

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

MJ Lirola, MS Camacho

Instituto Hispalense de Pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

Lirola MJ, MS Camacho. Síndrome antifosfolípido.
Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:79-89

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno trombofílico adquirido, enfermedad autoinmunitaria multisistémica, en la cual se producen de forma persistente autoanticuerpos contra una variedad de fosfolípidos y proteínas transportadoras de los fosfolípidos. La descripción más temprana de la asociación entre anticoagulantes circulantes y trombosis vascular en los niños es la realizada por Olive y colaboradores en 1979 y por St. Clair en 1981. En años recientes los hallazgos de SAF en los niños se han ido describiendo de forma creciente.

El espectro de las manifestaciones clínicas es amplio, desde pacientes asintomáticos, hasta una enfermedad inminentemente amenazante para la vida como es el SAF catastrófico (CAPS). Cualquier órgano o sistema puede verse afectado como consecuencia de la trombosis a nivel de los grandes vasos o la microcirculación.

Los anticuerpos antifosfolípidos (APL) poseen diferentes propiedades patogénicas, tales como su efecto sobre las vías de coagulación, endotelio y plaquetas, así como su efecto a nivel del tejido neuronal y las vías del complemento.

El **SAF primario** generalmente se define por la presencia de APL en pacientes con trombosis idiopáticas y sin evidencia de otras enfermedades autoinmunitarias o de otros factores “precipitantes”, tales como infecciones, neoplasias, hemodiálisis o APL inducidos por fármacos. El término **SAF secundario** hace referencia al que acontece en pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias (principalmente lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide) (**Tabla 1**). En la última puesta al día sobre los criterios de clasificación del SAF, se sustituyen los términos primario y secundario por la “existencia o no” de otros factores de riesgo de trombosis arterial o venosa.

Tabla 1. Enfermedades sistémicas asociadas al síndrome antifosfolípido

- LES
- AIJ
- Polimialgia reumática
- Síndrome de Behçet
- Esclerodermia
- Síndrome de Sjögren
- Poliarteritis nodosa
- Policondritis recidivante
- Arteritis de células gigantes
- Arteritis de Takayasu
- Anemia hemolítica autoinmune
- Síndrome de Evans
- Púrpura trombocitopénica autoinmune

AIJ: artritis idiopática juvenil; LES: lupus eritematoso sistémico

EPIDEMIOLOGÍA

El SAF pediátrico (SAF-p) es muy raro. Un 3% de los pacientes desarrollarán la enfermedad con menos de 15 años. El SAF-p se presenta de forma ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres (1.2:1), mientras que en el adulto la ratio mujer:hombre se encuentra en torno a 5:1.

El SAF primario y el asociado a otras enfermedades autoinmunitarias ocurren en los niños con una frecuencia similar, siendo el lupus eritematoso sistémico (LES)/lupus-like la enfermedad autoinmunitaria que con mayor frecuencia se asocia a SAF-p. El 21% de los niños con un SAF primario progresan a un LES o síndrome lupus-like. En pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) la prevalencia de APL varía del 7 al 53%; sin embargo, es muy rara la trombosis como complicación.

Se ha descrito la presencia de APL en otras patologías como síndrome hemolítico urémico, nefropatía no lúpica, enfermedad de Perthes, púrpura de Schölein-Henoch y dermatitis atópica.

PATOGENIA

La presencia de los APL es el hallazgo serológico central del SAF. Los test APL detectan un grupo heterogéneo de anticuerpos que poseen diferentes propiedades patogénicas. Aquellos que se asocian con mayor fuerza a las manifestaciones clínicas reaccionan predominantemente contra proteínas séricas transportadoras de fosfolípidos, más que contra los antifosfolípidos *per se*. De estas proteínas las más comunes son la beta2-glicoproteína I (β2-GPI) y la protrombina, aunque han sido impli-

cadas otras proteínas transportadoras de fosfolípidos, como la proteína C, la proteína S y la anexina V.

Los subgrupos de APL detectados más frecuentemente son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y el anticuerpo anti β2-GPI (aβ2-GPI). En general, el AL es más específico para el SAF, mientras que el aCL es más sensible. La especificidad de los aCL para el SAF aumenta con el título y es mayor para los isotipos IgG que para los IgM e IgA. No existe una asociación específica entre las manifestaciones clínicas y un subgrupo de APL en particular.

