



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**CONTROVERSIAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME
DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN OBSTETRICIA.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

DRA. CLAUDIA RODRÍGUEZ JAIMES

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Profesora titular del Curso de Especialización
en Medicina Materno Fetal

DRA. DULCE MARÍA CAMARENA CABRERA

Médico Adscrito Departamento de Medicina Materno Fetal
Directora de Tesis

DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA

Médico Adscrito Departamento de Medicina Materno Fetal
Director de Tesis



MEXICO D.F. 2014



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.

CONTROVERSIAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN OBSTETRICIA

DR. RODRIGO AYALA YAÑEZ

Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Profesora titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DRA. DULCE MARÍA CAMARENA CABRERA

Directora de Tesis
Médico Adscrito Departamento de Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA

Director de Tesis
Médico Adscrito Departamento de Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DEDICATORIA

*A cada una de las pacientes, por permitirme aprender de ellas
y de lo más valioso que tienen, sus hijos...*

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos, por su apoyo incondicional en cada uno de mis proyectos, por los sabios consejos, pero sobre todo por su amor siempre necesario para continuar.

A Rolando, por estar siempre a mi lado y vivir junto conmigo esta etapa de mi formación, brindándome siempre lo mejor de el y con el mayor cariño que se puede tener.

A mis grandes maestros y directores de tesis, sin su apoyo, orientación y dedicación no hubiera sido posible mi formación. Gracias por sus enseñanzas, conocimientos y paciencia.

A mis amigos de generación, a quienes admiro como médicos pero aun más como seres humanos. Gracias por su amistad.

Con el más profundo respeto, admiración y cariño quiero agradecer a la Dra. Sandra Acevedo Gallegos por transmitirme el verdadero sentido y vocación de la medicina fetal, siempre buscando lo mejor para las pacientes con el mayor humanismo.

CONTROVERSIAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN OBSTETRICIA.

CONTENIDO

Introducción.....	6
Abstract	8
Justificación	10
Objetivos	12
Metodología.....	13
Desarrollo del tema	14
Conclusiones	26
Recomendaciones para la investigación	29
Bibliografía	30

CONTROVERSIAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN OBSTETRICIA.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF) es una enfermedad no inflamatoria autoinmune caracterizada por la asociación de fenómenos clínicos como pueden ser eventos trombóticos recurrentes y/o complicaciones obstétricas, en asociación con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) circulantes (anticuerpos anticardiolipina, anti- β_2 glicoproteína I, o anticuagulante lúpico).¹⁻⁴

Este es un síndrome estrechamente ligado a la Obstetricia ya que como el resto de las enfermedades autoinmunes afecta predominantemente a las mujeres (70%), de las cuales la mayoría se encuentran en etapa reproductiva.^{1,2} Aunado a esto es ampliamente reconocido que el SAAF es un factor de riesgo para desenlaces perinatales adversos incluyendo el aborto recurrente (5-20% de las mujeres con pérdida gestacional recurrente tienen resultados positivos para aFL), restricción del crecimiento intrauterino (15-30%), preeclampsia (50%), que generalmente es lejos del término y de comportamiento severo, desprendimiento de placenta, muerte fetal y parto pretérmino, siendo la pérdida temprana del embarazo la complicación que se presenta con mayor frecuencia.²⁻⁴

Los mecanismos fisiopatológicos de la asociación entre las complicaciones obstétricas y el SAAF aun no han sido dilucidados por completo, muchos estudios postulan que la causa de estas complicaciones son los extensos infartos y microtrombos que se han encontrado en las placentas de las mujeres con SAAF,^{5,6} sin embargo, estos hallazgos también se han reportado en el 50% de las placentas de mujeres sanas,⁷ por lo que esto no puede ser atribuido completamente como causa de las complicaciones obstétricas asociadas al SAAF.

Otros autores sugieren que estas complicaciones son debidas directamente a los aFL, que tienen un efecto perjudicial sobre el trofoblasto, inhibiendo su proliferación y generando insuficiencia placentaria, proponiendo la presencia de anticuerpos anti-trofoblasto aun no identificados y causantes de la vasculopatía decidual encontrada en las pacientes con SAAF,^{7,8} esta es una teoría que no ha sido completamente demostrada, sin embargo, esto nos hace pensar si los anticuerpos planteados como parte de los criterios de laboratorio son suficientes para establecer el diagnóstico de SAAF.

CONTROVERSIES IN THE DIAGNOSIS OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME IN OBSTETRICS

ABSTRACT

Antiphospholipid Syndrome (APS) is a non-inflammatory autoimmune disease characterized by the association of clinical phenomena such as recurrent thrombotic events and / or obstetric complications in association with the presence of antiphospholipid antibodies (aPL) circulating (anticardiolipin antibodies, anti β 2-glycoprotein I, or lupus anticoagulant).¹⁻⁴

This syndrome is closely related to the Obstetrics because like all other autoimmune disease predominantly affects women (70%), of which the majority are of reproductive age. 1.2 In addition to this is widely recognized that APS is a risk factor for adverse perinatal outcomes including recurrent abortion (5-20% of women with recurrent pregnancy loss test positive for aPL), intrauterine growth restriction (15 -30%), preeclampsia (50%), which is generally remote from term and severe behavior, placental abruption, fetal death and preterm birth, being the early loss of pregnancy the most frequently complication.²⁻⁴

The APS diagnosis has been discussed in Obstetric clinical practice because many patients may exhibit adverse pregnancy outcomes associated APS, but laboratory testing results are negative for antibodies proposed for the diagnosis, so therefore not possible to establish the diagnosis of APS and implement measures to improve these obstetric complications.

