



Síndrome antifosfolípido

I. González Fernández^{*,†}, I. González Fernández[†], C. Moriano Morales y M. Retuerto Guerrero

Unidad de Reumatología. Complejo Asistencial Universitario de León. León. España.

Palabras Clave:

- Síndrome antifosfolípido
- Trombosis
- Diagnóstico
- Tratamiento

Keywords:

- Antiphospholipid syndrome
- Thrombosis
- Diagnosis
- Treatment

Resumen

El síndrome antifosfolípido es la principal causa de trombofilia adquirida, y se caracteriza por la presencia de trombosis venosa/arterial y morbilidad obstétrica, aunque también se pueden presentar otras manifestaciones clínicas y/o analíticas no incluidas en los criterios convencionales. En su desarrollo, están implicados los anticuerpos antifosfolípidos que potencian un estado protrombótico en los pacientes. Recientemente, se han incorporado (2023) unos nuevos criterios de clasificación que pretenden ayudar a una precoz y mejor identificación de esta enfermedad. El pilar del manejo de esta entidad, cuando se produce el desarrollo de manifestaciones clínicas, es la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (en muchos casos de mantenimiento) y, en casos seleccionados y refractarios, podría ser necesario el uso de otros fármacos como corticoides, hidroxycloquina, estatinas o incluso rituximab. En casos de portadores de anticuerpos antifosfolípido sin episodios trombóticos y/o morbilidad obstétrica, se planteará de manera individualizada la trombopprofilaxis primaria con ácido acetilsalicílico, en base al perfil de anticuerpos antifosfolípido, el riesgo cardiovascular y/o la presencia de enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas.

Abstract

Antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid syndrome is the main cause of acquired thrombophilia. It is characterized by the presence of venous/arterial thrombosis and obstetric morbidity, although other clinical and/or analytical manifestations not included in the conventional criteria may also be present. Antiphospholipid antibodies are involved in its development, which promotes a prothrombotic state in patients. Recently, new classification criteria have been incorporated (2023) that aim to help in the early and better identification of this disease. The mainstay of managing this condition when clinical manifestations develop is anticoagulation with vitamin K antagonists (in many cases in maintenance). In select refractory cases, the use of other drugs such as corticosteroids, hydroxychloroquine, statin, or even rituximab may be necessary. In cases of antiphospholipid antibody carriers without thrombotic episodes and/or obstetric morbidity, primary thromboprophylaxis with acetylsalicylic acid can be considered on an individual basis based on the antiphospholipid antibody profile, cardiovascular risk, and/or the presence of associated systemic autoimmune diseases.

Concepto

El síndrome antifosfolípido (SAF)¹ es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por la presencia de trombosis venosa y/o arterial, morbilidad obstétrica y otras manifestaciones clínicas no incluidas clásicamente en los cri-

terios de clasificación, junto con la presencia confirmada de anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Los AAF que se incluyen, en la actualidad, dentro de los criterios de clasificación son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y la anti-Beta 2 glicoproteína 1 (AB2GPI), estos últimos con sus isotopos IgG e IgM.

El SAF es considerado la principal causa de trombofilia adquirida, con una incidencia anual de 5 casos cada 100000 personas/año y una prevalencia de 45 casos cada 100000 personas/año. Aproximadamente es el responsable de un 9,5% de las trombosis venosas profundas (TVP), un 11% de los

*Correspondencia

Correo electrónico: ismamh10@gmail.com

[†]Ismael González Fernández; [†]Ignacio González Fernández

infartos de miocardio, un 13,5% de los ictus y un 6% de las morbilidades obstétricas².

A su vez, se puede clasificar como primario, cuando no hay otra enfermedad que lo justifica, o secundario a otras enfermedades, especialmente autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES).

Etiopatogenia

Al igual que en otras enfermedades autoinmunes, se propone el modelo *two hits* para explicar de manera sencilla la patogenicidad del SAF. En este, se plantea que la presencia del AAF facilitaría una situación procoagulante, siendo necesario un factor adicional, como el daño vascular o un estímulo inflamatorio, para desencadenar el evento trombótico.

Los AAF son un grupo de autoanticuerpos³ dirigidos, principalmente, contra la protrombina y la beta 2 glicoproteína I (B2GP1). Como resultado de esta interacción, se produce en⁴:

1. Células endoteliales. Aumenta la expresión de moléculas de adhesión, del factor tisular (principal inductor de la cascada de coagulación), de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8) y se modula el tono vascular inhibiendo la síntesis de óxido nítrico y alterando el metabolismo de las prostaciclina.

2. Monocitos. Aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias y del factor tisular.

3. Neutrófilos. Aumenta la liberación de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) potenciando la autoinmunidad, el daño tisular y el riesgo trombótico.

4. Plaquetas. Aumentan su activación.

5. Complemento. Aumentan su activación⁵. De hecho, este es clave en la producción de trombos mediada por los AAF ya que, en ausencia de los componentes del complemento o de sus receptores o en caso de emplear inhibidores del mismo, no se produciría la trombosis.

Además, interfieren⁶ con la proteína C y la antitrombina (inhibidores de la coagulación), así como con el activador del plasminógeno tisular (encargado de la trombolisis), fomentando, en resumidas cuentas, el potencial protrombótico.