Diferentes investigaciones muestran el papel central de las **células endoteliales, los monocitos, plaquetas y complemento** en la inducción de trombosis y muerte fetal en el SAF. Las células endoteliales y los monocitos pueden ser activadas por los APL con actividad aβ2-GPI. A su vez, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión y ambas, células endoteliales y monocitos, aumentan la producción de factor tisular. Las plaquetas activadas aumentan la expresión de la glicoproteína 2b-3a y la síntesis de tromboxano A2. El factor nuclear κB y la proteinkinasa mitógeno-activada p38 son mediadores importantes de estos tres procesos. A pesar de la opinión histórica de que la inflamación no era importante en la patogénesis del SAF, resultados de estudios en ratones muestran el papel esencial de la activación del complemento en la trombosis y pérdidas fetales inducidos por los APL. Por otra parte los fragmentos C4d y C3b se depositan en la placenta de los pacientes con SAF.

Pierangeli y colaboradores han propuesto que, después de la activación de las células endote-

liales, monocitos y plaquetas por los APL, se induce un estado procoagulante, que es mediado principalmente por el incremento de la síntesis del factor tisular y tromboxano A2. La activación de la cascada del complemento podría cerrar el círculo y provocar trombosis.

Además, la interacción de los APL con proteínas implicadas en regulación de la coagulación, tales como la protrombina, factor X, proteína C y plasmina, dificulta la inactivación de los factores procoagulantes e impiden la fibrinólisis. La interferencia con la anexina A5, un anticoagulante natural, podría favorecer la trombosis de la placenta y la pérdida fetal. Anomalías en la placentación se han descrito en las pérdidas durante el embarazo en relación con los APL. La β 2-GPI se une directamente a las células citotrofoblásticas cultivadas y posteriormente son reconocidas por los $\alpha\beta$ 2-GPI. Los APL unidos reducen la secreción de gonadotropina coriónica humana. Por otra parte, los APL pueden desencadenar una respuesta inflamatoria mediada por la vía TLR4/MyD88 dando lugar a un daño del trofoblasto.

Independientemente del mecanismo patogénico, es probable que otros factores jueguen un papel determinante en el desarrollo o no de manifestaciones clínicas. Muchos pacientes con niveles persistentemente elevados de anticuerpos nunca presentan trombosis. Podemos encontrar títulos bajos de aCL y $\alpha\beta$ 2-GPI en el 11 y el 7% de los niños sanos, respectivamente. Un segundo suceso debe ser necesario para que se desarrolle trombosis. Por ejemplo, varios factores protrombóticos, tales como el tabaco, la contracepción, la hipertensión, la obesidad y la aterosclerosis, pueden aumentar el riesgo oclusivo vascular en aquellos pacientes con APL positivos.

Aunque los mecanismos patogénicos implicados en el SAF-p no han sido del todo investigados, se asume que deben ser similares a los identificados en el adulto. En una de las series pediátricas más amplias, recientemente publicada, en el 23% de los niños se han identificado factores predisponentes para trombosis: procesos infecciosos, periodos prolongados de inmovilización, cirugía y traumatismos. En el 13% de los casos existía historia familiar de trombosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Según los datos publicados, podrían existir algunas diferencias importantes en el espectro clínico del SAF en relación a la edad de inicio de la enfermedad. Algunos hallazgos son únicos en la población pediátrica: la ausencia de factores de riesgo protrombóticos presentes en los adultos, la incidencia aumentada de APL inducidos por infecciones, la prevalencia de algunas manifestaciones particulares, diferencias en los puntos de corte de los valores para la determinación de APL, y factores específicos de los niños que afectan a la toma de decisión de terapias a largo plazo.

Manifestaciones trombóticas

Las oclusiones vasculares en el SAF-p pueden afectar a venas o arterias a cualquier nivel del sistema vascular y a nivel de cualquier órgano o sistema (**Tabla 2**).

Hasta el 69% de los pacientes pediátricos con trombosis relacionadas con APL presentan uno o más factores de riesgo protrombótico diferentes a la presencia de estos anticuerpos.

Tabla 2. Suceso trombotico al inicio del síndrome antifosfolípido pediátrico

Suceso trombotico	N.º de pacientes	% de pacientes
Trombosis venosa	72	60
TVP en miembros inferiores	49	40
Trombosis del seno venoso cerebral	8	7
Trombosis de la vena porta	4	3
TVP en miembros superiores	3	2
Trombosis venosa superficial	2	2
Trombosis en la aurícula izquierda	2	2
Trombosis en la vena yugular	1	1
Trombosis en la vena cava inferior	1	1
Trombosis en la vena renal	1	1
Trombosis en la vena retiniana	1	1
Trombosis arterial	39	32
Accidente isquémico cerebral	31	26
Trombosis en arteria periférica	3	2
Trombosis de la arteria retiniana	2	2
Infarto de miocardio	1	1
Trombosis de la arteria renal	1	1
Infarto esplénico	1	1
Trombosis de los pequeños vasos	7	6
Isquemia digital	4	3
Microangiopatía trombotica renal	3	2
Trombosis mixta arterial y venosa	3	2
Accidente isquémico y trombosis de la vena porta	1	1
Trombosis de la arteria y vena mesentéricas	1	1
Trombosis de la arteria y vena renales	1	1

En torno al 56% de los pacientes pediátricos con SAF presentan trombosis venosas, el 34% trombosis arterial, el 7% trombosis de pequeños vasos y un 4% trombosis tanto venosa como arterial.

