

¿POR QUÉ SOLICITAMOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO?

Martí, Alejandra¹; Schuster, Debora²; Estévez, Adrian³; Ghio, Andrea²; Scandizzo, Emilia²; Cappa, Carmelo¹; González Vukovic, Matías¹; do Vale Silva, Marisol².

¹Servicio de Hematología; ²Servicio de Laboratorio; ³Reumatología.

Hospital El Cruce Alta Complejidad en Red Néstor C. Kirchner S.A.M.I.C

Resumen: El síndrome antifosfolípido (SAF) es una condición autoinmune caracterizada por trombosis arterial, venosa o de la microvasculatura, y/o patología obstétrica; asociada con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. **Objetivos:** Revisar las causas clínicas que motivan estudios de SAF en el Hospital El Cruce (HEC). Establecer el porcentaje de positividad en las muestras derivadas de la red sin datos clínicos. **Metodología:** serie de casos. Estudio descriptivo retrospectivo de resultados obtenidos de pacientes con rango de edad de 0 a 85 años que fueron estudiados en el HEC en el período comprendido entre el 01/05/2010 al 31/05/2011 con motivo de solicitud de estudios de SAF en historia clínica del HEC; HGZA “Mi Pueblo” de Varela y pacientes derivados de hospitales de la red sin datos clínicos. **Resultados:** Se analizaron resultados de 256 pacientes, 167 (65%) con datos clínicos; y 89 (35%) sin datos. En el grupo con datos los resultados fueron positivos en el 13,1% y en el grupo sin datos el 5,6%. La diferencia entre la frecuencia de resultados positivos de los dos grupos de pacientes tiene una p: 0,06 (IC95: 0-14,2). **Conclusiones:** Observamos que la frecuencia de resultados positivos en el grupo con datos clínicos fue superior al doble que en el grupo sin datos clínicos. La diferencia señala la importancia de contar con una adecuada evaluación clínica previa a la solicitud de estudios de SAF.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido-Anticuerpos antifosfolípidos.

Abstract: The antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune condition characterized by, arterial thrombosis, venous or microvascular, and / or obstetric pathology, associated with the presence of antiphospholipid antibodies. **Objectives:** To review the causes those motivate clinical studies of FAS in the Hospital El Cruce (HEC). Set the percentage of positive samples derived from the network without clinical data. **Methodology:** A series of cases. Retrospective study of results obtained from patients with age range from 0 to 85 years old were studied in the HEC in the period from 01/05/2010 to 31/05/2011 as a result of application of FAS studies in clinical data of HEC; Hospital “Mi Pueblo” of Florencio Varela and patients referred from hospitals in the network without clinical data. **Results:** We analyzed results of 256 patients, 167 (65%) with clinical data; and 89 (35%) with no data. In the group with data, the results were positive in 13.1% and in the group without data for 5.6%. The difference between the frequency of positive results of the two patient groups is p: 0.06 (95: 0 to 14.2). **Conclusions:** We observed that the frequency of positive results in the group with clinical data was more than double that in the group without clinical data. The difference indicates the importance of adequate pre-clinical evaluation studies of SAF application.

Key words: Antiphospholipid syndrome-Antiphospholipid antibodies.

INTRODUCCION

El síndrome antifosfolípido es una entidad autoinmune caracterizada por trombosis vascular, arterial o venosa, y morbilidad durante el embarazo; en presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Estos anticuerpos son un grupo heterogéneo de auto anticuerpos dirigidos contra una multitud de antígenos, por ejemplo: Beta 2-Glicoproteína I; Protrombina; Proteína C; etc. Se puede encontrar asociado a otra enfermedad autoinmune especialmente el lupus eritematoso sistémico (LES) o ser primario.

Por su amplia expresión clínica y su variabilidad en las pruebas diagnósticas, se han utilizado en ensayos clínicos criterios de clasificación. La presencia de un evento clínico de trombosis arterial, venosa o de la microvasculatura sin vasculitis o un evento obstétrico junto a una prueba de laboratorio positiva, reiterada a las 12 semanas permite el diagnóstico (ver tabla 1).