Por otro lado, se ha descrito en los pacientes con SAF el desarrollo a largo plazo de disfunción endotelial y vasculopatía oclusiva con proliferación celular e infiltración de la capa íntima causando daño orgánico. Inicialmente, fue observado en pequeños vasos renales; sin embargo, estudios más recientes lo han documentado también en vasos de pequeño y mediano calibre de otros órganos como el corazón o el cerebro. Los mecanismos por los que se induce esta alteración son múltiples, complejos y dependientes de los efectos que producen los AAF en distintos componentes celulares, por ejemplo, la expresión de moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias aumenta la adherencia de plaquetas y monocitos al endotelio vascular, su proliferación e hiperplasia de la íntima.

Estos mecanismos no explicarían por completo la morbilidad obstétrica dado que, en pocos casos, se puede demostrar la presencia de trombos en la placenta tras un aborto o

una pérdida fetal. Se cree que los AAF presentan un efecto directo sobre los trofoblastos, ya que estos, en condiciones normales, expresan B2GP1, produciendo un aumento de la apoptosis de estas células y causando un estado inflamatorio agudo que provocaría una placenta mal funcionante. Además, hasta en un 30% de los pacientes con SAF se han identificado anticuerpos anti-anexina 5 (proteína anticoagulante muy importante en el embarazo) cuya presencia se ha relacionado con pérdidas fetales recurrentes.

Al igual que ocurre en otras enfermedades inmunomediadas, la formación de los AAF sigue siendo tema de debate. Se cree que ocurre en personas genéticamente predispuestas después de ciertos estímulos antigénicos, todo ello puede deducirse de la alta prevalencia de los AAF en sueros de descendientes de pacientes, asociación con alelos del complejo mayor de histocompatibilidad o la asociación familiar.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas⁷ del SAF se pueden clasificar en:

Secundarias a trombosis

Pueden ser arteriales o venosas, y por órgano podríamos diferenciar:

1. Vasculares: TVP, tromboflebitis superficial, trombosis arterial.

2. Neurológicas: accidente isquémico transitorio, ictus isquémico, trombosis venosa cerebral y síndrome de Sneddon.

3. Pulmonares: hipertensión pulmonar tipo IV, embolia pulmonar.

4. Cardíacas: oclusión de arterias coronarias, trombos valvulares.

5. Digestivas: síndrome de Budd-Chiari por trombosis de venas suprahepáticas, infarto vesicular/esplénico/intestinal/hepático.

6. Renales: trombosis glomerular, microangiopatía trombótica, infarto renal.

7. Óseas: necrosis avascular.

8. Cutáneas: necrosis cutánea, gangrena distal, úlceras digitales.

9. Oculares: amaurosis fugaz, trombosis de vena/arteria retiniana.

Morbilidad obstétrica

Criterios según morbilidad obstétrica:

1. Una o más muertes no justificadas de fetos morfológicamente de 10 o más semanas.

2. Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 por eclampsia/preeclampsia/insuficiencia placentaria.

3. Tres o más abortos consecutivos espontáneos antes de la semana 10 de gestación, excluyendo anomalía anatómica, cromosómica u hormonal en los progenitores.



Fig. 1. Vasculitis liveloide. Fondo de imagen de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Dra. Ana Urruticoechea.

Es importante identificar el SAF catastrófico⁸ por su potencial mortalidad. Se caracteriza por la presencia de eventos trombóticos en 3 o más órganos en el plazo de una semana, junto con la positividad para AAF, habitualmente, en títulos altos. Se puede identificar hasta en un 50% de los pacientes una causa desencadenante como infección, traumatismo, intervención quirúrgica o abandono de la anticoagulación. A veces, su diagnóstico⁹ es complejo y requiere diferenciarlo de otras entidades con curso clínico similar como la anemia hemolítica microangiopática, la púrpura trombótica trombocitopénica o la trombocitopenia inducida por heparina, entre otros. Las principales manifestaciones clínicas⁹ son la insuficiencia renal (71%), las complicaciones neurológicas (60%) en forma de encefalopatía o el accidente cerebrovascular y las alteraciones cutáneas (50%) como vasculitis liveloide (fig. 1), acrocianosis, necrosis o úlceras. Por su parte, la presencia de TVP o trombosis arterial son más raras que en el SAF clásico, detectándose en un 20%-10% de los pacientes, respectivamente. Se dispone de unos criterios que nos ayudan a identificar esta enfermedad y que permiten clasificarla como definitiva o probable. La mortalidad es elevada, pudiendo alcanzar un 33%-50% en caso de no realizar un tratamiento adecuado por daño cerebral, renal o cardíaco.

Además, hay una serie de manifestaciones no incluidas en criterios que se describen en la tabla 1.

Diagnóstico

Clásicamente se utilizaban los criterios de Sapporo (Sydney) (tabla 2)¹⁰, publicados en 1999 y revisados en 2006, los cuales se basan en la presencia de un criterio clínico y uno de laboratorio, sin que exista entre ellos una demora temporal superior a 5 años. Sin embargo, recientemente se han publicado los nuevos criterios ACR (Colegio Americano de Reumatología/EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo)¹¹, en los que se parte de un criterio de entrada que es la presencia de, al menos, una prueba positiva para un AAF en los últimos 3 años desde que se identifica la manifestación clínica y, posteriormente, criterios acumulativos ponderados (desde 1 a 7 puntos) en base a los dominios clínicos y/o analíticos (fig. 2 y tabla 3).

