SAF primario**, y al presentarse en niños con LES o algún otro proceso reumático subyacente se denomina **SAF secundario** (1,6,7).

Se ha descrito tanto en niños como en adultos un grupo intermedio de pacientes con SAF asociado a “lupus like”, que no cumplen los criterios conocidos del Colegio Americano de reumatología (CAR) para LES (6). Algunos niños con SAF y “lupus like” finalmente completan los criterios del CAR; sin embargo, hacen falta estudios

longitudinales para identificar cuáles son los factores predictivos y determinar la frecuencia de este fenómeno ⁽⁶⁾.

SINDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN POBLACIÓN PEDIATRICA

Durante los últimos años, se ha reconocido cada vez más la asociación entre anticuerpos antifosfolípido (aPL) y determinadas características clínicas en enfermedades pediátricas autoinmunes y no autoinmunes ⁽⁸⁾. Se refiere que las manifestaciones clínicas relacionadas a la presencia de aPL en pacientes menores de 16 años de edad en general son similares y no difieren sustancialmente de aquellas observadas en adultos ^(6,8,9,10). El mecanismo patogénico parece ser el mismo ⁽⁸⁾.

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO:

Puede existir trombosis venosa y arterial de múltiples órganos incluyendo riñón, glándulas adrenales, pulmón y corazón (⁶). En la mayoría de los pacientes se reporta la presencia de trombosis venosa (SNC, seno sagital superior, trombosis venosa profunda), en la mayoría de los casos con afección de venas profundas de extremidades inferiores (^{6,9}), y con menor frecuencia embolismo pulmonar, afección de vena cava superior e inferior, venas hepáticas, venas de retina y senos craneales (⁹). En el territorio arterial es más frecuente la oclusión de arterias cerebrales, en algunos casos arterias renales, mesentéricas, coronarias y de extremidades inferiores (⁹).

DeVeber y Cols., reportaron una serie de 92 pacientes pediátricos desde recién nacidos de término hasta 18 años de edad, 78% de ellos con diagnóstico de trombosis de seno venoso y 22% con evento isquémico cerebral de los cuales el 38% tuvieron evidencia de alguna condición protrombótica subyacente, principalmente aCL positivos (33%), en todos los grupos de edad (¹¹). Por su parte Nuss y Cols., confirmaron la alta incidencia de anticoagulante lúpico (AL) en niños con trombosis, mediante una revisión retrospectiva de una serie de 61 pacientes (¹²). Y posteriormente ellos mismos evaluaron hallazgos de laboratorio en 16 pacientes con embolia pulmonar, 7 de los cuales tenían anticuerpos antifosfolípido positivos (¹³). Pelkonen y Cols., y Ravelli y Cols., describieron respectivamente, 3 y 2 casos con fenómenos tromboembólicos asociados a AL y/o aCL positivos (¹⁴).

Bonduel y Cols., determinaron la frecuencia de alteraciones protrombóticas adquiridas o hereditarias en una población pediátrica con tromboembolismo venoso (¹⁵). Encontrando que 5 pacientes (8.9%) tenían aPL positivos (¹⁵).

Ravelli y Cols., reportaron una serie de 50 casos, donde todos los pacientes tuvieron uno o más episodios de trombosis vascular (¹⁰). De los cuales 70% habían tenido trombosis

arterial, 44% trombosis venosa, y 14% tuvieron trombosis tanto arterial como venosa⁽¹⁰⁾. Los pacientes presentaron trombosis de venas profundas y superficiales de extremidades, trombosis de vena cava superior e inferior, tromboembolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, lívedo reticularis, trombosis de seno venoso cerebral, enfermedad de Adisson, síndrome de Budd Chiari, hepatomegalia con elevación de enzimas hepáticas, trombosis de vena retiniana, ataques isquémicos transitorios, apoplejía, trombosis de arteria renal, microangiopatía trombótica renal, isquemia o gangrena de extremidades, infarto del miocardio, infarto hepático, trombosis de arteria mesentérica y mielopatía transversa⁽¹⁰⁾. Evans y Cols., reportaron el caso de un paciente pediátrico que desde la edad de 2 meses presentaba episodios isquémicos de pierna izquierda, asociado con elevación de aCL⁽¹⁶⁾. El síntoma neurológico más común asociado a aPL es la isquemia cerebral⁽¹⁰⁾. En niños con trombosis arterial se afectan con mayor frecuencia las arterias cerebrales, manifestándose como apoplejía o ataques isquémicos transitorios⁽¹⁰⁾. Se ha reportado una prevalencia de anticuerpos aPL de 57% a 70% en niños con isquemia cerebral idiopática⁽¹⁰⁾. Angelini y Cols., reportaron una serie de 13 casos pediátricos (8 con infarto cerebral, 3 con ataques sistémicos transitorios, y 2 con isquemia ocular), 76% de los cuales tenían anticuerpos aPL positivos⁽¹⁷⁾.

Se han reportado casos de pacientes pediátricos con complicaciones renales asociadas a anticuerpos aPL⁽¹⁰⁾. Las complicaciones renales causadas por una enfermedad arterial oclusiva asociada a la presencia de anticuerpos aPL incluyen trombosis de arteria renal, infarto renal y microangiopatía trombótica renal⁽¹⁰⁾. Enam y Cols., y stuni y Cols., describieron la presencia de afección renal, en el contexto de un SAF catastrófico, refiriendo la presencia de trombos en capilares glomerulares y trombosis de arteria renal bilateral asociada con hipertensión maligna⁽¹⁰⁾. Jouquan y Cols., reportaron un caso de

una paciente de 14 años con LES y AL positivo que desarrolló encefalopatía hipertensiva y en la biopsia renal se encontraron cambios isquémicos referidos como “nefroangioesclerosis”, probablemente secundaria a una trombosis microvascular (¹⁰).

Falcini y Cols., reportaron el caso clínico de 2 pacientes con SAF primario, una de las cuales presentó infarto del miocardio a la edad de 6 años, desarrollando posteriormente corea, lívedo reticularis, trombocitopenia y AL circulante, el segundo caso masculino de 7 años de edad el cual presentó un episodio de hipertensión intracraneal y trombosis venosa profunda de extremidad inferior izquierda con IgG aCL positiva (¹⁴). Se ha reportado un caso de infarto del miocardio por oclusión de arteria coronaria en un paciente con SAF primario (¹⁰). Se ha observado insuficiencia de válvula mitral o aórtica (¹⁰).