Las pruebas de laboratorio que demuestran la presencia de un anticuerpo antifosfolípidos pueden dividirse en dos categorías:

- a) Inmunológicas (ELISA): detectan autoanticuerpos dirigidos principalmente contra las cardiolipinas y Beta 2 -glicoproteínas I (B2GPI).
- b) Ensayos de coagulación: demuestran la presencia del Anticoagulante Lúpico (AL) que son inmunoglobulinas que inhiben la coagulación in Vitro, pero están asociados a trombosis.

La razón de utilizar tests dependientes de fosfolípidos para detectar AL se fundamenta en que estos anticuerpos con actividad anticoagulante se unen a fosfolípidos cargados negativamente unidos a proteínas específicas (B2GPI, cardiolipinas, Protrombina) y prolongan los tiempos de coagulación.

PRUEBAS DE SCREENING: de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, la prolongación de los tiempos de coagulación de uno o más pruebas dependientes de fosfolípidos por encima del límite superior del intervalo de referencia es el primer criterio para investigar su presencia.

ENSAYOS DE MEZCLAS: al mezclar en partes iguales plasma del paciente con un pool de plasma normal; la prolongación de los tiempos de coagulación no corrige. Esto permite discernir entre un efecto inhibitorio (no corrige) y un déficit de factores (corrige)

PRUEBAS CONFIRMATORIAS: los tiempos de coagulación se acortan cuando se aumenta la concentración de fosfolípidos.

Tabla 1: Criterios de clasificación de Síndrome Antifosfolípido (SAF)

1) Criterios clínicos

• Trombosis vascular

- Trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido, confirmada con métodos objetivos. En caso de histología, trombosis sin presencia de inflamación.

• Complicaciones del embarazo

- Una o más muertes fetales inexplicadas después de la 10ª semana de gestación con feto normal, o

- Una o más muertes prematuras de un feto normal antes de la 34 semana de gestación debida a pre eclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria, o

- Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la 10ª semana de gestación tras excluir causas anatómicas o genéticas en la madre.

2) Criterios de laboratorio

• Anticoagulante lúpico en plasma, confirmado en 2 determinaciones separadas 12 semanas, detectado según las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

• Anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG o IgM por ELISA con título moderado o alto, confirmado en 2 ocasiones separadas 12 semanas.

• Anticuerpos anti-β2-GP1, isotipo IgG o IgM, por ELISA, confirmado en 2 ocasiones separadas 12 semanas.

OBJETIVOS:

1. Revisar cuales son las causas clínicas que motivan la solicitud de un estudio de SAF en el Hospital el Cruce y relacionar los resultados positivos de las pruebas de laboratorio con estas causas.
2. Establecer el porcentaje de positividad en las muestras derivadas de la red sin datos clínicos disponibles.

METODOLOGIA

Diseño: Estudio descriptivo retrospectivo de serie de casos.

Población: pacientes de 0 a 85 años que fueron estudiados en el Hospital El Cruce, del 01/05/2010 al 31/05/2011

- Con datos en historia clínica del HEC y del HGZA “Mi Pueblo” de Varela, que permitan identificar motivo de solicitud
- Pacientes derivados de la red sin datos clínicos disponibles.

El criterio utilizado para definir estudio positivo es el establecido por el Subcomité de Estandarización Científica de la ISTH (International Society of Trombosis and Haemostasis) para Anticoagulante Lúpico positivo y/o Anticardiolipinas IgG o IgM, Anti β2 Glicoproteínas I IgG o IgM con título medio/alto.

RESULTADOS

Se analizaron resultados de 256 pacientes, 167 (65%) pacientes con datos clínicos:

relación mujer/hombre 5,4/1; promedio de edad 30,6 años y mediana de 36 con rango de 4 a 85; y 89 pacientes sin datos clínicos: relación mujer/hombre 3,3/1; promedio de edad 37,2 años y mediana de 38 años con rango de 32 a 66.