Con los criterios ACR/EULAR se busca un diagnóstico más preciso de la enfermedad en aras de una precoz y mejor

TABLA 1
Manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido

Manifestaciones NRL	Déficit cognitivo, epilepsia, psicosis, corea, hemibalismo, mielitis transversa, migraña, hipotensión
Manifestaciones pulmonares	Alveolitis fibrosante, distrés respiratorio
Manifestaciones renales	HTA, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda
Manifestaciones digestivas	Cirrosis
Manifestaciones cutáneas	Síndrome de Sneddon, úlceras postflebitis, pseudovasculitis
Manifestaciones hematológicas	Anemia, CID
Manifestaciones endocrinológicas	Infarto hipofisario, testicular, prostático
Manifestaciones obstétricas	Parto pretérmino (semana 34-37); retraso del crecimiento intrauterino (más semana 34), preeclampsia tras semana 34 o puerperal, dos o más abortos precoces no explicados (< semana 10), dos o más intentos fallidos de fertilización <i>in vitro</i>

CID: coagulación intravascular diseminada; HTA: hipertensión arterial; NRL: neurológicas. Adaptada de Casasempere P, et al².

TABLA 2
Criterios de Sapporo (Sydney) modificados del síndrome antifosfolípido

Manifestaciones clínicas	Manifestaciones de laboratorio
Trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido, confirmada por imagen o histología, sin evidencia de inflamación en la pared vascular	Anticoagulante lúpico en 2 o más ocasiones, separadas al menos por 12 semanas
Morbilidad obstétrica	Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM a título medio o alto (> 40 U o del percentil 99) en 2 ocasiones separadas al menos 12 semanas por técnica ELISA
≥ 1 muertes no justificadas de fetos morfológicamente ≥ 10 semanas	
≥ 1 nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 por eclampsia/preeclampsia/insuficiencia placentaria	Anticuerpos anti-B2GPI IgG y/o IgM en suero o plasma a título > percentil 99 en 2 ocasiones separadas al menos 12 semanas por técnica ELISA
≥ 3 abortos consecutivos espontáneos antes de la semana 10 de gestación, excluyendo anomalía anatómica, cromosómica u hormonal	

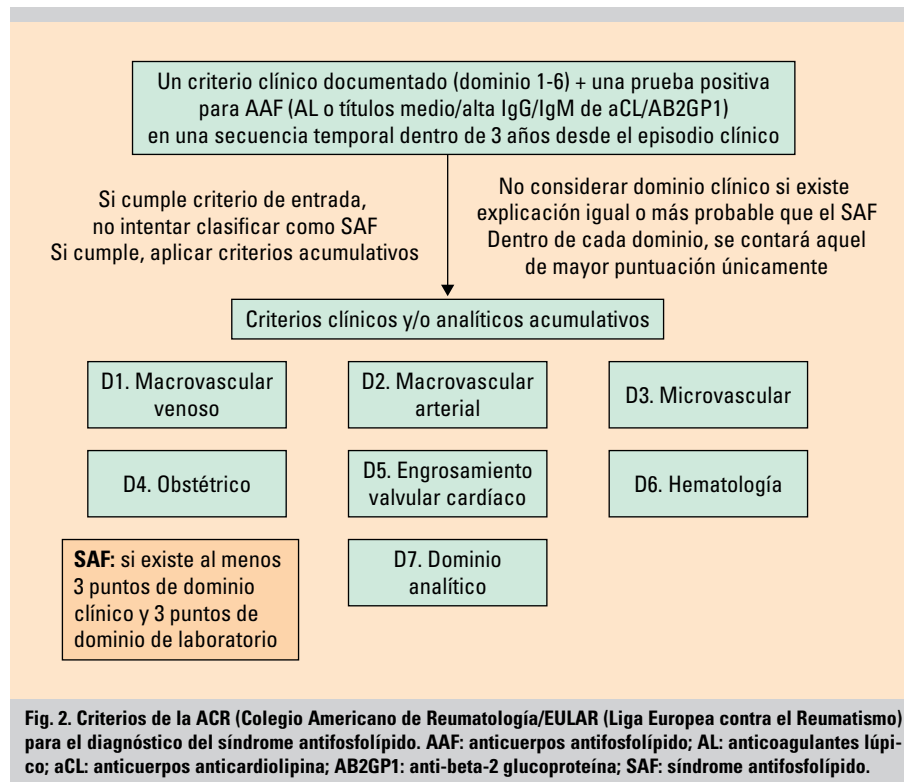
identificación y, con ello, poder establecer antes un adecuado tratamiento. Con estos nuevos criterios se observa una mejora en la especificidad respecto a los previos del 86% al 99%, aunque se reduce la sensibilidad del 99% al 84%. Hay que recordar, en última instancia, que estos criterios son de clasificación y no de diagnóstico, por lo que no debemos demorar el inicio del tratamiento ante la ausencia de cumplimiento de alguno de los mismos.

Los criterios de clasificación para el SAF catastrófico se describen en tabla 4.

En nuestra práctica clínica habitual, se debe sospechar la presencia de un SAF en aquellos pacientes que presenten algunas de las siguientes características¹² clínicas y/o analíticas:

1. Eventos trombóticos únicos o múltiples sin causa que lo justifique.
2. Morbilidad obstétrica.
3. Trombopenia tras descartar otras causas que puedan producirla.
4. Alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).