The diagnosis of seronegative antiphospholipid syndrome (SN-APS) has been suggested for patients with clinical manifestations indicative of APS but with persistently negative results in the commonly used assays to detect anti-cardiolipin antibodies, anti- β 2 Glycoprotein I antibodies and lupus anticoagulant. To date the best management of these patients is still unclear.

New emerging aPL assays could improve our ability in diagnosing APS. However, the availability of aPL assays in routine laboratory practice is limited. On the other hand transient or false negative aPL assay and other genetic or acquired pro-thrombotic conditions can further complicate this issue.

The aim of this paper is to show that there are controversies surrounding the diagnosis of APS and its relation to certain adverse perinatal outcomes

En 1952, cuando Conley y Hartman plantearon las bases para proponer el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos no se ha establecido completamente la fisiopatología de este síndrome y en la actualidad existen numerosos cuestionamientos acerca de si los criterios diagnósticos con los que contamos son suficientes para establecer el diagnóstico de SAAF.

Esta ha sido una de las interrogante que ha permanecido durante mucho tiempo, y fue uno los motivos por los que un grupo multidisciplinario y de expertos se reunió en 1999 para llevar a cabo el Simposio Internacional sobre SAAF en Sapporo Japón,⁹ donde se describieron por primera vez los criterios diagnósticos los cuales se propusieron y desarrollaron principalmente con fines de investigación para garantizar la caracterización uniforme de los pacientes, así como la normalización de las pruebas de laboratorio. Sin embargo, estos criterios al poco tiempo de ser propuestos empezaron a ser utilizados en la práctica clínica para establecer el diagnóstico del SAAF e iniciar tratamiento.

Conforme se fueron publicando los resultados de diversos estudios relacionados con el mecanismo fisiopatológico del SAAF, el grupo de trabajo y consejo de expertos sobre el tema, se reunió nuevamente en el 2006 en Sydney Australia,¹⁰ para revisar y actualizar los criterios diagnósticos que aún permanecen vigentes, agregando como criterio diagnóstico de laboratorio el Anticuerpo β_2 -glicoproteína-I isotopos IgG y/o IgM,

además de incrementar el intervalo de medición de anticuerpos de 6 a 12 semanas entre una medición y otra.

Esta última modificación realizada en Sydney ha sido criticada y el debate sobre las implicaciones clínicas de los diferentes anticuerpos antifosfolípidos aun está abierto ya que se han propuesto algunos otros parámetros de laboratorio que pueden estar asociados al SAAF, pero no se incluyen dentro de los criterios diagnósticos.

Ha sido objeto de debate el diagnóstico del SAAF, ya que en la práctica clínica de Obstetricia hay pacientes que presentan desenlaces perinatales adversos asociados al SAAF, pero al realizar las pruebas de laboratorio los resultados son negativos a los anticuerpos propuestos para el diagnóstico, por lo tanto no es posible establecer el diagnóstico de SAAF e implementar medidas terapéuticas para mejorar estas complicaciones obstétricas, por lo que surgen las siguientes preguntas: ¿realmente estas mujeres no tienen SAAF? o sí tienen SAAF pero tal vez poseen anticuerpos aun no establecidos como parte del diagnóstico y que pudieran ser los causantes de las complicaciones obstétricas observadas en estas pacientes, entonces ¿los criterios diagnósticos que tenemos en la actualidad son suficientes y correctos para establecer el diagnóstico de SAAF en la pacientes que cumplen con los criterios clínicos pero no con los criterios de laboratorio?, ¿es posible establecer el diagnóstico de SAAF seronegativo en este tipo de pacientes?, estas son las controversias que se pretenden esclarecer con la realización de este trabajo en función de mejorar los resultados perinatales adversos y consecuencias clínicas asociadas en este grupo de pacientes.

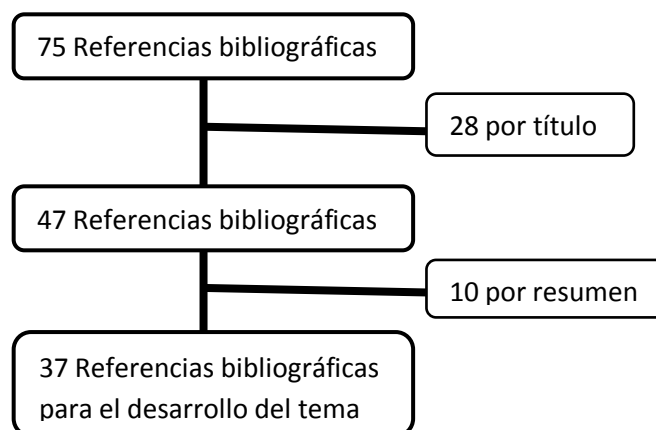
OBJETIVOS

- Evaluar las controversias que existen en torno al diagnóstico del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos en Obstetricia y su asociación con resultados perinatales adversos.
- Describir el diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos Seronegativo en pacientes con antecedentes de desenlaces perinatales adversos asociados a insuficiencia placentaria y ausencia de anticuerpos antifosfolípidos.