En casos raros los pacientes con anticuerpos aPL positivos desarrollan un colapso médico agudo con trombocitopenia severa, síndrome de dificultad respiratoria y falla multiorgánica, frecuentemente acompañada de hipertensión o evidencia histopatológica de oclusión vascular múltiple (grandes y pequeños vasos), cuadro que se denomina “SAF catastrófico” (¹⁰). Y aunque menos frecuente que en los adultos, el SAF catastrófico también se ha descrito en niños (⁶). Ostuni y Cols., reportaron el caso de una paciente pediátrica de 13 años de edad con trombosis de arteria renal bilateral, hipertensión maligna secundaria, oliguria, estenosis probable de arteria mesentérica superior, y accidente cerebrovascular de lóbulo temporal (¹⁰). Inam y Cols., reportaron el caso de un paciente con hipertensión severa, hepatomegalia, hematuria e insuficiencia adrenal primaria, con necrosis y hemorragia hepática, trombos de fibrina en porta y sinusoides (¹⁰). Se han descrito otros casos con eventos trombóticos múltiples y complicaciones devastadoras, tales como isquemia digital, amputación o muerte (¹⁰). Lo

que demuestra que los niños con SAF pueden tener un curso clínico tan severo como los adultos (¹⁰).

Se ha descrito hipoadrenalismo o enfermedad de Adisson en asociación con anticuerpos aPL probablemente secundaria a infarto y hemorragia adrenal, en una revisión de 20 pacientes, 3 de ellos niños sin evidencia de LES desarrollaron enfermedad de Adisson (¹⁰).

Recientemente se encontró relación de anticuerpos aPL en niños con migraña, hipertensión intracraneal benigna o alteraciones de movimiento unilaterales (¹⁰). Otros estudios clínicos sugieren que la corea, epilepsia, trombocitopenia (⁶) y anemia hemolítica podrían estar estrechamente relacionadas con SAF pediátrico (⁸). En 5 casos se ha reportado lívido reticularis, en 2 de los cuales se presentó como una característica aislada (¹⁰).

Otras condiciones clínicas como necrosis avascular de la epífisis femoral (enfermedad de Perthes), desprendimiento de retina, y síndrome de Tourette se han asociado a anticuerpos aPL (¹⁰).

Síndrome de Budd Chiari:

El SAF se considera ahora una de las causas principales de síndrome de Budd Chiari, el cual es causado por trombosis oclusiva de la vena cava inferior extensiva a las venas hepáticas, la mayoría de los casos clasificables como SAF primario (^{6,10}). Dentro de las alteraciones en estos pacientes existe dolor en cuadrante superior derecho, fiebre elevada, vómito, hepatomegalia, trombos multifocales grandes y pequeños, trombos de fibrina, múltiples infartos isquémicos hepáticos; puede existir obstrucción de vena centrolobulillar también llamada “enfermedad veno-oclusiva hepática”, que es clínicamente indistinguible del síndrome de Budd Chiari (¹⁰).

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO SECUNDARIO:

En niños con SAF secundario frecuentemente existe afección de sistema nervioso central ⁽⁸⁾. Varios autores han reportado que la prevalencia de isquemia cerebral asociada a anticuerpos aPL es particularmente alta en la población pediátrica, con rango de 16 hasta 76% ⁽⁸⁾. En un estudio realizado donde se valoraron los marcadores de trombofilia en pacientes con evento vascular cerebral, se encontró que los únicos factores de riesgo significativos fueron en factor V de Leiden y los anticuerpos aPL ⁽⁸⁾.

Lupus eritematoso sistémico:

Un alto porcentaje de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) pueden tener anticuerpos antifosfolípido ⁽⁸⁾.

En nueve series de casos reportados de niños con LES se encontró una prevalencia global de 45% para anticardiolipina y 22% para anticoagulante lúpico ⁽⁸⁾. Reaman y Cols., reportaron una prevalencia de 62% para AL, 6% para anticardiolipina en una serie de 29 pacientes pediátricos con LES, en 7 de los cuales la presencia de trombosis se asoció a aPL positivos, especialmente aCL, tal como lo mencionan otros autores ⁽¹⁸⁾, así como la presencia de anemia hemolítica ⁽¹⁹⁾.

Los niños con anticuerpos antifosfolípido y LES tienen un riesgo significativo de trombosis arterial o venosa, de los cuales el 50% ocurre en el sistema nervioso central ⁽¹¹⁾. Schmugge y Cols., asociaron la presencia de trombosis en pacientes con LES, particularmente si tenían anticoagulante lúpico positivo ⁽²⁰⁾. Yuen y Cols., reportaron el caso de una paciente de 14 años con LES con trombosis del seno venoso intracraneal, cuyas manifestaciones eran cefalea y tos ⁽²¹⁾. Se ha reportado trombosis de seno cerebral ⁽¹⁰⁾. Kant y Cols., asociaron la presencia de AL y la presencia de trombosis glomerular sin necrosis en algunos pacientes con LES ⁽¹⁰⁾. A su vez Smith y Cols.,

enfaticaron que las lesiones trombóticas previamente observadas en la nefritis lúpica podría ser secundario a una forma de complicación microvascular trombótica asociada a AL circulante ⁽¹⁰⁾.

Existe información sobre infarto del miocardio por oclusión de arteria coronaria en un paciente con SAF asociado a LES, donde la trombosis asociada a anticuerpos aPL es un mecanismo adicional a vasculitis ⁽¹⁰⁾. Ravelli encontró que los niños con anticuerpos aPL positivos y LES presentaban tos, disnea y dolor pleurítico ⁽¹⁰⁾.

La presencia de lívedo reticularis se ha referido en pacientes con SAF, aunque también es un hallazgo común en enfermedades del tejido conectivo, particularmente en LES ⁽¹⁰⁾. La corea se presenta en niños con SAF y LES, cuyo mecanismo patogénico sea probablemente la trombosis de pequeños vasos que irrigan los ganglios basales ⁽¹⁰⁾. Asherson y Cols., describieron en aserie de 50 casos de SAF catastrófico, 3 de los cuales (6%) desarrollaron el cuadro clínico antes de los 15 años de edad ⁽²²⁾. El primer caso paciente femenino de 13 años de edad, con LES, la cual desarrollo infartos cerebrales, hepáticos, mesentéricos y renales relacionados a IgG aCL elevada; en el segundo caso masculino de 14 años de edad, con lupus-like, con antecedente de infarto renal y adrenal, e en el momento del cuadro agudo infarto renal, adrenal y hepático además de coagulación intravascular diseminada (CID), asociado a trombocitopenia y AL positivo; en el tercer caso pediátrico fue una paciente de 11 años de edad, con LES, epilepsia previa, cuyas manifestaciones fueron infiltrado pulmonar, lesiones valvulares, trombosis de vena porta, isquemia digital y CID, asociado a trombocitopenia y AL positivo ⁽²²⁾.

Actualmente la evidencia disponible indica que el SAF en niños ocurre con mayor frecuencia en asociación a LES o lupus-like que en su forma primaria ⁽⁸⁾. También puede suceder que algunos niños que tienen SAFP desarrollen posteriormente LES, lo

que puede requerir de años de seguimiento sobre todo en pacientes con trombocitopenia o anemia hemolítica (⁸).