Además, la Sociedad Española de Reumatología estableció unas recomendaciones¹³ para la estrategia diagnóstica en el SAF.



1. En trombosis de repetición (arteriales o venosas), se recomienda la detección simultánea del AL, aCL y AB2GPI. En caso de positividad de esos anticuerpos, se deben confirmar al cabo de al menos 12 semanas.

2. El riesgo de desarrollar manifestaciones clínicas del SAF es mayor cuando se detectan varios de estos AAF (especialmente los tres) o cuando se detecta el AL.

3. Existen unos AAF¹⁴ no incluidos en criterios: anti-complejo fosfatidilserina/protrombina (los más asociados a eventos trombóticos y morbilidad obstétrica), dominio 1 de los aB2GP1 (trombosis venosa), isotipo IgA anticardiolipina y aB2GP1, anti-protrombina, anti-fosfatidiletanolamida, anti-vimentina, anti-fosfatidilserina. En general, no está recomendada su detección en la población general con sospecha de SAF o en pacientes ya diagnosticados de la enfermedad, ya que no se conoce exactamente¹⁵ su significado clínico. Se reservarían para aquellos pacientes en los que hay una alta sospecha de SAF y los AAF clásicos son negativos, aunque muchos de ellos se pueden detectar en presencia de otros AAF, especialmente del AL.

4. En pacientes anticoagulados¹⁶ con antagonista de vitamina K o acción directa no se recomienda la determinación de los AAF, dado que es causa de falsos positivos. En estos casos, suspenderíamos la anticoagulación oral 1 o 2 semanas antes de la determinación, sustituyéndola por heparina en dosis terapéutica, que se retirará también la noche anterior a la extracción analítica. Hay que tener precaución con otras situaciones que puedan producir falsos positivos en la detección de los AAF como un proceso inflamatorio agudo, el cáncer, el momento agudo de la trombosis y otros fármacos como ciertos antibióticos o antiarrítmicos, de ahí la importancia de una adecuada correlación clínico-analítica y la nueva confirmación

en ausencia de estos posibles factores de confusión.

5. En pacientes con trombosis provocada, bajo riesgo trombótico y sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se podría plantear repetir los AAF para valorar la necesidad de anticoagulación indefinida.

Por último, hay que resaltar la importancia de la anamnesis y de la exploración física en busca de otras enfermedades que puedan estar asociadas o ser causa del SAF.

A continuación, se resumen aquellas entidades a considerar como diagnóstico diferencial² con el SAF.

1. Trombosis venosa: trombofilia adquirida, alteraciones de la coagulación (deficiencia proteína C/S/FV Leyden), síndromes mieloproliferativos.

2. Trombosis arterial: aterosclerosis, vasculitis, enfermedades embólicas, fibrilación auricular, mixoma auricular, endocarditis, embolia de colesterol.

3. Trombosis arterial y venosa: hiperhomocisteinemia, enfermedades mieloproliferativas, vasculitis ANCA, policitemia vera, macroglobulinemia de Waldenström, anemia de células falciformes.

Asociaciones

El SAF se puede clasificar como primario o secundario. El primario es aquel que se presenta como entidad aislada, mientras que en el secundario se pueden encontrar, entre otras muchas, causas como²:

Enfermedades autoinmunes sistémicas e inflamatorias crónicas

Son las más frecuentes. LES, principalmente, artritis reumatoide, espondiloartritis¹⁷, artritis psoriásica, síndrome de Sjögren, enfermedad de Bechet.

Enfermedades infecciosas

Sífilis, fiebre Q, leptospirosis, *Mycoplasma*, hepatitis A/B, virus de la inmunodeficiencia humana, parvovirus.

Neoplasias

Síndromes mieloproliferativos, enfermedad de Waldenström, linfomas, timomas.

TABLA 3

Criterios diagnósticos de la ACR/EULAR de síndrome antifosfolípido que incluye el dominio clínico y el de laboratorio

Dominio clínico

- Macrovascular venoso
 - Tromboembolismo venoso con un perfil de alto riesgo: 1 punto
 - Tromboembolismo venoso sin un perfil de alto riesgo: 3 puntos
- Macrovascular arterial
 - Trombosis arterial con perfil cardiovascular de alto riesgo: 2 puntos
 - Trombosis arterial sin perfil cardiovascular de alto riesgo: 4 puntos
- Microvascular
 - Sospecha (2 puntos): uno o más de los siguientes
 - Lesiones de livedo racemosa (exploración física)
 - Lesiones de vasculopatía livedoide (exploración física)
 - AAF + nefropatía aguda/crónica (exploración física o alteraciones de laboratorio)
 - Hemorragia pulmonar (síntomas o imágenes)
 - Establecido (5 puntos): uno o más de los siguientes
 - Vasculopatía livedoide (anatomía patológica confirmatoria)
 - AAF + nefropatía aguda/crónica (anatomía patológica confirmatoria)
 - Hemorragia pulmonar (lavado broncoalveolar + anatomía patológica confirmatoria)
 - Enfermedad miocárdica (imágenes + anatomía patológica confirmatoria)
 - Hemorragia adrenal (imágenes + anatomía patológica confirmatoria)
- Obstétrico
 - Tres muertes consecutivas prenatales (< 10 semanas) y/o una muerte fetal temprana (desde la semana 10 a la semana 15 con 6 días): un punto
 - Muerte fetal (de semana 16 a semana 33 con 6 días) en ausencia de preeclampsia con características severas o insuficiencia placentaria con características severas: 3 puntos
 - Preeclampsia con características severas (< 34 semanas) o insuficiencia placentaria con características severas (< 34 semanas) con/sin muerte fetal: 4 puntos
 - Preeclampsia con características severas (< 34 semanas) e insuficiencia placentaria con características severas (< 34 semanas) con/sin muerte fetal: 4 puntos
- Engrosamiento de válvula cardíaca
 - Engrosamiento de válvula cardíaca: 4 puntos
 - Vegetación: 2 puntos
- Alteraciones hematológicas
 - Trombopenia (20000-130000): 2 puntos

