



---

## ELEGIR CON PRUDENCIA Y EVIDENCIA

### NOTA Nº 5

## CONTROVERSIAS Y CERTEZAS SOBRE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en mujeres con historia de antecedentes de pérdidas fetales o abortos recurrentes define al síndrome antifosfolípido obstétrico (APS-O). La última actualización de los criterios del APS se publicó en 2006 (Sydney) y a pesar de las definiciones más claras de los criterios clínicos y de laboratorio, muchos inconvenientes o controversias aún persisten. Desde el punto de vista del laboratorio hay muchas discrepancias tanto en la realización de los ensayos de aPL como en su interpretación. Al día de hoy la recomendación es evaluar la actividad anticoagulante de los aPL (anticoagulante lúpico, AL) y los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anti- $\beta_2$  glicoproteína I (a $\beta_2$ GPI). La sola presencia de uno de ellos en títulos acordes a la definición de Sydney es suficiente como criterio de laboratorio del APS. Sin embargo, en los últimos 20 años cada vez hay más evidencia de la importancia del perfil de aPL en el riesgo clínico. Además, hay otros anticuerpos (anti-dominio 1 de la  $\beta_2$ GPI y anti-fosfatidilserina/protrombina) que aún no están incluidos en los criterios actuales pero que la evidencia indica que son importantes en la estratificación del riesgo trombótico y obstétrico. En nuestra opinión hay varios puntos que queremos reforzar en los estudios de laboratorio:

1. El estudio de AL debería realizarse por fuera del periodo de embarazo (posibilidad de falsos negativos durante gestación), pero las determinaciones inmunológicas (aCL, a $\beta_2$ GPI) pueden evaluarse en cualquier momento. Los estudios de aPL deben si o si confirmarse en el tiempo (más allá de 12 semanas) porque hay aPL transitorios que deben considerarse por parte del médico en su evaluación global.
2. El médico que prescribe la determinación de aPL debería aconsejar al paciente la realización de los estudios en aquellos laboratorios o centros médicos que considera apropiados por su experiencia en el área. Tener en cuenta que hay centros que solo realizan ensayos de screening y por lo tanto no están en condiciones de estudiar al AL según las guías internacionales.
3. Los laboratorios deberían informar los resultados de AL en forma detallada indicando valores de las pruebas en los ensayos de screening, mezcla con normal y confirmación. Además, una conclusión o interpretación global del estudio. Es recomendado que los



---

responsables del laboratorio indiquen en caso de positividad, el grado de esta (actividad débil, moderada o fuerte de AL). Esto forma parte importante de la responsabilidad y criterio profesional del área de laboratorio.

4. El grado de positividad del AL es trascendental porque en general los AL con actividad débil confirmada (ej. prolongaciones leves de los ensayos de screening) tienen mayor probabilidad de desaparecer con el tiempo que los AL de actividad fuerte. Además, el AL con actividad débil tiene mucha menor relevancia clínica en el APS. Un dato del AL que correlaciona con el riesgo es el % del índice de Rosner (mezcla con normal).
5. Respecto a los ensayos en fase sólida, la gran variedad de equipos comerciales y metodologías (ELISA, quimioluminiscencia, etc) utilizadas contribuyen a las discrepancias observadas en los resultados. La recomendación es usar ensayos que hayan tenido validación con otros considerados de referencia a través de estudios multicéntricos o workshops de laboratorio. Los resultados deben si o si confirmarse más allá de 12 semanas desde su primer dato de laboratorio.
6. Uno de los puntos más críticos es el informe en unidades y la interpretación del resultado a cargo del laboratorio que los realiza. Las guías internacionales recomiendan establecer puntos de corte del ensayo en cada laboratorio (ELISA, quimioluminiscencia, etc) y comparar con lo sugerido en los equipos comerciales. Además, es muy útil establecer el punto de corte clínico del ensayo para que el informe indique si el resultado es negativo, indeterminado o positivo. Para el diagnóstico del APS se requiere que el resultado siga los lineamientos establecidos. Es importante recordar que títulos indeterminados o positivos débiles tienen mayor variabilidad y una tendencia a desaparecer con el tiempo. Como consecuencia los títulos recién mencionados tienen menor relevancia clínica.
7. Es importante evaluar el perfil completo de aPL porque hay muchos trabajos que comprueban que el perfil de triple positividad (AL-aCL-a $\beta_2$ GPI) es de mayor relevancia clínica (tanto en recurrencia de eventos como en aquellos eventos clínicos primarios) que los perfiles con doble y más aun con aquellos con simple positividad. Estudios recientes comprueban que la posibilidad de negativización de los aPL es mucho mayor en pacientes con simple positividad (solo AL, aCL o a $\beta_2$ GPI).
8. La evaluación de anticuerpos anti-dominio 1 de la  $\beta_2$ GPI y anti-fosfatidilserina/protrombina no está hoy en día incorporada en el perfil de estudio de aPL. Sin embargo, su presencia parece ser importante en la estratificación del riesgo clínico. Más aún si se utilizan en las