En niños con SAF es común la presencia de trombocitopenia como manifestación, la cual es generalmente leve (entre 50'000 a 150'000) y raramente tiene relevancia clínica (⁸). Pueden existir otras anomalías hematológicas como anemia hemolítica autoinmune, algunas veces asociada a trombocitopenia (Síndrome de Evans), en niños con SAF asociado a LES (⁸). También existen reportes de casos de niños con diátesis hemorrágica transitoria asociada a hipoprotrombinemia, usualmente precedida por infección viral (⁸).

Artritis reumatoide juvenil:

De acuerdo a varios estudios se refiere que la prevalencia de anticuerpos aCL en niños con artritis juvenil va desde 7.9% a 53% (¹⁰). Con una prevalencia global del 30% (⁸). En la gran mayoría de estudios en artritis reumatoide juvenil (ARJ) no se ha observado relación entre anticuerpos aCL y actividad de la enfermedad, ya que ningún paciente mostró características clínicas de SAF, y a pesar de su significativa prevalencia son muy raras las complicaciones trombóticas, lo que sugiere un probable papel patogénico y especificidad diferentes a su presencia en LES (^{8,10}). Durante un estudio de seguimiento de 28 niños con ARJ se realizó determinación de anticuerpos aCL, AL y anti- β 2GP1, donde las aCL se encontraron en 46% de los pacientes y durante el seguimiento disminuyó a 29%, y por el contrario el AL y anti- β 2GP1 nunca excedió del 11% (⁸). Lo que sugiere que en estos pacientes es frecuente encontrar aCL al inicio de la enfermedad, pero pueden no requerir la presencia de β 2-GP1 para unirse a cardiolipina, similar a los anticuerpos aPL post-infecciones (⁸).

Dermatomiositis juvenil:

Se encontraron anticuerpos aCL positivos en 3 de 14 (21%) pacientes con dermatomiositis juvenil (¹⁰).

Fiebre reumática:

Existen hallazgos controversiales, Figueroa y Cols., encontraron anticuerpos aCL positivos en 80% de 35 pacientes con fiebre reumática durante el ataque agudo contra 40% en la fase inactiva (¹⁰). Reyes y Cols., encontraron anticuerpos aCL positivos en 16% de pacientes con fiebre reumática (¹⁰). Los aCL se han asociado a carditis, no así a corea de Sydenham (¹⁰).

Diabetes mellitus insulino dependiente:

Se han reportado anticuerpos aCL en 24% de 29 niños con diabetes mellitus insulino dependiente, sin correlacionar con las características clínicas, otros autoanticuerpos o HLA (¹⁰).

Enfermedades neurológicas:

Se han reportado en una serie de niños con crisis convulsivas parciales (⁸). En una serie de 142 pacientes pediátricos con epilepsia se encontraron positivos los anticuerpos aCL en 11%, anti- β 2GP1 en 18% y anticuerpos antiprotrombina en el 20% de los pacientes (⁸).

Anticuerpos antifosfolípido asociados a procesos infecciosos:

Los anticuerpos aPL se han observado en varias infecciones virales comúnmente adquiridas en la infancia (⁸). Se han encontrado anticuerpos aCL positivas en 30% de un

grupo de niños con infecciones de vías respiratorias superiores (⁸). Los anticuerpos aPL son transitorios por lo que en estos casos deben verificarse por lo menos en 2 ocasiones, de preferencia en el momento que no exista infección reciente (⁸). En la mayoría de estos casos los anticuerpos aPL parecen no ser patogénicos, y no hay reportes de niños que hayan sufrido síntomas clínicos debido a la presencia de anticuerpos aPL post-infección (⁸).

Se ha descrito SAF asociado a varios procesos infecciosos, incluyendo varicela, hepatitis, mononucleosis infecciosa e infección por VIH (⁶). En 82% de niños con infección por VIH se detectaron IgG aCL, con valores similares en pacientes sintomáticos y asintomáticos, los autores atribuyeron su origen a la disregulación del sistema inmunológico y la activación policlonal causada por la misma infección (¹⁰).

Otras enfermedades:

Se ha observado la presencia de aPL en otras enfermedades pediátricas como síndrome urémico-hemolítico y enfermedad de Perthes (⁸). En las cuales el SAF es inusual y aún no se confirma su relevancia clínica (⁸). No se han investigado las manifestaciones cutáneas, en población pediátrica, se refiere la presencia crónica de manos frías y lívedo reticularis durante la práctica clínica (⁸). En niños con dermatitis atópica se ha encontrado IgG anti- β 2GP1 de forma frecuente (⁸).

Síndrome Down:

En una serie de casos 23% de los pacientes tuvieron aCl positivas, y de estos el 15% tenían síndrome de Down, relacionado con la presencia de decoloración digital, trombocitopenia, hepatitis autoinmune y enfermedad autoinmune no diferenciada, las madres de 2 de estos pacientes tenían el antecedente de abortos frecuentes (²³).

Recién nacido:

Se han relacionado a retardo en el crecimiento intrauterino y prematuridad (8). Existe evidencia que en mujeres embarazadas con anticuerpos aCL puede existir paso transplacentario de anticuerpos anticardiolipina y ser detectados en cordón umbilical, y en suero del recién nacido, con disminución gradual hasta desaparecer a los 6 meses (6,8,10). Pero no necesariamente se asocian a manifestaciones clínicas en el recién nacido (8). Existen estudios de recién nacidos hijos de madres con SAF que no tuvieron manifestaciones clínicas de SAF, y por otra parte se ha descrito SAF neonatal con trombosis aórtica, trombosis de vena renal, trombosis mesentérica y un caso de SAF catastrófico neonatal con múltiples trombosis (8). Hage y Cols., describieron el caso de un neonato con isquemia cerebral, hemorragia adrenal bilateral masiva y anticuerpos aCL circulantes durante el periodo neonatal y a los 7 meses de edad (10). Contractor y Cols., reportan el caso de un recién nacido que desarrolló trombosis de vena cava inferior y vena renal izquierda, con IgG aCL que desaparecieron a los 4 meses de edad (10).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

I.- Síndrome antifosfolípido primario:

Los *Internacional Concensus Statement* sobre los criterios preliminares para la clasificación del síndrome antifosfolípido son (²⁴):

Criterios clínicos:

a) Trombosis vascular:

- Uno o mas episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, dentro de cualquier órgano o tejido.

b) Complicaciones del embarazo:

- Una o mas muertes inexplicadas de fetos morfológicamente normales durante o después de la 10^a semana de gestación ó:
- Uno o mas nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales durante o antes de la 34^a semana de gestación, con preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria severa, ó:
- Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la 10^a semana de gestación.

Criterios de laboratorio:

1.- Anticuerpos anticardiolipina:

Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM presentes en niveles medios o altos en sangre en 2 o mas ocasiones con intervalo mayor de 6 semanas. Por ELISA para aCL dependiente de β 2GP1.

2.- Anticuerpos anticoagulante lúpico:

Anticuerpos anticoagulante lúpico detectados en sangre en 2 o mas ocasiones en por lo menos un intervalo de 6 semanas.