Dominio de laboratorio

- Presencia de AAF
 - Detección de AL por ensayo funcional basado en coagulación
 - AL positivo una vez: 1 punto
 - AL positivo persistente: 5 puntos
 - Detección de ACAS/AB2GP1 por ELISA
 - aCL y/o ABGP1 positivo IgM moderado o alto: 1 punto
 - aCL y/o AB2GP1 positivo IgG moderado: 4 puntos
 - aCL o AB2GP1 positivo IgG alto: 5 puntos
 - aCL y AB2GP1 positivo IgG alto: 7 puntos

ACR: American College of Rheumatology; AAF: anticuerpos antifosfolípido; AL: anticoagulante lúpico; EULAR: European League Against Rheumatism.

TABLA 4

Criterios de síndrome antifosfolípido catastrófico

Criterios diagnósticos

- Evidencia de afectación de ≥ 3 órganos, sistemas o tejidos
- Desarrollo de las manifestaciones de forma simultánea o en menos de una semana
- Confirmación histológica de la oclusión de pequeño vaso en al menos un órgano o tejido
- Anticuerpos antifosfolípido confirmados

Síndrome antifosfolípido (SAF) catastrófico definitivo: cumple los cuatro criterios. SAF catastrófico probable: cumple 4 criterios, pero menos de 2 órganos, los 3 criterios clínicos, pero sin confirmación analítica de los anticuerpos antifosfolípido, criterios 1, 2 y 4; criterios 1, 3, 4 y desarrollo de un tercer episodio trombótico entre una semana y un mes después de su presentación, a pesar de la anticoagulación. Adaptada Bitsadze V, et al²⁸.

Fármacos

Eltrombopag, romiplostin, minociclina, rofecoxib, etanercept, olanzapina.

Vacunas

Virus del papiloma humano, hepatitis A/B y fiebre tifoidea.

Otros

Población sana, pacientes con cirrosis, insuficiencia renal terminal, hemodiálisis, intoxicación etílica.

En el caso particular de la infección¹⁸ por SARS-CoV-2 es más frecuente la presencia de los AAF en formas graves; pero no parecen estar asociados a mayor riesgo de eventos trombóticos. Respecto a la vacuna¹⁹ contra el SARS-CoV-2, en la que se documentaron casos de trombopenia y trombosis, los AAF no parecen estar implicados.

Historia natural

El mayor reto del SAF es precisamente identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar trombosis. Por ello, es importante reconocer aquellos factores²⁰ que aumenten el riesgo como:

- Triple positividad de AAF. De manera individual sería el AL.
- La coexistencia de FRCV como hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, obesidad, tabaco, hábitos tóxicos, etc., sobre todo en caso de no estar adecuadamente controlados.
- La presencia de otra enfermedad autoinmune asociada, especialmente el LES.
- Los episodios trombóticos previos.

Otras de las grandes dificultades²¹ del SAF a tener en cuenta es el riesgo de recurrencia a pesar de un tratamiento adecuado, observándose en un 44% de los pacientes con episodios de trombosis (especialmente si hay triple positividad para AAF) y en el 20% de las mujeres con morbilidad obstétrica.

Tratamiento

No farmacológico

Se debe modificar el estilo de vida eliminando o controlando todos aquellos factores predisponentes que puedan presentar los pacientes como el hábito tabáquico, la toma de anticonceptivos orales con estrógenos, el sedentarismo y los FRCV.

Farmacológico

El tratamiento¹³ del SAF dependerá de la situación clínica del paciente. Se pueden presentar las siguientes situaciones:

TABLA 5

Resumen de las estrategias terapéuticas del síndrome antifosfolípido (I)

Situación	Tratamiento
AAF positivo sin antecedentes clínicos de SAF	Valorar profilaxis primaria con AAS si hay factores de riesgo asociado
AAF asociada a enfermedad autoinmune sistémica (LES) sin antecedentes clínicos de SAF	Profilaxis primaria con AAS Valorar HCQ
Trombosis venosa	Anticoagulación con AVK con INR 2-3
Trombosis arterial	Distintas opciones, a valorar paciente y factores de riesgo Anticoagulación con AVK con INR 2-3 Anticoagulación con AVK con INR 3-4 Antiagregación aislada* Antiagregación + anticoagulación con AVK con INR 2-3
SAF catastrófico	Identificar causa desencadenante y tratarla Anticoagulación, inicialmente con HBPM o HNF y posteriormente AVK de por vida Corticoides: inicialmente bolos de metilprednisolona (500-1000 mg/día IV 3 días), luego 1-2 mg/kg de peso prednisona pauta descendente Plasmaféresis e lgs
Trombosis recurrente	Comprobar adherencia terapéutica Aumentar INR 3-4 Añadir HCQ y/o estatinas (estas últimas, sobre todo, en arterial) Rituximab

AAF: anticuerpos antifosfolípido; AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antagonista de la vitamina K; HCQ: hidroxicloroquina; HBPM: heparina bajo peso molecular; HNF heparina no fraccionada; INR: índice normalizado internacional; IV: intravenoso; LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolípido.