METODOLOGIA DE REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se revisaron las principales bases de datos electrónicas, PUBMED (MEDLINE), EMBASE (Elsiever), COCHRANE, EBSCO (Dynamed) y OVID, además de hacerse una búsqueda intencionada en 10 revistas especializadas en hematología, obstetricia, reumatología e infertilidad. Los idiomas utilizados fueron inglés y español, no hubo limitaciones en cuanto al tipo de estudio ni año de publicación; Los estudio se buscaron utilizando una serie de combinaciones de los siguientes términos: “seronegative antiphospholipid syndrome”, “antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies”, “seronegative APS”, “new antibodies of antiphospholipid síndrome”, “pregnancy”, “preeclampsia”, “intrauterine growth restriction”, “recurrent fetal loss”, todos ellos unidos mediante el operador boleano “AND” y “OR”

Se encontraron un total de 75 referencias bibliográficas en las diferentes bases de datos, descartandose por título 28 y por resumen 10, se utilizaron 37 referencias para la elaboración del escrito.



El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos tiene aproximadamente 20 años de haberse definido, como un desorden autoinmune caracterizado por tromboembolismo arterial o venoso y/o ciertas complicaciones obstétricas en asociación con anticuerpos antifosfolípidos (aFL).¹⁻⁵

Los aFL representan una familia heterogénea de anticuerpos que reaccionan con las proteínas plasmáticas de unión a fosfolípidos (principalmente β 2-GPI, protrombina, proteína C, proteína S, anexina V, anexina II, lipoproteína de baja densidad oxidadas), complejos de fosfolípido-proteína y fosfolípidos aniónicos.^{11,12} Los criterios de laboratorio para realizar el diagnóstico del SAAF incluyen las determinaciones de los anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG e IgM, anti β 2-Glicoproteína I (a β 2-GPI) IgG e IgM detectado por ELISA, y anticoagulante lúpico (AL) detectado por análisis de coagulación según los lineamientos de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Para poder establecer el diagnóstico de SAAF se requiere la combinación de al menos un criterio clínico y uno de los criterios de laboratorio, además que las pruebas de laboratorio deben persistir positivas en un lapso de por lo menos 12 semanas y ser positivas en 2 o más ocasiones.¹⁻⁶

Estos criterios diagnósticos son controversiales, ya que están basados en consensos de expertos y no en evidencia sólida, además que inicialmente se propusieron con

finés de investigación, nunca para ser utilizados en la clínica de manera rutinaria y mucho menos para que en base a ellos se decidiera el manejo médico de estos pacientes.

La controversia se centra principalmente en los criterios diagnósticos de laboratorio, debido a que son los más difíciles de sustentar con evidencia sólida y consistente. Uno de los puntos más controvertidos es el hecho de que todas las pacientes con SAAF deben tener aFL positivos, ya que se ha demostrado que estos anticuerpos son muy lábiles e inespecíficos, la prevalencia de los inmunoensayos positivos para estos anticuerpos en pacientes sanas es del 3 al 20% debido principalmente a que estos anticuerpos se elevan en respuesta a procesos infecciosos con una alta prevalencia, como infección por sífilis, VIH, Hepatitis C, Citomegalovirus y Epstein Barr los cuales no necesariamente están asociados a eventos trombóticos, así mismo se pueden encontrar elevados en otro tipo de patologías como la enfermedad de Lyme, y en casos de estado de choque de cualquier tipo.¹³

Otro de los puntos controversiales asociados a los criterios de laboratorio es que no se tienen bien establecidos los puntos de corte para determinar la positividad de los aFL, algunos autores sugieren que deben estar 2 desviaciones estándar por arriba del rango de referencia y otros que deben ser considerados positivos cuando se encuentran por arriba de la percentila 99,¹³ sin embargo, en la actualidad se consideran positivos cuando el laboratorio así lo determina, muchas veces no sabiendo en que se basan para decidir la positividad de la prueba.