El diagnóstico definitivo de SAF requiere la presencia de por lo menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio. Sin embargo estos criterios son para población adulta y no han sido evaluados en niños, lo que provoca un fracaso en el diagnóstico en pacientes pediátricos con sospecha de SAF primario (6,8).

Actualmente algunos anticuerpos no se incluyen en los criterios de laboratorio: anticuerpos aCL isotipo IgA, anticuerpos anti-β2GP1 y anti-fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina o contra otras proteínas unidas a fosfolípidos (protrombina, anexina V, proteína C o proteína S p. ej.) (24). Durante el Taller Internacional sobre los criterios de clasificación para SAF realizado el 16 de septiembre del 2000 en Tours, Francia se consideró que las pruebas para detectar anticuerpos anti-β2GP1 son potencialmente útiles para definir el SAF; considerando finalmente que debe valorarse la determinación de estos anticuerpos anti-β2GP1 para el diagnóstico de SAF (25).

II.- Síndrome antifosfolípido en LES (26):

DEFINIDO:

Dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas:

- a) Pérdida fetal recurrente, b) Trombosis venosas, c) Trombosis arteriales, d) Ulceras en piernas, e) Livedo reticularis, f) Anemia hemolítica, g) trombocitopenia, h) Niveles elevados de anticuerpos aPL (IgG ó IgM >5DS).

PROBABLE:

- a) Dos o mas manifestaciones clínicas, b) Niveles elevados de anticuerpos aPL (IgG ó IgM >2DS).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

Las pruebas diagnósticas utilizadas para la detección de aPL incluyen pruebas de detección de anticoagulante lúpico (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina *activada*, tiempo de veneno de víbora de Russell y tiempo de coagulación de Kaolin), exámenes serológicos para sífilis (VDRL), pruebas de ELISA para fosfolípidos específicos (cardiolipina), y para proteínas unidas a fosfolípido como β 2-GP1 (^{1,6}). Dentro de los que se detectan más comúnmente son los anticuerpos anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti- β 2GP1 (²⁴).

La *división* de estos anticuerpos está basada en el método de detección (²⁴):

a) Anticoagulante lúpico:

- Prolongación de la coagulación *in Vitro* en por lo menos una prueba de coagulación.
- Falla en la corrección del tiempo de coagulación prolongado por la mezcla de plasma del paciente con plasma normal.
- Y confirmación de la presencia de anticuerpos anticoagulante lúpico por acortamiento o corrección del tiempo de coagulación prolongado después de agregar exceso de fosfolípidos o plaquetas.
- Descartar otras coagulopatías con el uso de pruebas con factor específico si la prueba confirmatoria es negativa o si se sospecha de un factor inhibidor específico.

b) Anticuerpos anticardiolipina:

- Inmunoensayos en fase sólida (usualmente ELISA) se realiza sobre placas cubiertas de cardiolipina, usualmente en la presencia de β 2-GP1 de suero bovino. Los aCL de pacientes con SAF son β 2-GP1 dependientes; los

anticuerpos de pacientes con enfermedades infecciosas son β 2-GP1 independientes.

c) Anticuerpos anti- β 2-glicoproteína-1:

- Inmunoensayos en fase sólida (usualmente ELISA) se realiza sobre placas cubiertas de β 2-GP1 humana (usualmente de poliestireno γ -irradiado). Pruebas de anticuerpos anti- β 2-GP1 detectan anticuerpos contra β 2-GP1 humana, mas que β 2-GP1 bovina (como en una prueba de anticuerpos anticardiolipina).

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO (aPL):

Los anticuerpos antifosfolípido han sido descritos como un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que tienen un amplio rango de especificidades y afinidades hacia fosfolípidos aniónicos, moléculas de fosfolípidos y proteínas unidas a fosfolípido (incluyendo β 2-GP1 y protrombina) ^(6,24,27). Es decir son heterogéneos con respecto a la especificidad de los fosfolípidos, isotipo y requerimientos de cofactor ⁽¹⁾. Debido a esta heterogeneidad existe una reactividad cruzada entre las pruebas diagnósticas, por lo que un solo examen no es suficiente para detectar cada tipo de anticuerpo antifosfolípido (aPL) ⁽¹⁾.

Ya que a pesar de la frecuente concordancia de la presencia de AL y aCL o anti- β 2-GP1, estos anticuerpos no son idénticos ⁽²⁴⁾. Algunos anticuerpos con actividad de anticoagulante lúpico reaccionan con otros fosfolípidos diferentes a cardiolipina o proteínas diferentes a β 2-GP1, mientras que algunos aCL y anti- β 2GP1 no tienen actividad anticoagulante lúpica ⁽²⁴⁾. La mayoría de los aCL dependientes de β 2-GP1 reconocen β 2GP1 unido a cardiolipina de igual manera que unido a otros fosfolípidos aniónicos ⁽²⁴⁾.

Entre las proteínas descritas que han sido relacionadas con SAF, se encuentran la β 2-GP1, la protrombina, la proteína C, la proteína S, cininógenos de alto peso molecular, la trombomodulina y la anexina V ⁽²⁷⁾.

ANTICOAGULANTE LÚPICO:

Fue descrito en 1952 al descubrir que en el plasma existen proteínas que prolongan el tiempo de coagulación dependiente de fosfolípidos ⁽²⁷⁾. Fenómeno encontrado en pacientes con LES por lo que se denominó anticoagulante lúpico (AL) ⁽²⁷⁾. Posteriormente dicha reacción se atribuyó a la fracción IgG del suero y se observó que dichas inmunoglobulinas reaccionaban con fosfolípidos aniónicos ⁽²⁷⁾. El anticoagulante lúpico es positivo con menor frecuencia en SAF, pero es la prueba mas específica debido a que la reacción de AL es mucho menos frecuente en otras entidades ⁽²⁸⁾.

ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA:

Inicialmente se encontró que el 25 a 50% de los pacientes con LES tenían pruebas de sífilis falsa positiva y los anticuerpos responsables de esto se unían a cardiolipina, un fosfolípido cargado negativamente ⁽²⁸⁾. Pero esta prueba era poco sensible y no estandarizada, por lo que en 1983 se realizó el primer radioinmunoensayo en fase sólida con cardiolipina como antígeno, y los anticuerpos detectados fueron denominados anticuerpos anticardiolipina aCL ^(28,29). Posteriormente fue convertida a ELISA, que fue más segura y fácil de realizar y con mayor sensibilidad ⁽²⁸⁾. Encontrándose resultados positivos en pacientes con enfermedades autoinmunes como LES, sífilis, SIDA e individuos saludables sin datos de SAF, pero característicamente con niveles bajos ^(28,29). Reconociéndose posteriormente que los individuos con SAF tienden a tener niveles altos de aCL y usualmente isotipo IgG ^(28,29). Por lo que se consideró necesario identificar los anticuerpos por isotipo y cuantificar los resultados utilizando una unidad

de medida confiable, para garantizar el valor diagnóstico de la prueba ⁽²⁸⁾. Durante el primer taller de estandarización de anticardiolipina en 1986, se estableció una medida válida para determinar los niveles de anticardiolipina ^(28,29).