*Especialmente en pacientes con alto riesgo de sangrado (> 75 años, antecedente de hemorragia, cáncer y uso de ciertos fármacos concomitantes) antiinflamatorio no esteroideo/corticoide. Adaptada de Vela Casasempere P, et al².

Paciente con anticuerpos antifosfolípido sin evento trombótico ni otros criterios de síndrome antifosfolípido: tromboprofilaxis primaria

En primer lugar, debemos corregir todos aquellos factores de riesgo modificables (como FRCV, inmovilización, infecciones, etc.) y valorar la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas. EULAR, en sus últimas recomendaciones, estratifica el riesgo asignando un valor numérico a distintos parámetros analíticos y clínicos – aCL IgG/IgM (5); AB2GPI Ig G/IgM (4); AL (4); dislipemia (3), hipertensión arterial (1). En base a ello, se aconseja:

1. Si AAF de alto riesgo con o sin FRCV: ácido acetilsalicílico (AAS) 75-100 mg/día.
2. Si asocia otra enfermedad autoinmune, principalmente LES, es aconsejable el uso de AAS en dosis profiláctica (75-100 mg/día) si existe un perfil de alto riesgo. Individualizar si existe riesgo bajo.
3. Si AAF con título bajo o intermitente, la recomendación es no tratar.

Pacientes con síndrome antifosfolípido: tromboprofilaxis secundaria

AAF confirmado y evento trombótico (tabla 5). Se tiene que diferenciar la localización (venosa/arterial) y si es un primer episodio trombótico o una recurrencia.

Trombosis venosa. Primer episodio. Espontánea. Anticoagulación de forma indefinida (antagonistas de la vitamina K)

y con INR entre 2-3. Provocada. Se valorará el riesgo de recurrencia, el factor responsable de la trombosis, su localización, el estado del trombo mediante ecografía Doppler, la determinación del dímero-D un mes después del evento y el perfil de AAF que presenta el paciente. Si se documenta un perfil bajo, teniendo en cuenta todos estos factores, podríamos considerar suspender la anticoagulación.

Recurrencia. En primer lugar, se debe comprobar que exista una buena adherencia al tratamiento. En ese caso, a continuación se comprobará si los niveles de INR son adecuados y la existencia de factores desencadenante. En caso de que todo lo anterior sea correcto, se puede optar por distintas estrategias como aumentar el INR hasta 3-4; añadir AAS; valorar cambiar a heparina de bajo peso molecular (HBPM); asociar hidroxicloroquina y estatinas, aunque hay datos limitados en la literatura respecto a esto. Y si, a pesar de ello, siguen existiendo recurrencias, se asociaría el rituximab.

Trombosis arterial. Primer episodio. Hay distintos planteamientos como: anticoagulación aislada con antagonista de vitamina K (con INR entre 2-3 o 3-4); antiagregación aislada; combinación de anticoagulación (INR 2-3) y antiagregación. La elección de una de estas estrategias debe individualizarse, teniendo en cuenta el riesgo de sangrado del paciente. De tal manera que en pacientes mayores de 75 años, existencia de antecedentes de hemorragia, uso de ciertos fármacos concomitantes (AINE, corticoides, etc.), cáncer y riesgo de recurrencia bajo se prefiere el uso de la antiagregación aislada.

Recurrencia. Se deben seguir las mismas recomendaciones que para las trombosis venosas recurrentes.

Por otro lado, se prefiere el uso de antagonistas²² de vitamina K sobre los anticoagulantes de acción directa (ACOD) para el tratamiento de eventos trombóticos en SAF, dado que estos últimos no han demostrado reducir el riesgo de recurrencia. De hecho, la recomendación actual es reservarlos²³ para aquellos casos de pacientes con alergia y/o intolerancia a dicumarínicos y/o dificultad para mantener el INR en rango, siempre y cuando la trombosis sea de origen venoso y el riesgo de recurrencia sea bajo. Dentro de los ACOD, el dabigatán²⁴ parece ser la opción más eficaz en comparación con los otros, posiblemente por su mecanismo anti-factor IIa.

Pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico

Se valorará el tratamiento según las siguientes posibles situaciones (tabla 6)^{25,26}:

1. Pacientes portadoras de AAF de alto riesgo sin morbilidad obstétrica ni antecedentes personales de trombosis, se recomienda el uso preconcepcional de AAS en dosis de 100 mg/día.
2. Pacientes con antecedentes de eventos trombóticos (tanto arterial como venoso), se recomienda AAS en dosis de 100 mg/día, combinada con HBPM en dosis terapéutica durante el embarazo y el parto.
3. Pacientes con antecedentes de abortos recurrentes precoces, se recomienda AAS en dosis de 100 mg/día con o sin HBPM en dosis profiláctica según el riesgo individual de la paciente.