En la actualidad y en la práctica obstétrica diaria el diagnóstico de SAAF incluye niveles elevados de aFL, especialmente del isotopo IgG, el cual está asociado con un riesgo incrementado de trombosis y pérdida fetal, sin embargo, existe discrepancia entre los niveles del anticuerpos y la severidad de la expresión clínica de la enfermedad.¹⁴ Frecuentemente encontramos en la práctica clínica, mujeres con manifestaciones clínicas características del SAAF y con pruebas de aFL que incluyen aCL, a β 2-GPI, y AL persistentemente negativas, es aquí donde surge el punto de mayor controversia que ha llevado a la propuesta de la existencia de un Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos Seronegativos (SAAF-SN).¹⁴

El término de SAAF-SN fue introducido por primera vez en el 2003 por Hughes y Khamashta,¹⁵ quienes describieron a pacientes con manifestaciones clínicas altamente sugestivas de SAAF que desarrollaron un rápido daño multiorganico, progresivo y acelerado clásico de los pacientes con SAAF catastrófico, pero que persistentemente resultaban con pruebas de aFL negativas, lo que abrió el debate hacia el diagnóstico de este tipo de pacientes como un SAAF-SN.

Una de las explicaciones que se ha dado para justificar por que estos pacientes no cuentan con aFL positivos y que no apoya precisamente la existencia de un SAAF seronegativo, es el hecho de que la mayoría de los laboratorios únicamente realizan de manera rutinaria la determinación de isotopo IgG e IgM del aCL y el AL, y muy pocos laboratorios determinan el a β 2-GPI (IgG e IgM) por lo que no se realiza el estudio completo de las pacientes y por lo tanto no es posible descartar SAAF.¹⁴ Siendo también este uno de los puntos de controversia en el diagnóstico del SAAF, ya

que en un inicio se planteó que al agregar el anticuerpo β_2 -GPI como parte de los criterios diagnósticos se lograría identificar a un mayor número de pacientes con SAAF, pero esto no ha resultado del todo cierto ya que según lo publicado en algunos estudios el número de casos seropositivos al $\alpha\beta_2$ -GPI ha sido pequeño. En una corte de paciente con SAAF, los casos con aCL negativo pero con $\alpha\beta_2$ -GPI positivo fueron excepcionalmente raros,¹⁶ aunque en obstetricia esto no justifica que no se realice la identificación de $\alpha\beta_2$ -GPI como parte del estudio de una paciente en la que se sospecha SAAF.

Por otro lado, se han propuesto diferentes argumentos que apoyan la posibilidad de la existencia del SAAF-SN o que por lo menos amplían la posibilidad de agregar otros criterios diagnósticos de laboratorio a los ya conocidos para confirmar una sospecha de SAAF, mismos que pueden ser trasladados al campo de la Obstetricia y de esta manera explicar las interrogantes que nos planteamos al inicio del trabajo.

Esta reconocido universalmente que la determinación rutinaria de aCL , AL y $\alpha\beta_2$ -GPI puede pasar por alto algunos casos de SAAF, ya que los anticuerpos que podrían estar presentes en un paciente con sospecha de SAAF pueden estar dirigidos contra otros fosfolípidos, tales como el ácido lisofosfatídico y fosfatidil-etanolamina, o contra ciertas proteínas como la Vimetina o componentes de la proteína C o vía de la anexina V, se piensa que la investigación clínica de otro tipo de anticuerpos antifosfolípidos podría mejorar la capacidad para diagnosticar SAAF. No obstante, la disponibilidad de las pruebas de laboratorio para este tipo de anticuerpos en la práctica diaria es limitada ya

que la determinación de muchos de estos nuevos anticuerpos se realizan sólo en laboratorios de investigación.

Los anticuerpos que se han relacionado más estrechamente con el SAAF y que no forman parte de los criterios diagnósticos son:

- **VIMETINA**

Recientemente, con el objetivo de identificar nuevos y potenciales marcadores diagnósticos en los llamados pacientes con SAAF-SN se han buscado además de nuevos anticuerpos antifosfolípidos, proteínas de membrana celular y gracias a esto se ha identificado una proteína parte del citoesqueleto de la célula llamada Vimetina, la cual se ha establecido como un fuerte autoantígeno inmunoreactivo.¹⁷ Los anticuerpos antivimetina son capaces de activar plaquetas y leucocitos incrementando la formación de trombos y disminuyendo la fibrinólisis.¹⁸ Se ha demostrado que la Vimetina es capaz de unirse a la Cardiolipina, posiblemente debido a una interacción electrostática y que el anticuerpo IgG anti-vimetina/cardiolipina se ha encontrado presente en alrededor del 55% de los pacientes con SAAF-SN y en el 92% de todos los pacientes con SAAF, además que este anticuerpo tiene resultados similares para el isotopo IgG e IgM y es considerado un anticuerpo estable ya que los niveles permanecen positivos después de 12 semanas de la primera toma. La forma en como el complejo Vimetina/Cardiolipina se ha convertido en un antígeno, es un punto que aun no se esclarece y sigue siendo motivo de debate, la propuesta más aceptada es que ciertas caspasas dependen del

anclaje a la Vimetina, lo que resulta en una exposición de la Vimetina al sistema inmune cuando se lleva a cabo la apoptosis.¹⁹

- **ANEXINA A5 Y ANEXINA 2**

La anexina A5 (AnxA5) es un potente anticoagulante con una alta afinidad por los fosfolípidos aniónicos y que se expresa en múltiples tipos celulares. El mecanismo propuesto para explicar como la AnxA5 puede generar anticuerpos es debido a una destrucción de la membrana celular que expone a la proteína, al sistema inmune y por lo tanto la producción de anticuerpos anti-AnxA5.²⁰