Con el objetivo de validar cualquier técnica para diagnóstico de anticardiolipina, se realizaron calibraciones de IgG e IgM anticardiolipina que se dividieron en los laboratorios a través del mundo, para lograr la estandarización, realizándose posteriormente varios talleres de estandarización el último en 1996, pero a pesar de estos esfuerzos, aún existe un grado considerable de variación interlaboratorio ^(28,29).

Recientemente algunos laboratorios introdujeron calibradores monoclonales de anticuerpos anticardiolipina, pero los calibradores policlonales originales ofrecen la ventaja de derivarse de pacientes actuales, poseen poliespecificidad y pueden ser útiles para estandarizar pruebas de ELISA ⁽²⁹⁾.

En cuanto a los valores de referencia Harris y Pierangeli recomiendan utilizar medidas semicuantitativas, cuya definición se basa en la curva de calibración, donde “bajo” tiene un valor de 10-20 unidades GPL ó MPL, “medio” de 20-80 unidades GPL ó MPL, “alto” es >80 unidades GPL ó MPL; el corte entre positivo y negativo es 10 unidades GPL ó MPL y representa un promedio de sujetos normales +3 desviaciones estándar ⁽²⁹⁾.

La prueba actual de aCL es sensible y positiva en mas del 80 a 90% de pacientes con SAF ⁽²⁸⁾.

Muchas alteraciones presentan niveles de aCL positivos bajos, asociándose a manifestaciones clínicas de SAF cuando tienen niveles persistentes medios o altos (>20 unidades GPL ó MPL, y aún mas confiable cuando en >40 unidades GPL ó MPL) con prevalencia del isotipo IgG mas que IgM ^(28,29).

El valor de aCL isotipo IgA es incierto, se encuentran presentes en el 52-55% de los pacientes con SAF y la mayoría también son positivos a IgG ó IgM, por lo que se cree que su determinación no provee ayuda adicional para el diagnóstico de SAF (^{28,29}).

ANTICUERPOS ANTI β 2-GLICOPROTEÍNA-1:

Después del taller de estandarización en 1986, donde se observó que al agregar suero bovino a los amortiguadores usados en la prueba de aCL, se incrementaba la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de la reacción; no fue hasta 1990 que se reconoció a la β 2GP1 como el componente crítico de la reacción de aCL, demostrando que la unión de los anticuerpos anticardiolipina (aCL) a la cardiolipina depende de la existencia del cofactor β 2GP1 (^{27,30,31}). Por lo que al parecer las epítopes antigénicas para los anticuerpos anticardiolipina (aCL) existían sobre β 2GP1 (^{30,32}).

CARACTERISTICAS GENERALES DE β 2-GP1:

La β 2GP1 también es conocida como apolipoproteína H, fue descrita por primera vez en 1961. Es una Molécula catiónica capaz de unir estructuras cargadas negativamente tales como fosfolípidos aniónicos (¹⁰), heparina o DNA (³³). Se encuentra en el plasma a concentraciones de 200 μ g/ml (³⁰), asociada con diferentes fracciones lipoproteicas en el plasma (²⁷).

ESTRUCTURA DE β 2GP1:

La β 2GP1 humana es una glicoproteína plasmática con una masa molecular de 50 kD (34). Está compuesta de 326 aminoácidos y tiene 5 sitios potenciales de N-glicosilación, abundantes residuos de prolina y 11 uniones internas disulfuro (34). La secuencia de aminoácidos de β 2GP1 está altamente conservada (>80%) entre las proteínas de humano, ratón y bovinos (34). Está compuesta de 5 subunidades (33).

FUNCIONES DE β 2GP1:

Probablemente tenga un papel fisiológico importante, ya que es una proteína altamente conservada en muchas especies de mamíferos (²⁷).

Se ha propuesto que participa en la cascada de coagulación como anticoagulante natural (^{7,27,33}). Los fosfolípidos aniónicos promueven el inicio del sistema de activación por contacto de la coagulación sanguínea, proceso que es inhibido *in vitro* por concentraciones fisiológicas de β 2GP1 (²⁷), inhibe la vía intrínseca de la coagulación (⁵), y la actividad protrombinasa dependiente de fosfolípidos de las plaquetas humanas, también interfiere con la agregación plaquetaria inducida por adenosin difosfato, bloquea la activación de proteína C, e inhibe la generación de factor Xa por plaquetas activadas. Se le ha atribuido también participación en el metabolismo de las lipoproteínas, ya que cerca del 40% de la β 2GP1 plasmática se encuentra asociada a lipoproteínas ricas en triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad (³³).

SITIOS DE UNIÓN PARA ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO (aPL):

El sitio principal de unión a fosfolípidos ha sido identificado como una secuencia de aminoácidos con carga altamente positiva, Lys²⁸²-Asn-Lys-Glu-Lys-Lys²⁸⁷, en el 5° dominio de la molécula (³³). Se ha demostrado que la sustitución de un solo aminoácido Lys por Glu disminuye la unión de β 2GP1 a cardiolipina de una manera significativa, y la sustitución de los 3 aminoácidos Lys desaparece completamente la habilidad de β 2GP1 de unirse a cardiolipina (³³).

Se desconoce si los aPL reaccionan con epítopes crípticas expuestas sobre β 2GP1 después de su unión a los fosfolípidos o con epítopes expresadas en la molécula nativa cuando se encuentra disponible a una alta densidad (³³).

La β 2GP1 también es capaz de unirse a las plaquetas que sufren activación/agregación, ya que pierden su asimetría fisiológica incrementando la exposición de fosfolípidos aniónicos especialmente fosfatidilserina (PS) sobre la membrana celular externa siendo accesible a β 2GP1 (³³). La β 2GP1 también se une a células apoptóticas, probablemente debido a la redistribución de la PS de la membrana plasmática de este tipo de células (³³). Mediante estudios inmunohistoquímicos se ha demostrado que anticuerpos monoclonales anti- β 2GP1 pueden unirse a células endoteliales (vasos de vellosidades placentarias) y membranas celulares del células del trofoblasto (³³). De esta manera los complejos β 2GP1/lípidos podrían ser eliminados por las células endoteliales y la adhesión de la β 2GP1 a las membranas celulares podría ser el paso inicial de la captación de las lipoproteínas (³³).

ANTICUERPOS ANTI- β 2GP1 EN SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO:

Actualmente se considera que los anticuerpos anti- β 2GP1 están implicados en la patogénesis del SAF ⁽³⁵⁾. Cuadrado y Cols., realizaron una revisión sobre la relación entre diferentes anticuerpos con las características clínicas de 125 pacientes con SAF, 58 con SAFP y 67 con SAF asociado a LES ⁽³⁵⁾. Encontrando que los pacientes con anticuerpos anti- β 2GP1 positivos tuvieron mas riesgo de presentar eventos trombóticos recurrentes ⁽³⁵⁾.