La forma de presentación más frecuente de la trombosis venosa es la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores, seguida de la trombosis del seno venoso cerebral. El suceso de trombosis arterial más frecuente es el accidente isquémico cerebral. La enfermedad cerebrovascular, incluyendo la trombosis de seno venoso y el accidente isquémico, puede presentarse hasta en el 32% de los pacientes pediátricos, cifra significativamente más alta que lo que acontece en el paciente adulto (16-21%).

Los pacientes pediátricos con SAF primario debutan a edades más tempranas y con mayor frecuencia de sucesos tromboticos arteriales, mientras que aquellos con SAF asociado a enfermedades autoinmunitarias son mayores y presentan con mayor frecuencia sucesos tromboticos venosos.

Manifestaciones no tromboticas

Además de la oclusión vascular, los APL han sido asociados con una gran variedad de manifestaciones clínicas “no clásicas”, tales como trombocitopenia, anemia hemolítica, livedo reticularis, corea, mielitis transversa, epilepsia, enfermedad de la válvula cardiaca y otras manifestaciones (Tabla 3). Muchas de estas se asocian a la persistencia de los APL, pero no son específicas del SAF y no están incluidas como criterios clínicos independientes.

Las manifestaciones “no clásicas” más comunes son las hematológicas (39%), las cutáneas (25%) y los trastornos neurológicos no tromboticos (16%). Son más frecuentes en el SAF asociado con enfermedad autoinmunitaria.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas no trombóticas asociadas al inicio del suceso trombótico

Manifestación clínica	N.º de pacientes	% de pacientes
Alteraciones hematológicas	46	38
Síndrome de Evans	15	12
Trombocitopenia	10	8
Leucopenia/linfopenia	10	8
Anemia hemolítica autoinmune	9	7
Alteraciones hemorrágicas	2	2
Alteraciones de la piel	22	18
Livedo reticularis	7	6
Fenómeno de Raynaud	7	6
Úlceras cutáneas	4	3
Lesiones pseudovasculíticas	3	2
Urticaria crónica	1	1
Alteraciones neurológicas	19	16
Migraña/dolor de cabeza	8	7
Corea/atetosis	5	4
Epilepsia	4	3
Pseudotumor cerebri	1	1
Trastornos de la conducta	1	1

Fuente: Pediatrics. 2008;122:e1100-7.

Síndrome antifosfolípido neonatal

Dentro de la edad pediátrica, el periodo neonatal es el que conlleva mayor riesgo de trombosis, debido a la inmadurez del desarrollo del sistema hemostático y a la necesidad frecuente de intervenciones médicas tales como canalización de catéteres y soporte intensivo. El paso transplacentario de los APL (índice de transferencia en torno al 30%) puede contribuir a la patogénesis de la trombosis neonatal, pero no son normalmente una condición suficiente, por lo que sistemáticamente se deben evaluar otros po-

sibles factores de riesgo trombofílico. En cualquier caso se debe monitorizar a estos niños al menos hasta que los anticuerpos sean negativos, así como determinar anticuerpos antifosfolípidos en recién nacidos que hayan sufrido trombosis. En caso de producirse trombosis habitualmente son transitorias y no recurren, por lo que no suelen requerir tratamiento anticoagulante a no ser que existan otros factores de riesgo.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Es una rara variante del SAF. Ocurre en menos del 1% de los casos y se caracteriza por una oclusión acelerada de los pequeños vasos, lo que lleva a un fallo multiorgánico, con una importante morbilidad y mortalidad. Generalmente tiene un comienzo agudo y se define por la afectación de al menos tres órganos o sistemas diferentes en el intervalo de días o semana (Tabla 4). La clínica está normalmente condicionada por una enfermedad microvascular oclusiva agresiva que afecta a riñones, hígado, SNC, corazón, pulmón y piel.