Los anticuerpos anti-AnxA5 han sido descritos en el SAAF y se han encontrados como causa de trombosis placentaria y pérdida fetal en ratones, sin embargo, se han reportado resultados contradictorios al traspolar estos resultados a humanos y no se ha logrado establecer una asociación entre anti-AnxA5 y las complicaciones obstétricas, así mismo no se ha podido asociar con suficiente evidencia este anticuerpo a un historia de trombosis.²¹ Frostegard et al.²² demostraron que los aFL pueden disminuir la unión de AnxA5 al endotelio vascular, promoviendo de esta manera aterotrombosis y sus manifestaciones clínicas como infarto agudo al miocardio.

La Anexina 2 es un cofactor en la producción del plasminógeno y promotor de la activación fibrinolítica con señalizaciones principalmente en las células del endotelio vascular y en la células del sincitiotrofoblasto, se ha descrito una alta prevalencia de anticuerpos anti-anexina 2 en pacientes con SAAF, y varias líneas de investigación sugieren que estos juegan un papel importante en la patogénesis del síndrome,²¹

generando una activación endotelial e induciendo la expresión de factor tisular en la células endoteliales.

- **ANTI FOSFATIDILETANOLAMINA**

Otro anticuerpo antifosfolipidico propuesto para el diagnóstico de SAAF es el anti fosfatidiletanolamina (aFE), el cual contribuye con el 20-50% de todos los fosfolípidos de membrana y posee una función anticoagulante. Algunos estudios sugieren que estos anticuerpos aFE son unos de los principales causantes de las complicaciones clínicas del SAAF (trombosis y pérdida fetal) y que están presentes en la mayoría de los casos que no tienen positivos los demás anticuerpos propuestos en los criterios de laboratorio del SAAF.^{23,24} Además que estos anticuerpos aFE han sido identificados en el 15% de una cohorte de 270 pacientes con trombosis y ausencia de otros criterios de laboratorio para SAAF.²⁵

En cuanto a las complicaciones obstétricas asociada al SAAF, en una cohorte de 1554 mujeres, Gris et al.²⁶ encontraron que existe una fuerte asociación entre la presencia de anticuerpos aPE y abortos de repetición, encontrándose positivo en el 73% de las pacientes con pérdida fetal recurrente.

- **ANTI ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO**

El ácido lisofosfatídico es un isómero hidrofóbico del fosfatidilglicerol y sus anticuerpos han demostrado una gran relación con las complicaciones clínicas del SAAF, Kobayashi et al.²⁷ demostraron que los anticuerpos anti ácido lisofosfatídico (aALF) juegan un papel importante en la patogénesis del SAAF, demostrando una muy

estrecha relación con la positividad del aCL, AL y a β 2-GPI, por otro lado, se ha demostrado que este anticuerpo tiene una alta especificidad para SAAF aunque una menor sensibilidad comparada con los anticuerpos aCL y a β 2-GPI, además que estos anticuerpos han sido detectados en los pacientes con sospecha de SAAF antes de que los anticuerpos propuestos en los criterios de laboratorio sean detectables. Así mismo, se ha propuesto a estos anticuerpos para ser considerados como uno de los marcadores diagnósticos del SAAF o por lo menos podrían ser utilizados como marcadores de la vigilancia clínica, especialmente en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con anticoagulación.²⁸

En el campo de la Obstetricia pocos estudios reportan la asociación entre estos nuevos anticuerpos propuestos para el diagnóstico del SAAF y las complicaciones obstétricas relacionadas, sin embargo, existen algunos publicados en los que se relaciona la pérdida gestacional recurrente (PGR) con la presencia del anticuerpos anti-fosfatidiletanolamina, Sugi et al.²⁹ reportaron una fuerte asociación entre la PGR y la presencia de aFE tanto para IgG como IgM reportando un OR para PGR de 4, en este estudio se relacionó con mayor fuerza la IgG con la pérdida temprana del embarazo y la IgM con la pérdida tardía.

Todos estos nuevos anticuerpos y muchos otros que aun se encuentran en estudio han demostrado estar relacionados con las principales complicaciones del SAAF y no solo sugieren que pueden incrementar su diagnóstico, sino también la evidencia demuestra que estos anticuerpos son los causantes de algunos de los síntomas del SAAF y que

podrían ser considerados como parte del estudio de los pacientes con sospecha de SAAF en ausencia de los aFL convencionales.

Un punto que se debe tomar en cuenta en relación a la determinación de estos nuevos anticuerpos es el propuesto por Favaloro y Wong³⁰, quienes refieren que tanto los médicos, como el personal de laboratorio tienen que decidir si es válido gastar tiempo y dinero para solicitar pruebas adicionales y tratar de identificar estos nuevos aFL o bien hacer el diagnóstico de SAAF-SN y tratarlo como tal.