Existe la teoría de que los anticuerpos anti- β 2GP1 encontrados en el suero de pacientes con SAF interfieren con los mecanismos homeostáticos procoagulantes-anticoagulantes, lo que resulta en una tendencia procoagulante, trombosis clínica y aterogénesis ⁽²⁷⁾.

En pacientes con SAF se han reportado niveles elevados de lipoproteína A y la β 2GP1 es un ligando para la lipoproteína A, cuya unión es vía dominios 2-4 de la β 2GP1 ⁽²⁷⁾. Se cree que esta interacción pueda estar relacionada a la tendencia protrombótica de estos pacientes ⁽²⁷⁾.

El estado protrombótico puede ser secundario a una actividad dual de los anticuerpos anti- β 2GP1: 1) bloqueo de las propiedades anticoagulantes del antígeno, 2) actividades procoagulantes propias del anticuerpo ⁽³⁾.

ESPECIFICIDAD ANTIGÉNICA DE LOS ANTICUERPOS ANTI- β 2GP1:

Los inmunoensayos anti- β 2GP1 pueden detectar ciertos anticuerpos anti- β 2GP1 que no son detectables en pruebas de aCL convencionales, pero no detectan aCL auténticos (independientes de β 2GP1) (³⁶).

Existe la descripción de manifestaciones clínicas parecidas a SAF que se presentan en ausencia de aPL en pruebas rutinarias *in vitro*, pero con presencia de anticuerpos anti- β 2GP1 (³).

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS ANTI- β 2GP1:

En el breve periodo desde su descubrimiento como cofactor para anticuerpos anticardiolipina, la β 2GP1 o apolipoproteína H se ha reconocido como un autoantígeno en ausencia de fosfolípidos aniónicos cuando son presentados apropiadamente a autoanticuerpos humanos (³⁷). Recientes estudios sugieren que esta presentación requiere el desenmascaramiento dependiente de superficie de epítomos crípticas (³⁷).

Los autoanticuerpos anti- β 2GP1 han sido detectados en varios tipos de inmunoensayos incluyendo ELISA, pruebas de 'dot blot', e *immunoblotting* y electroforesis en gel de poliacrilamida gel (PAGE) (³⁶). Estos ensayos tienen en común el uso del antígeno en fase sólida, la cual permite la unión multivalente del anticuerpo y la detección de anticuerpos de baja afinidad (³⁶).

Debido a la disponibilidad de antígenos altamente purificados, las pruebas de ELISA y 'dot blot' generalmente son preferidas sobre PAGE/*immunoblotting* (³⁶). De tal manera que casi todos los estudios clínicos a la fecha han utilizado ELISA (³⁶).

Por lo que se han desarrollado pruebas de ELISA utilizando placas cubiertas de β 2GP1, en ausencia de fosfolípidos, la mayoría realizadas sobre placas de poliestireno, pero se observó que los anticuerpos anti- β 2GP1 purificados de suero de pacientes con SAF tienen baja afinidad para la forma nativa de β 2GP1 (³¹). Ya que la unión de los anticuerpos al antígeno en fase líquida es débil y no detectable (¹⁰).

Por el contrario los anticuerpos anti- β 2GP1 de pacientes con SAF se caracterizan por su preferencia para unirse a antígenos que están inmovilizados sobre membranas de fosfolípidos aniónicos o ciertas superficies sintéticas (tales como placas de poliestireno tratadas con altos niveles de radiación γ), lo cual produce oxidación de la superficie de poliestireno y aumenta la capacidad del plástico para unir ciertas proteínas (¹⁰). Lo cual puede ser debido a la característica de que estos anticuerpos son intrínsecamente de baja

afinidad y se unen a las proteínas solamente cuando la densidad del antígeno inmovilizado es suficiente para permitir la unión multivalente o que los anticuerpos reconozcan epítopes conformacionales formados cuando la proteína se une a la superficie aniónica (^{3,10,36}), debido a que la adsorción de la β 2GP1 sobre el poliestireno γ -radiado revela epítopes de la β 2GP1 reconocidas por los autoanticuerpos de los pacientes (^{3,36}).

Por el contrario muchos anticuerpos son indetectables en pruebas usando placas de poliestireno no tratadas (³⁶). De tal manera que al irradiar las placas de ELISA, la β 2GP1 se une y llega entonces a estar disponible para reaccionar con el anticuerpo a pesar, o aun mejor en ausencia del fosfolípido (⁵).

Nuevos estudios han demostrado que la β 2GP1, particularmente cuando se coloca sobre placas para ELISA de poliestireno de alta afinidad u oxidadas, es un antígeno relativamente específico para autoanticuerpos en pacientes con SAF (²⁸).

PRUEBA DE ELISA PARA ANTICUERPOS ANTI- β 2GP1 Y ANTI-CARDIOLIPINA: SIMILITUDES Y DIFERENCIAS:

Los resultados de aCL y anti- β 2GP1 usualmente presentan un alto grado de correlación cuando se aplican a la misma población de pacientes ⁽³¹⁾. Sin embargo existen algunas diferencias dependientes de la realización de las pruebas ⁽³¹⁾. El antígeno aislado utilizado para la prueba anti- β 2GP1 es β 2GP1 humano ⁽³¹⁾. Por otro lado, en la prueba de ELISA para aCL, las placas tienen un complejo hecho de cardiolipina y β 2GP1 bovina ⁽³¹⁾. Así que la subclase de suero positivo solamente en la prueba anti- β 2GP1 posiblemente contiene anticuerpos dirigidos a la β 2GP1 humana pero no bovina, o alternativamente a epítopes de la molécula β 2GP1 que no están disponibles cuando se une a fosfolípidos ⁽³¹⁾. Por otro lado la reacción sólo a la prueba de ELISA para aCL podría contener anticuerpos específicos contra cardiolipina, y no para β 2GP1 humana o bovina ⁽³¹⁾.

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI- β 2GP1:

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípido puede ser bifásica con respecto a la edad, con un pico inicial que ocurre antes de la adolescencia, y otro en la edad adulta, especialmente en ancianos con enfermedades crónicas (^{24,38}).

Los anticuerpos antifosfolípido pueden encontrarse en niños sin una enfermedad aparente, usualmente en títulos bajos y podría ser el resultado de infecciones previas y/o administración de vacunas, eventos que son comunes en la población pediátrica (⁸).

Al determinarse anticuerpos antifosfolípido en un grupo de 61 niños aparentemente saludables se encontró que el 7% tuvieron anticuerpos anti- β 2GP1 positivos (⁸). Con valores significativamente mas altos en preescolares que en adolescentes y donadores de sangre (⁸).