Tabla 2: Características de la población estudiada

Grupo de pacientes	Promedio de edad	Mediana de edad (rango)	Relación mujer/hombre
Con datos clínicos n: 167	30,6 años	36 años (4-85)	5,4/1
Sin datos clínicos n: 89	37,2 años	38 años (32-66)	3,3/1

En el grupo de pacientes con datos clínicos los resultados fueron positivos en el 13,1 %. El 50,9% presentaba clínica compatible con criterios clínicos de SAF, con resultado positivo 16,5% y al 49,1% se le estudió como screening (S) en enfermedad autoinmune, con resultado positivo 9,7%. Dentro del grupo de pacientes sin datos clínicos el 53% de las solicitudes estaban incompletas y el 5,6% de los estudios tuvieron resultados positivos. La diferencia entre la frecuencia de resultados positivos de los dos grupos de pacientes tiene una p: 0,06 (IC95: 0-14,2); mostrando una tendencia no significativa para encontrar mayor frecuencia de resultados positivos en el grupo de pacientes con causa conocida de solicitud de SAF.

Tabla 2: Frecuencia de resultados positivos en paciente con criterio clínico de SAF, según tipo de evento.

Trombosis arterial 23% (6/26)	Trombosis venosa 17% (6/34)	Patología Obstétrica 8% (2/25)
IAM 0/11 ACV 4/12 Fístula arteriovenosa 2/2 Otros 0/1	TEP 0/4 TVP espontánea 0/5 TVP provocada 2/7 TVP recurrente 4/4 TVP no aclarada 0/6 Sitio inusual 0/8	Aborto <10 sem x2: 1/5 x3: 0/2 Aborto >10 sem 1/11 Parto pretérmino , RCIU0/6 Infertilidad 0/1

Tabla 3: Frecuencia de resultados positivos en estudios de Screening.

Lupus eritematoso sistémico	Otros	Púrpura trombocitopénica inmune/ trombocitopenia
11,6% (5/43)	3% (1/33)	33,3 % (2/6)

Gráfico 1: Frecuencia de resultados positivos de anticoagulante lúpico, Anticardiolipinas y Anti β 2-glicoproteínas I

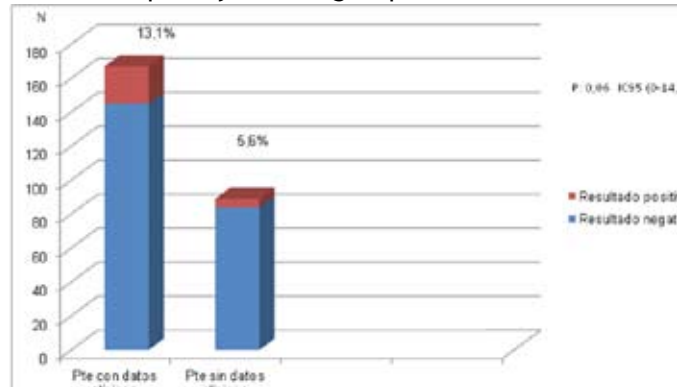


Gráfico 2: Pacientes con criterio clínico de SAF

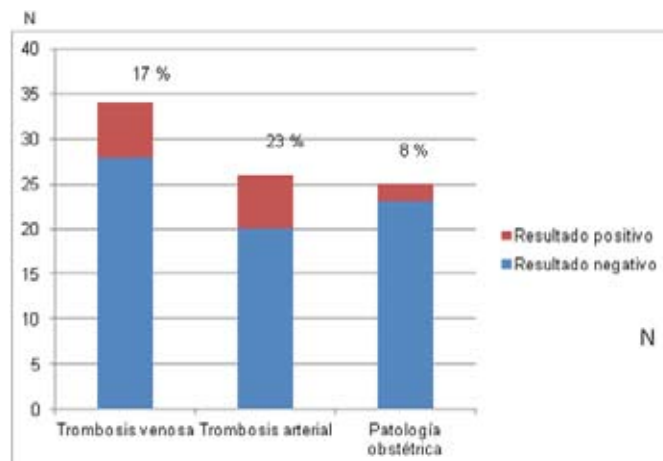
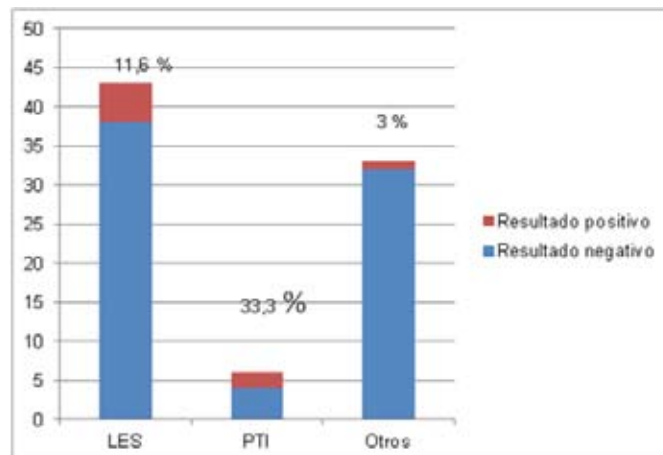