Por otro lado, así como existen argumentos que apoyan la existencia del SAAF-SN también existen los que sostienen que no existe, ya que el que no se encuentren positivos en una paciente con sospecha de SAAF, no necesariamente significa que no los tenga, estos argumentos se encuentran principalmente apoyados en el problema que existe en los métodos de laboratorio utilizados para identificar los aFL que forman parte del diagnóstico de SAAF.

Los principales argumentos que se han postulado en contra de la existencia del SAAF-SN son:

1. La determinación del AL puede pasar desapercibida si esta tiene una tipificación débil, esto puede ser debido a que la muestra de plasma no esté completamente libre de plaquetas, generando un falso positivo.¹⁴

2. Una pequeña proporción de pacientes que son negativos para IgG e IgM del aCL o a β 2-GPI pueden ser positivos para el isotopo IgA de estos anticuerpos el cual generalmente no es investigado por los laboratorios locales.³¹ Un estudio retrospectivo de casos y controles con pacientes que presentaban únicamente la IgA del a β 2-GPI tuvieron un riesgo significativamente mayor para trombosis que los controles, lo que demuestra que el isotopo IgA tiene un papel importante en la fisiopatología de SAAF.³²
3. Se ha observado que ciertas patologías como el síndrome nefrótico pueden causar una disminución en los niveles de aFL, lo que se atribuye a la pérdida urinaria de IgG, una disminución en la síntesis, y/o aumento de su catabolismo.³³
4. Los títulos de aFL pueden disminuir notablemente durante el tratamiento con corticoesteroides, tratamiento frecuentemente utilizado en las pacientes con este tipo de enfermedades, aunque la correlación entre el tratamiento con prednisona y los títulos de aFL no ha sido definitivamente documentada.³⁴
5. Se ha descrito la desaparición temporal de los aFL durante el curso de un evento trombótico, probablemente debido a su consumo,³⁵ por lo que los resultados de las pruebas llevadas a cabo inmediatamente después del episodio de trombosis no pueden ser considerados como definitivos. En los casos que han presentado esta situación se habla de un Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos Seronegativo transitorio, ya que cuando se realizan mediciones

seriadas de aFL, el seguimiento revela una seroconversión positiva posterior a un tiempo de haberse resuelto el evento trombótico.³⁶

6. Otros autores han propuesto que los aFL pueden consumirse con el paso del tiempo, lo que hace que en el momento de la determinación estos resulten en una prueba de laboratorio positiva y posteriormente se muestren negativos.¹⁵
7. Y por último, el diagnóstico de SAAF puede ser equivocado, y resultar que la paciente en realidad no tiene SAAF sino alguna otra cuagulopatía que está causando las complicaciones obstétricas y trombóticas, lo cual explicaría la seronegatividad de los aFL.¹⁴

Teniendo en cuenta estos hechos, lo recomendado antes de decidir que un paciente no tiene SAAF o bien que tiene SAAF-SN es verificar lo siguiente:

- Realizar la determinación de AL usando una muestra de plasma totalmente libre de plaquetas (requiriendo ultracentrifugación y filtración de plasma).
- Practicar la determinación de IgG e IgM de los aFL, realizar también el isotopo IgA.
- Descartar síndrome nefrótico o bien la determinación de pérdida urinaria de IgG.
- Descartar uso de esteroides y repetir las pruebas para SAAF en un lapso de tiempo razonable después del evento trombótico (3-6 meses).

Como sabemos el éxito del embarazo depende en gran medida de una adecuada invasión del trofoblásto a la vasculatura uterina, para lograr así un buen desarrollo y mantenimiento de la circulación uteroplacentaria. Una inadecuada invasión trofoblastica, aunado al estado procoagulante normal del embarazo y al daño endotelial observado en las pacientes con SAAF (lesión de la intima del endotelio, aterosclerosis y necrosis fibrinoide), predispone la formación de trombos a nivel placentario repercutiendo en la circulación fetoplacentaria, que en la pacientes con SAAF se ha relacionado con pobres desenlaces perinatales como Preeclampsia, Restricción del crecimiento intrauterino y muerte fetal.³⁷

Por tal motivo, las controversias en el diagnóstico del SAAF es un tema que cobra gran importancia en el campo de la Obstetricia, ya que al hacer un diagnóstico correcto y oportuno en las pacientes embarazadas que no cumplen con los criterios de laboratorio pero tienen antecedentes clínicos y de complicaciones obstétricas relacionadas con este síndrome, nos permite practicar intervenciones médicas que pueden mejorar los desenlaces perinatales asociados al SAAF u otras trombofilias.

Como se ha establecido en este trabajo el diagnóstico del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos no es sencillo ya que muchos factores pueden estar implicados principalmente para cumplir con los criterios de laboratorio, y aunque muchos estudios han demostrado una alta prevalencia de anticuerpos diferentes a los ya establecidos para el diagnóstico de SAAF esto aun es tema de debate y debe ser confirmado por estudios experimentales bien diseñados que involucren una gran cantidad de pacientes.