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD:

Estudios de varios laboratorios sugieren que la sensibilidad de la prueba de anticuerpos anti- β 2GP1 para SAF varía de 40 a 90% (²⁸). En otro estudio de 54 muestras de pacientes con SAF la sensibilidad de anti- β 2GP1 fue de 74% (²⁸). La especificidad varía entre los grupos de investigadores y publicaciones, que depende de la selección del paciente y la técnica utilizada (²⁸).

En general los anticuerpos anticoagulante lúpico son mas específicos para el SAF, mientras que los anticuerpos anticardiolipina son mas sensibles (²⁴). Estudios de varios laboratorios sugieren que la sensibilidad de los anticuerpos anti- β 2GP1 para SAF varía de 40 a 90%, pero se considera en general mas específico que la prueba de ELISA para aCL (⁷).

Detková y Cols., midieron los niveles séricos de anticuerpos anti- β 2GP1 isotipos IgG e IgM en 42 pacientes con SAF y 32 pacientes con LES sin SAF, con el objetivo de determinar si contribuyen a la mejor caracterización de la situación clínica de los pacientes con SAF (⁷). Correlacionando la presencia de anticuerpos anti- β 2GP1, con las manifestaciones clínicas de SAF y comparados con la presencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL) y actividad del anticoagulante lúpico (AL) (⁷). Encontraron una correlación positiva entre los niveles de aCL y anti- β 2GP1 para ambos isotipos IgG e IgM ($P=0.0001$), ambos anticuerpos presentaron títulos significativamente altos en pacientes con anticoagulante lúpico (AL) positivo ($P<0.05$) (⁷). La especificidad para SAF fue de 91% para anticuerpos anti- β 2GP1 isotipo IgG vs 75% para anticuerpos anticardiolipina (aCL) isotipo IgG, y 87% para anticuerpos anti- β 2GP1 isotipo IgM vs 81% para anticuerpos aCL isotipo IgM (⁷). El 68% de los pacientes con trombosis tuvieron pruebas positivas para los 3 marcadores (aCL, AL, anti- β 2GP1) (⁷). La presencia simultánea de AL circulante y títulos altos de aCL y anti- β 2GP1 se relacionó

a una subclase de SAF primario caracterizado por un curso clínico más severo de la enfermedad (⁷).

Aunque la prueba de ELISA para aCL es una prueba sensible, tienen la desventaja de que puede ser positiva en múltiples alteraciones infecciosas (sífilis, SIDA, hepatitis C, etc.), y puede ser inducida por medicamentos (²⁸). Por lo que se ha propuesto que se realicen otras pruebas más específicas (como anti- β 2GP1) en pacientes con sospecha de SAF (²⁸).

De tal manera que en pacientes con prueba de aCL positiva pero anti- β 2GP1 negativa frecuentemente se debe a enfermedades infecciosas (³¹). Y por el contrario los anticuerpos anti- β 2GP1 son usualmente ausentes en suero de pacientes con enfermedad infecciosa, aunque se han observado con títulos bajos en pacientes con lepra y sífilis (³¹). Por otro lado el anticoagulante lúpico (AL) con menor frecuencia es positivo en pacientes con SAF, pero se considera la prueba más específica, ya que es raro que se encuentre en otras alteraciones (⁷). Sólo cerca del 10-20% de pacientes con SAF tienen AL positivo (⁷).

NIVELES DE CORTE DE ANTICUERPOS ANTI- β 2GP1 POR ELISA:

Se refiere que utilizando niveles de corte de 10 unidades GPL la sensibilidad de los anticuerpos anti- β 2GP1 detectados por ELISA es de 57% y la especificidad de 82%, con un valor predictivo positivo de 35% (³⁹). Incrementando el nivel de corte a 20 unidades GPL se obtiene una especificidad del 94% con sensibilidad de 22% (³⁹).

RELEVANCIA CLINICA:

Desde fines de 1970 se hizo aparente que la presencia de anticuerpos antifosfolípido se asocia con manifestaciones tromboembólicas, tales como infartos cerebrales y miocárdicos, tromboembolia pulmonar, trombosis de venas profundas, pérdida fetal intrauterina y trombocitopenia (³⁴).

Los estudios clínicos publicados a la fecha sugieren que la positividad de ELISA anti- β 2GP1 está mas estrechamente asociado con historia de características clínicas de SAF que la positividad de pruebas convencionales para aCL (^{3,5,28,30,32,36}). Lo que parece ser debido a la baja frecuencia de pruebas positivas anti- β 2GP1 en individuos sin manifestaciones clínicas de SAF (³⁶).

En algunos casos, la positividad de anti- β 2GP1 ha sido observada en pacientes con características de SAF, en quienes su suero es negativo a pruebas aCL (³²). Cabral y Cols., describieron en 5 pacientes una variante primaria de síndrome antifosfolípido/cofactor donde no existen anticuerpos aPL séricos detectables mediante pruebas estándar, pero con anticuerpos anti- β 2GP1 “nativa” positivos, relacionados a episodios recurrentes de trombosis venosa y arterial; 3 de ellos con trombocitopenia, uno con lívedo reticularis y 2 con enfermedad valvular cardiaca, los cuales tuvieron IgG sérica contra β 2GP1 humana o bovina tanto en placas radiadas, con niveles mas elevados que los controles normales (³).

En pacientes con LES se ha observado relación entre la presencia de IgG anti- β 2GP1 y trombosis (^{3,5}). Virad y Cols., al estudiar un grupo de pacientes lúricos reportan 2 casos con antecedente de trombosis asociada a anticuerpos anti- β 2GP1, pero con prueba aCL negativa; y 18 pacientes con aCL positivo y anti- β 2GP1 negativos, de los cuales sólo uno tuvo historia de trombosis en asociación con síndrome nefrótico (³⁶). McNally y Cols., estudiaron el plasma de 44 pacientes con LES, 15 de ellos con características

clínicas de SAF; asociando la actividad anticoagulante lúpica y positividad de anti- β 2GP1 con la presencia de trombosis y/o pérdida fetal; además de referir la presencia de aCL positivo en pacientes con sífilis, tuberculosis e infección por klebsiella en 64%, 6% y 5% respectivamente, mientras que ninguno de estos sueros fue positivo para anticuerpos anti- β 2GP1 por el método de ELISA (³⁶). Baliestrieri examinó el suero de 121 pacientes con LES o SAFP, y encontraron que la reactividad en la prueba de ELISA para anti- β 2GP1 se asoció mas estrechamente con trombosis que la prueba estándar de aCL (³⁶). Hallazgos similares han sido encontrados en los grupos estudiados por Cabiedes y Martinuzzo (³⁶).

Los pacientes con SAF primario casi constantemente tienen anticuerpos anti- β 2GP1 y parece ser que todos tienen estos anticuerpos si se determinan secuencialmente (⁵).

ANTICUERPOS ANTI- β 2GP1 COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO PARA SAF:

Las pruebas de ELISA para detección de anticuerpos anti- β 2GP1 aumentan la especificidad diagnóstica, y son necesarias ya que también son identificadas en un pequeño número de pacientes con manifestaciones clínicas de SAF pero con pruebas aCL convencionales negativas (³⁶).