Gráfico 3: Screening de SAF en enfermedades autoinmunes



CONCLUSIONES

La frecuencia del Síndrome Antifosfolípido en la población general es desconocida.

La literatura describe que el 1 al 5 % de los adultos sanos tienen una prueba para antifosfolípidos positiva. En pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico la frecuencia de estos anticuerpos es del 30 al 40 % pero sólo el 10% presenta el síndrome¹.

En nuestro trabajo, la frecuencia de resultados positivos en el grupo de pacientes con datos clínicos disponibles fue superior al doble que en el grupo de pacientes sin datos clínicos, aunque la diferencia fue no significativa probablemente por el tamaño muestral insuficiente. Cabe destacar que el porcentaje de resultados positivos en el grupo de pacientes sin datos clínicos se acerca al descrito en la población de adultos sanos.

La diferencia entre los dos grupos evaluados señala la importancia de contar con una adecuada evaluación clínica previa a la solicitud de estudios de SAF.

La baja frecuencia de resultados positivos en nuestro grupo de pacientes con datos clínicos disponibles con patología obstétrica y enfermedad autoinmune no LES, podría deberse a una selección pre-test inadecuada de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2006; 64(1-2):57-9.
2. Nikhil A Sangle and Kristi J Smock (2011) Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine: September 2011, Vol. 135, No. 9, pp. 1092-1096.*
3. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, De Micheli V, Gresele P, Tonello M, Ghirarduzzi A, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil Jose Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 2011 Oct 27; 118(17):4714-8. Epub 2011 Jul 15.
4. Asherson RA, Cervera R, Merrill JT, Erkan D. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: clinical significance and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Apr; 34(3):256-66.
5. Galli M. Clinical utility of laboratory tests used to identify antiphospholipid antibodies and to diagnose the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Jun; 34(4):329-34. Epub 2008 Sep 23.
6. Wong RC, Favaloro EJ Clinical features, diagnosis, and management of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Apr; 34(3):295-304.
7. Harris EN, Pierangeli SS. Primary, secondary, and catastrophic antiphospholipid syndrome: what's in a name? *Semin Thromb Hemost.* 2008 Apr; 34(3):219-26.
8. Pierangeli SS, Harris EN A quarter of a century in anticardiolipin antibody testing and attempted standardization has led us to here, which is? *Semin Thromb Hemost.* 2008 Jun; 34(4):313-28. Epub 2008 Sep 23.
9. Wong RC, Favaloro EJ. A consensus approach to the formulation of guidelines for laboratory testing and reporting of antiphospholipid antibody assays *Semin Thromb Hemost.* 2008 Jun; 34(4):361-72. Epub 2008 Sep 23.

10. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO, Palomo I, Harris EN, Meroni PL. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Apr; 34(3):236-50.
11. Reber G, Boehlen F, de Moerloose P. Technical aspects in laboratory testing for antiphospholipid antibodies: is standardization an impossible dream? *Semin Thromb Hemost.* 2008 Jun; 34(4):340-6. Epub 2008 Sep 23.
12. Favaloro EJ, Wong RC. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome II: limitations, standardization, and clinical utility of laboratory testing. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Jun; 34(4):309-12. Epub 2008 Sep 23.
13. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DEGroot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb; 4(2):295-306.
14. Woo KS, Kim KE, Kim JM, Han JY, Chung WT, Kim KH. Prevalence and clinical associations of lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Korean J Lab Med.* 2010 Feb; 30(1):38-44.