CONCLUSIONES

- Existen en la práctica clínica pacientes con manifestaciones clínicas obstétricas relacionadas con SAAF con pruebas rutinarias de laboratorio persistentemente negativas para aFL que son motivo de controversia.
- Al evaluar una paciente obstétrica con manifestaciones clínicas compatibles con SAAF pero con aFL negativos usando los ensayos comúnmente disponibles, los médicos deben considerar la posibilidad de llevar a cabo todas las pruebas disponibles en el laboratorio local para investigar los otros anticuerpos ya descritos y relacionados con el SAAF, si estos resultan negativos entonces considerar el diagnóstico de SAAF-SN.
- Las principales causas del SAAF-SN son debido a problemas en la técnica y puntos de corte en su determinación por lo cual se debe tener cuidado en el procesamiento de la muestra y estandarizar al laboratorio que realice su identificación, así como tener en cuenta el comportamiento biológico de los anticuerpos, cuya titulación no permanece constante además de que deben considerarse condiciones clínicas de las pacientes tales como nefropatía (perdida de anticuerpos por filtración glomerular); eventos clínicos que impliquen consumo como la trombosis y el manejo farmacológico de las pacientes, ya que está demostrado que las titulaciones de los anticuerpos se modifican con los corticoesteroides y antiinflamatorios.

- En una paciente obstétrica en la que se sospecha SAAF y que resulta con las pruebas de aFL persistentemente negativas, se deben realizar estudios para descartar otras trombofilias genéticas, y justificar el hecho de dar un manejo médico para evitar complicaciones obstétricas asociadas al SAAF u otras trombofilias hereditarias o adquiridas.
- Es posible que en un futuro próximo se agreguen nuevas pruebas para identificar aFL al diagnóstico de SAAF y si estos persisten negativos entonces plantear la presencia de un SAAF-SN y considerar iniciar manejo médico.
- La importancia de lograr el diagnóstico es el manejo clínico de la paciente ya que el instaurar maniobras profilácticas o bien terapéuticas es una potencial intervención que podrá mejorar los resultados perinatales en pacientes embarazadas, mejorar el futuro reproductivo en las pacientes con pérdida gestacional recurrente o bien prevenir eventos trombóticos en este grupo de mujeres.
- El campo de la investigación en esta área, debería considerar nuevos consensos acerca de los criterios diagnósticos bioquímicos, siendo una importante línea de investigación nuevas técnicas y estandarización de estas mismas para la determinación de aFL.

- Es también campo de debate y discusión la necesidad dar más peso a las características clínicas, sin descuidar los criterios bioquímicos, con el propósito de mejorar el pronóstico de las pacientes portadoras de esta entidad; es fundamental considerar individualmente cada caso y analizar si la paciente de la exploración de técnicas específicas de laboratorio o búsqueda de otros isotopos de inmunoglobulinas en particular.
- Según consensos internacionales en presencia de una alta probabilidad de SAAF, la posibilidad de un SAAF-SN deberá considerarse y en consecuencia, las pacientes deberán ser manejadas como un caso de SAAF

RECOMENDACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

- Se requieren estudios bien diseñados que evalúen el comportamiento de los demás anticuerpos relacionados con el SAAF y que no son parte de los criterios de laboratorios actuales en pacientes con complicaciones obstétricas características de SAAF durante el embarazo.
- Se requieren estudios que investiguen sobre la estandarización de las técnicas y bioestabilidad de los anticuerpos así como construcción de curvas ROC para determinar cual es el punto de corte para clasificar como SAAF con un mínimo de falsos negativos.
- Se requieren más estudios que evalúen y justifiquen el manejo médico en pacientes obstétricas con SAAF-SN en función de los resultados perinatales y curso clínico de la enfermedad, así como estudios costo-beneficio, considerando variables económicas y psicológicas.
- Se requieren estudios que evalúen los desenlaces perinatales en paciente con SAAF seronegativo tratadas con la terapia ya establecida para pacientes con diagnóstico con SAAF.

- 1 . Levine J, Branch W, Rauch J. **The antiphospholipid Syndrome.** N Engl J Med 2002; 346:752-763.
2. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta M. **Antiphospholipid syndrome.** Lancet 2010; 376:1498-1509.
3. Di Prima F, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, De Domenico R, Monte S. **Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art.** J Prenat Med 2011;5:41-53.
4. Wu S, Stephenson M. **Obstetrical antiphospholipid syndrome.** Semin Reprod Med 2006;24:40-53.
5. Rand J, Wu X, Andree H, Lockwood C, Guller S, Scher J, et al. **Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome—a possible thrombogenic mechanism.** N Engl J Med 1997;337:154–60.
6. Brenner B. **Haemostatic changes in pregnancy.** Thromb Res. 2004;114:409-414.
7. Stone S, Khamashta M, Poston L. **Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome.** Lupus 2001;10:67-74.
8. Chamley L, Duncalf A, Mitchell M, Johnson P. **Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death.** Lancet 1998;352:1037–1038.