---

pacientes con aPL los scores clínicos de aPL que en diferentes estudios también contribuyen a estratificar el riesgo.

9. Es bastante probable y en nuestra opinión importante que las próximas modificaciones en los criterios internacionales del APS incluyan la manera de no solamente diagnosticar con certeza el APS trombótico o el APS-O sino además de incluir la estratificación del riesgo de acuerdo con los perfiles de aPL.

## Referencias

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T y col. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
2. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B for the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid ID Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 809-13.
3. Forastiero R, Papalardo E, Watkins M y col. Evaluation of different immunoassays for the detection of antiphospholipid antibodies: Report of a wet workshop during the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Clin Chim Acta* 2014; 428: 99-105.
4. Radin M, Schreiber K, Sciascia S y col. Prevalence of Antiphospholipid Antibodies Negativisation in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Long-Term Follow-Up Multicentre Study. *Thromb Haemost* 2019; 119:1920-6.
5. Forastiero RR. Puntos de corte de ensayos para anticuerpos antifosfolípidos y valor clínico del inhibidor lúpico débil. *Hematología* 2013; 17: 142-6.
6. Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M y col. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study. *Lupus* 2017; 26: 266-76.
7. Radin M, Foddai SG, Cecchi I y col. Antiphosphatidylserine/Prothrombin Antibodies: An Update on Their Association with Clinical Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. *Thromb Haemost* 2020; 120: 592-8.
8. Guo H, Zhang Y, Li A y col. Anti-domain 1 of beta2-glycoprotein I aids risk stratification in lupus anticoagulant-positive patients. *Clin Exp Med* 2019; 19: 339-45.



9. Forastiero R, Martinuzzo M. The emerging role of multiple antiphospholipid antibodies positivity in patients with antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11: 1255-63.
10. Sciascia S, Radin M, Sanna G, Cecchi I, Roccatello D, Bertolaccini M. Clinical utility of the global anti-phospholipid syndrome score for risk stratification: a pooled analysis. *Rheumatol (Oxford)* 2018; 57: 661-5.
11. Nakamura H, Oku K, Amengual O y col. First-Line, Non-criterial antiphospholipid antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in clinical practice: a combination of anti- $\beta$ 2-glycoprotein I domain I and anti-phosphatidylserine / prothrombin complex antibodies tests. *Arthritis Care Res* 2018; 70: 627-634.
12. Radin M, Cecchi I, Scgreiber K y col. Pregnancy success rate and response to heparins and/or aspirin differ in women with antiphospholipid antibodies according to their Global AntiphosPholipid Syndrome Score. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 553-6.
13. Saccone G, Berghella V, Maruotti G y col. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 525.
14. Vanoverschelde L, Kelchtermans H, Musial J, de Laat B, Devreese K. Influence of anticardiolipin and anti- $\beta$ 2 glycoprotein I antibody cutoff values on antiphospholipid syndrome classification. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3:515-27.
15. Lazzaroni M, Fredi M, Andreoli L y col. Triple Antiphospholipid (aPL) Antibodies Positivity Is Associated With Pregnancy Complications in aPL Carriers: A Multicenter Study on 62 Pregnancies. *Front Immunol* 2019; 14; 10:1948.
16. Gebhart J, Posch F, Koder S y col. High risk of adverse pregnancy outcomes in women with a persistent lupus anticoagulant. *Blood Adv* 2019; 12; 3: 769-76.