TABLA 6

Resumen de las estrategias terapéuticas del síndrome antifosfolípido (II)

Situación	Tratamiento
AAF positivo de alto riesgo sin antecedentes clínicos ni obstétricos de SAF	Profilaxis primaria con AAS preconcepcional (100 mg/día)
Antecedentes de trombosis (arterial o venosa)	AAS 100 mg/día + HBPM en dosis terapéutica durante el embarazo y posparto
Antecedentes de abortos recurrentes precoces	AAS 100 mg/día con o sin HBPM en dosis profiláctica según riesgo individual de la paciente
Antecedentes de muerte fetal intraútero o preeclampsia grave con insuficiencia placentaria	AAS 100 mg/día con HBPM en dosis profiláctica
SAF obstétrico refractario	HCQ preconcepcional (400 mg/día) con/sin prednisona (≤ 10 mg/día). Estatinas si hay antecedentes de preeclampsia pasada/actual ¿Plasmaféresis con inmunoglobulinas?

AAS: ácido acetilsalicílico; AAF: anticuerpos antifosfolípido; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HCQ: hidroxicloroquina; SAF: síndrome antifosfolípido. Adaptada de Vela Casasempere P, et al².

4. Paciente con antecedentes de muerte fetal intraútero o preeclampsia grave con insuficiencia placentaria, se recomienda AAS en dosis de 100 mg/día con HBPM en dosis profiláctica.

5. SAF obstétrico refractario. Cerca de un 20%-30% de las mujeres con SAF pueden no conseguir viabilidad natal a pesar de los distintos tratamientos prescritos, especialmente en aquellas con triple positividad para AAF y antecedente obstétrico desfavorable. En estas situaciones, se añade hidroxicloroquina preconcepcional (400 mg/día) con/sin prednisona (hasta 10 mg/día). Como alternativas, se puede plantear el uso de estatinas como la pravastatina si hay antecedentes de preeclampsia pasada o actual. En casos muy seleccionados, se podría plantear el uso de plasmaféresis con inmunoglobulinas, si bien es cierto que hay datos contradictorios en la literatura.

No se recomiendan antagonistas de vitamina K durante el embarazo por riesgo teratógeno y se prefiere el uso de la HBPM o heparina no fraccionada, preferentemente la primera por mejor biodisponibilidad, vida media más larga (dosis de 1 vez/día) y menor riesgo de trombopenia.

Tras el parto, la anticoagulación puede reanudarse entre 6-12 horas después de una cesárea y 4-6 horas tras parto vaginal, salvo que exista riesgo elevado de sangrado. Durante el período posparto, se recomienda mantener la anticoagulación debido al elevado riesgo trombótico que presenta la madre. Si hay antecedentes de trombosis previa, lo ideal es reintroducir los antagonistas de vitamina K lo antes posible y, en caso de no existir dichos antecedentes, debemos mantener la HBPM al menos 6-12 semanas, en dosis terapéutica/profiláctica según el riesgo individual de la paciente. No están contraindicados los antagonistas de la vitamina K ni la heparina durante la lactancia.

Pacientes con un síndrome antifosfolípido catastrófico

En primer lugar, se tiene que tratar de identificar la causa desencadenante, en caso de existir, y corregirla⁹. La anticoagulación es el pilar fundamental del tratamiento del síndrome antifosfolípido catastrófico, y hay que introducirla lo más pronto posible con el fin de reducir la elevada mortalidad

que acompaña a esta entidad. Inicialmente, se utilizará HBPM preferentemente por sus propiedades antiinflamatorias/anticoagulantes y, posteriormente, será sustituida por un antagonista de la vitamina K (INR 2-3). Se recomienda el uso de corticoides, en un primer momento en forma de bolo IV (500-1000 mg/día durante 3 días) y, más tarde, desescalar a vía oral en dosis de 1-2 mg/kg de peso (según el riesgo individual) con descenso progresivo. Las Igs IV se usan en dosis de 0,4 g/kg de peso durante 5 días combinadas con plasmaféresis para aumentar la supervivencia. Se considera como la triple terapia a la combinación de la anticoagulación, los corticoides y la plasmaféresis. En casos de refractariedad, se plantea el uso del rituximab, eculizumab²⁷ (especialmente en aquellos casos que presenten datos de microangiopatía mediada por el complemento) y ciclofosfamida (si hay asociación con LES).

Pacientes con manifestaciones no incluidas en los criterios de clasificación

Trombopenia. Por norma general, no requiere tratamiento salvo en casos severos entendidos por cifras inferiores a 20000 plaquetas. En estos supuestos, se plantearía (al igual que en el LES) el empleo de fármacos como la azatioprina o el micofenolato, reservando el rituximab para casos refractarios. En casos seleccionados y multirrefractarios, se podría considerar la esplenectomía.