9. Wilson W, Gharavi A, Koike T, et al. **International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop.** Arthritis Rheum 1999; 42:1309.
10. Miyakis S, Lockshin M, 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
11. Alessandri C, Conti F, Pendolino M, et al. **New autoantigens in the antiphospholipid syndrome.** Autoimmun Rev 2011;10:609–616.
12. Laccarino L, Ghirardello A, Canova M, et al. **Anti-annexins autoantibodies: their role as biomarkers of autoimmune diseases.** Autoimmun Rev 2011;10:553–558.
13. Rand J, Wolgast L. **Dos and don'ts in diagnosing antiphospholipid syndrome.** Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:455-459
14. Cervera R, Conti F, Doria A, Laccarino L, Valesini G. **Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist?.** Autoimmunity Reviews 2012; 11: 581–584
15. Hughes G, Khamashta M. **Seronegative antiphospholipid syndrome.** Ann Rheum Dis 2003;62:1127.
16. Bertolaccini M, Roch B, Amengual O, Atsumi T, Khamashta M, Hughes G. **Multiple antiphospholipid tests do not increase the diagnostic yield in antiphospholipid syndrome.** Br J Rheumatol 1998;37:1229–32
17. Nayfe R, Uthman I, Aoun J, Saad E, Merashli M, Khamashta A. **Seronegative antiphospholipid syndrome.** Rheumatology Advance Access; 2013:54-64

18. Podor T, Singh D, Chindemi P, Foulon M et al. **Vimetin exposed on activated platelets and platelet microparticles localizes vitronectin and plasminogen activator inhibitor complexes on their surface.** J Biol Chem 2002; 277:7529-7539
19. Ortona E, Capozzi A, Colosanti T, Conti F. et al. **Vimetin/Cardiolipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome.** Blood 2010;116:2960-2967
20. Rand J, Wu X, Lapinski R, van Heerde W, Reutelingsperger C, et al. **Detection of antibody-mediated reduction of annexinA5 anticoagulant activity in plasmas of patients with the antiphospholipid syndrome.** Blood 2004;104: 2783-2790
21. Alessandro C, Conti F, Pendolino M, Mancini R, Valesine G. **New autoantigens in the antiphospholipid syndrome.** Autoimmunity Reviews 2011;10:609-616.
22. Frostegard A, Su J, Von Landenberg P, Frostegard J. **Effects of anti-cardiolipin antibodies and IVIg on annexin A5 binding to endothelial cells: implications for cardiovascular diseases.** Scand J Rheumatol 2010;39:77-83
23. Sanmarco M. **Clinical significance of antiphosphatidylethanolamine antibodies in the so-called “seronegative antiphospholipid syndrome”.** Autoimmunity Reviews 2009;9: 90–92
24. Sanmarco M. **Is testing for antiphosphatidylethanolamine antibodies clinically useful?.** Curr Rheumatol Rep 2011;13:81-85
25. Sugi T, Katsunuma J, Izumi SI, McIntyre JA, Makino T. **Prevalence and heterogeneity of antiphosphatidylethanolamine antibodies in patients with recurrent early pregnancy losses.** Fertil Steril 1999;71:1060–1065

26. Gris J, Quere I, Sanmarco M, et al. **Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early fetal loss.** Thromb Haemost 2000;84:228-236.
27. Kobayashi T, Stang E, Fang KS, De Moerloose P, Parton RG, Gruenberg J. **A lipid associated with the antiphospholipid syndrome regulates endosome structure and function.** Nature 1998;392:193–197.
28. Alessandri C, Bombardieri M, Di Prospero L, et al. **Anti-lysobisphosphatidic acid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus.** Clin Exp Immunol 2005;140:173–180.
29. Sugi T, Matsubayashi H, Inomo A, et al. **Antiphosphatidylethanolamina antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss.** J Obstet Gynaecol Res 2004; 30:326-332.
30. Favaloro EJ, Wong RCW. **Laboratory testing for the antiphospholipid syndrome: making sense of antiphospholipid antibody assays.** Clin Chem Lab Med 2011;49:447–461.
31. Gharavi A, Harris E, Asherson R, et al. **Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipids specificity.** Ann Rheum Dis 1987;46:1–6.
32. Sweiss N, Bo R, Kapadia R, et al. **IgA anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies are associated with an increased risk of thromboembolic events in patients with systemic lupus erythematosus.** PLoS One. 2010;5:e12280.
32. Pérez-Vázquez M, Cabiedes J, Cabral A, et al. **Decrease in serum antiphospholipid antibody levels upon development of nephrotic syndrome in**

patients with systemic lupus erythematosus: relationship to urinary loss of IgG and other factors. Am J Med 1992;92:357–336.

34. Silveira L, Jara L, Espinoza L. **Transient disappearance of serum antiphospholipid antibodies can also be due to prednisone therapy.** Clin Exp Rheumatol 1996;14:217–226.

35. Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Morioka T, et al. **Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases.** Int J Hematol 2013; 97:345–350

36. Miret C, Cervera R, Reverter JC, et al. **Antiphospholipid syndromewithout antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient ‘seronegative’ antiphospholipid syndrome?** Clin Exp Rheumatol 1997;15:541–544

37. Maat M, Groot C. **Thrombophilia and Pre-Eclampsia.** Seminars in thrombosis and hemostasis 2011;37: 106-110