Hoy en día se piensa que la β 2GP1 es el blanco verdadero de la mayoría de los anticuerpos encontrados en SAF, por lo que se ha sugerido por varios autores que la determinación de aCL debería ser remplazada por la detección de anticuerpos anti- β 2GP1 (³²). Lo importante de esto es decidir si los anticuerpos dirigidos contra cofactores deberían ser incluidos entre los criterios diagnósticos para SAF, junto con detección de anticuerpos anticardiolipina, y/o anticoagulante lúpico, para asegurar un diagnóstico mas definitivo (³²). Inclusive se ha sugerido incluir como criterios mayores, la presencia positiva persistente del anticoagulante lúpico, niveles elevados de aCL isotipo IgG y anticuerpos anti- β 2GP1 positivos (³²).

BIBLIOGRAFIA:

1. Von Scheven E. Athreya BH. Rose CD., y Cols. Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *The Journal of Pediatrics* 1996; 129(3):339-345.
2. Cuadrado MJ. Hughes GRV. Hughes (antiphospholipid syndrome): Clinical features. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2001; 27(3):507-522.
3. Cabral AR. Amigo MC. Cabiedes J. Alarcon-Segovia D. The antiphospholipid/cofactor syndromes: A primary variant with antibodies to β 2-glycoprotein-1 but no antibodies detectable in standard antiphospholipid assays. *Am J Med* 1996; 101:472-481.
4. Hughes GRV. Hughes's syndrome: The antiphospholipid syndrome. A historical review. *Lupus* 1998; 7(Suppl 2):S1-S4.
5. Alarcon-Segovia D. Cabral AR. The antiphospholipid/cofactor syndromes. *J Rheumatol* 1996; 23:1319-1322.
6. Lee T. Von Scheven E. Sandborg D. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Current Opinion in Rheumatology* 2001; 13:415-421.
7. Harris EN. Pierangeli SS. Gharavi AE. Diagnosis of the antiphospholipid syndrome: A proposal for use of laboratory test. *Lupus* 1998; 7(Suppl 2):S144-S148.
8. Avcin T. Cimaz R. Meroni PL. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric populations. *Lupus* 2002; 11:4-10.
9. Ravelli y Cols., Editorial. The antiphospholipid syndrome in childhood. *The Journal of Rheumatology* 1996; 23(7):1121-1222.
10. Ravelli A. Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:657-676.
11. De Veber G. Monagle P. Chan A. MacGregor D. Curtis R. y Cols. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998; 55:1539-1543.
12. Nuss R. Hays T. Manco Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatrics* 1995; 96:291-294.
13. Nuss R. Hays T. Chudgar U. y Cols. Antiphospholipid antibodies and coagulation regulatory protein abnormalities in children with pulmonary emboli. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1997; 19:202-207.
14. Falcini F. Taccetti G. Trapani S., y Cols. Primary antiphospholipid syndrome : a report of two pediatric cases. *J Rheumatol* 1991; 18:1085-1087.
15. Boundel M. Hepner M. Sciuccati G., y Cols. Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2000; 22:66-72.
16. Evans RE. Dillon MJ. Alfaham M. Antiphospholipid syndrome presenting as episodic limb ischaemia. *Arch Dis Child* 1996; 75:342-343.
17. Angelini L. Ravelli A. Caporali R., y Cols. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994; 94:500-503.
18. Molta C. Meyer O. Dousquet C., y Cols. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: Antiphospholipid antibodies in 37 patients and their first-degree relatives. *Pediatrics* 1993; 92:849-853.
19. Seaman DE. Londino AV. Kwok CK., y Cols. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1995; 96:1040-1045.

20. Schmutz M. Revel-Vilk S. Hiraki L., y Cols. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2003; 143:666-669.
21. Yuen SF. Lau KF. Steinberg AW., y Cols. Intracranial venous thrombosis and pulmonary embolism with antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Journal of Pediatrics and Child Health* 2001; 37:405-408.
22. Asherson RA. Cervera R. Piette JC., y Cols. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 1998; 77:195-207.
23. Requena-Silla Y. Rosenfield Cg. Miller LC. Antiphospholipid antibodies and Down Syndrome: A case series. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24:575-578.
24. Levine JS. Branch W. Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346(10):752-763.
25. Wilson WA. Gharavi AE. Piette JC. International classification for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium. *Lupus* 2001;10:457-460.
26. Alarcon-Segovia D. Pérez VM. Villa AR., y Cols. Preliminary criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1992; 21:275-286.
27. Roman L. Berron P. Plaza G. Estandarización de un método inmunoenzimático (ELISA), para valorar la presencia de anticuerpos polivalentes (IgG, IgM e IgA) contra la beta-2-glicoproteína-1 en una población pediátrica. Tesis 2000. Instituto Nacional de Pediatría.
28. Pierangeli SS. Gharavi AE. Harris EN. Testing for antiphospholipid antibodies: Problems and Solutions. *Clin Obstet and Gynecol* 2001; 44(1):48-57.
29. Harris EN. Pierangeli SS. Revisiting the anticardiolipin test and its standardization. *Lupus* 2002;11:269-275.
30. Tsutsumi A. Ichikawa K. Matsuura E., y Cols. Anti- β 2-glycoprotein 1 antibodies. *Lupus* 1998; 7(Suppl 2):S98-S102.
31. Tincani A. Spatola L. Cinquini M., y Cols. Anti- β 2-glycoprotein-1 antibodies: clinical significance. *Lupus* 1998; 7(Suppl 2):S107-S109.
32. Piette JC. Towards improved criteria for the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998; 7(Suppl 2):S149-S157.
33. Meroni PL. Papa ND. Raschi E., y Cols. β 2-Glycoprotein-1 as a "Cofactor" for antiphospholipid reactivity with endothelial cells. *Lupus* 1998; 7:Suppl 2:S44-S47.
34. Koike T. Matsuura E. Anticardiolipin antibodies and β 2-glycoprotein-1. *Lupus* 1996; 5:156-157.
35. Cuadrado Mj. Tinahones F. Camps MT., y Cols. Antiphospholipid, anti-beta2-glycoprotein-1 and anti-oxidized-low-density-lipoprotein antibodies in antiphospholipid syndrome. *QJM* 1998; 91:619-626.
36. Roubey RAS. Antigenic specificities of antiphospholipid autoantibodies in implications for clinical laboratory testing and diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996; 5:425-430.
37. Erickson EN. Nejmey SS. Keil LB., y Cols. *Clinical Chemistry* 1996; 42:1116-1117.
38. Branch DW. Levine JS. Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347(2):145-146.
39. Roubey RAS. Maldonado MA. Stephanie N Bird. Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to β 2-glycoprotein-1 and a conventional anticardiolipin immunoassay. *Arthritis*: 1606-1607.