Afectación valvular cardíaca. Se recomienda la anticoagulación si hay evidencia de embolia o trombo intracardíaco. No hay tratamiento médico como tal. Hasta un 5% podrían requerir de reemplazo valvular.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Importante ●● Muy importante
- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Petri M. Antiphospholipid síndrome. *Transl Res.* 2020;225:70-81. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.006.
2. ● Vela Casasempere P. Síndrome antifosfolípido. En: Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, editor. *Tratado de enfermedades reumáticas de la SER.* 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2022. p. 478-85.
3. ● Palomo I, Segovia F, Ortega C, Pierangeli S. Antiphospholipid syndrome: a comprehensive review of a complex and multisystemic disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:668-77.
4. Riancho Arrabeitia L. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y clasificación del síndrome antifosfolípido. En: Rúa-Figueroa I, González-Gay MA, directores. *Tratado SER de diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunes sistémicas.* Madrid: Editorial Medica Panamericana. 2021. p. 203-11.
5. Chaturvedi SM, Braunstein EA, Brodsky R. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3):607-16. doi: 10.1111/jth.15082.
6. López-Pedraza C, Buendía P, Cuadrado MJ, Siendones E, Aguirre MA, Barbarroja N, et al. Antiphospholipid antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome induce monocyte tissue factor expression through the simultaneous activation of NF- κ B/Rel proteins via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway, and of the MEK-1/ERK pathway. *Arthritis Rheum.* 2006;54:301-1.
7. ● Gaspar P, Sciascia SG, Tektonidou M. Epidemiology of antiphospholipid syndrome: macro- and microvascular manifestations. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(SI):SI24-SI36. doi: 10.1093/rheumatology/kead571.
8. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum On Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the «CAPS Registry». *J Autoimmun.* 2009; 32:240-5.
9. ● Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Vorobev A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024;25(1):668. doi: 10.3390/ijms25010668.
10. Bobba RS, Johnson SR, Davis AM. A review of the Sapporo and revised Sapporo criteria for the classification of antiphospholipid syndrome. Where do the revised Sapporo criteria add value? *J Rheumatol.* 2007;34(7):1522-7.
11. ●● Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(10):1687-702. doi: 10.1002/art.42624.
12. Sobrino Grande C, Villalobos Sánchez L, Valero Expósito M, García Villanueva MJ. Síndrome antifosfolípido. *Medicine.* 2017;12(27):1551-9.
13. ●● Cáliz Cáliz R, Díaz del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, López Longo FJ, Martínez Zamora MÁ, Santamaría Ortiz A, et al. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for Primary Antiphospholipid Syndrome. Part I: Diagnosis, evaluation and treatment. *Reumatol Clin.* 2020;16(2 Pt 1):71-86.
14. ● Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica.* 2020;105(3):562-72. doi: 10.3324/haematol.2019.221945. Epub 2020 Jan 30.
15. Devreese KMJ. How to interpret antiphospholipid laboratory tests. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(8):38. doi: 10.1007/s11926-020-00916-5.
16. Vandeveld A, Devreese KMJ. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome: Insights and hindrances. *J Clin Med.* 2022;11(8):2164. doi: 10.3390/jcm11082164.
17. González Fernández I, Álvarez Castro C, Moriano Morales C, Díez Álvarez E, Pérez Sandoval T, Vallejo Pascual ME. P065 - Anticuerpos antifosfolípido y Espondiloartritis ¿Verdad o mito? Nuestros resultados en un hospital de tercer nivel. *Reumatología Clínica. Especial XLVI Congreso Nacional de Reumatología.* Octubre 2020.
18. Dima A, Nicoleta Popescu D, Moroti R, Stoica E, State G, Negoi F, et al. Antiphospholipid antibodies occurrence in acute SARS-CoV-2 infection without overt thrombosis. *Biomedicine.* 2023;11(5):1241. doi: 10.3390/biomedicine11051241.
19. Signorelli F, Balbi GGM, Aikawa NE, Silva CA, Kupa LVK, Medeiros-Ribeiro AC, et al. Immunogenicity, safety, and antiphospholipid antibodies after SARS-CoV-2 vaccine in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2022;31(8):974-84. doi: 10.1177/09612033221102073.
20. Hoxha A, Perin N, Lovisotto M, Calligaro A, Del Ross T, Favaro M, et al. Risk factors for damage accrual in primary antiphospholipid syndrome: A retrospective single-center cohort study. *J Autoimmun.* 2024;144:103180. doi: 10.1016/j.jaut.2024.103180. Epub 2024 Feb 17. PMID: 38368768.
21. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Grescsele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010(8):237-42.
22. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ.* 2023;380:e069717. doi: 10.1136/bmj-2021-069717.
23. Girón-Ortega JA, Girón-González JA. Direct-acting oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Med Clin (Barc).* 2023;161(2):65-77. doi: 10.1016/j.medcli.2023.03.011.
24. Capecchi M, Abbattista M, Ciavarella A, Uhr M, Novembrino C, Martinielli I. Anticoagulant therapy in patients with antiphospholipid syndrome. *J Clin Med.* 2022;11(23):6984. doi: 10.3390/jcm11236984.
25. ●● Cáliz Cáliz R, Díaz Del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, López Longo FJ, Martínez Zamora MÁ, Santamaría Ortiz A, et al. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for Primary Antiphospholipid Syndrome. Part II: Obstetric antiphospholipid syndrome and special situations. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2020;16(2 Pt 2):133-48. doi: 10.1016/j.reuma.2018.11.004.
26. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. Obstetric antiphospholipid syndrome: Insights on the diagnosis, treatment, and hot issues. 2024;55(3):513-20. Chinese. doi: 10.12182/20240560104.
27. López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R, et al; on behalf the CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the “CAPS Registry”. *Autoimmun Rev.* 2022;21(4):103055. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103055.
28. Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Vorobev A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024;25(1):668. doi: 10.3390/ijms25010668.