Tabla 4. Criterios preliminares del síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS) (2002)

1. Evidencia de afectación de tres o más órganos, sistemas o tejidos
2. Aparición de las manifestaciones simultáneamente en menos de una semana
3. Confirmación histológica de obstrucción de pequeños vasos en al menos un órgano o tejido
4. Confirmación en laboratorio de presencia de anticuerpos antifosfolípidos

Se define CAPS si los cuatro criterios están presentes

Normalmente, la evidencia de obstrucción vascular debe confirmarse por técnicas de imagen

Se define afectación renal como aumento de creatinina de un 50%, hipertensión arterial grave y/o proteinuria mayor de 500 mg/24 horas

El CAPS también ha sido descrito en niños aunque excepcionalmente y en la mayoría de los casos asociado a una infección previa u otro suceso precipitante.

Recientemente se ha descrito un subtipo de SAF denominado SAF asociado a microangiopatía, engloba diferentes formas de afectación de la microcirculación en las que se puede demostrar la existencia APL, tales como la púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada y síndromes relacionados.

Infecciones inductoras de síndrome antifosfolípido

Muchas infecciones víricas y bacterianas en los niños pueden inducir la producción de APL, los cuales suelen permanecer de forma transitoria y no suelen asociarse a manifestaciones clínicas de SAF. De cualquier forma, el riesgo de desarrollar un SAF no es nulo y existe una creciente lista de agentes infecciosos que se han definido como “precipitantes”: parvovirus B19, citomegalovirus, virus varicela-zóster, infecciones estreptocócicas y estafilocócicas, bacterias gram negativas y *Mycoplasma pneumoniae*.

DIAGNÓSTICO

Se habla de **SAF probable** en aquellos pacientes que tienen APL positivos, pero carecen de criterios clínicos necesarios para clasificarlos como SAF definitivo.

Se habla de **SAF seronegativo** cuando hay manifestaciones clínicas pero los anticuerpos APL son negativos. Deben repetirse, ya que pueden positivizarse meses más tarde.

En 1999 se establecieron los Criterios de Sapporo para la clasificación del SAF que recientemente han sido revisados y publicados en el 2006. Estos criterios no han sido validados en niños, aunque son los que se aplican a esta población, ante la ausencia de criterios pediátricos específicos (**Tabla 5**).

El AL se determina mediante pruebas de coagulación, alarga el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) al bloquear la conversión de protrombina a trombina, mientras que el aCL y a β 2-GPI se determinan por inmunoenálisis, que mide la reactividad inmunológica contra los fosfolípidos o proteínas unidoras de fosfolípidos respectivamente.

Se debe sospechar un síndrome antifosfolípido si existe:

- Una o más trombosis o tromboembolismos de causa desconocida.
- Uno o más resultados adversos en relación con embarazos.
- Trombocitopenia o alargamiento de los tiempos de coagulación inexplicables.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedades que se deben descartar si el paciente ha sufrido una trombosis arterial o venosa inexplicable:

- Factor V Leiden (activa la resistencia a la proteína C).
- Deficiencia de proteína C.

Tabla 5. Criterios de clasificación para el síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos
<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse por imagen, estudio Doppler o histopatología, con la excepción de la trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia de inflamación en la pared del vaso. • Morbilidad en el embarazo: <ul style="list-style-type: none"> – Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal a las diez semanas o más de gestación, documentando la morfología normal por ecografía o examen directo del feto – Uno o más partos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal de 34 semanas de gestación o menos a causa de una preeclampsia o eclampsia grave o una insuficiencia placentaria grave – Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de las diez semanas de gestación en los que se excluyan anomalías anatómicas u hormonales maternas y cromosopatías maternas o paternas.
Criterios de laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> • aCL IgG o IgM en suero o plasma, presentes a título medio o alto (más de 40 unidades de IgG fosfolípidos [GPL] o IgM fosfolípidos [MPL] o mayor del percentil 99) en dos o más ocasiones separados al menos 12 semanas medidos por ELISA • AL presente en plasma en dos o más ocasiones separados por 12 semanas detectados según las guías de la Sociedad Internacional en trombosis y hemostasia: <ul style="list-style-type: none"> – Alargamiento de la coagulación dependiente de fosfolípidos demostrado por un test de screening (TPTa, tiempo de caolín, test de veneno de víbora de Russell diluido, TP, tiempo de texarina) – No se corrige el alargamiento de los tiempos de coagulación mezclándolo con plasma normal pobre en plaquetas – Se corrige el alargamiento de los tiempos de coagulación con el test de screening que añade fosfolípidos – Exclusión de otras coagulopatías (por ejemplo, inhibidor del factor VIII o heparina) • aβ2-GPI IgG y/o IgM isotipo en suero o plasma (título mayor del percentil 99) presente en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia medida por ELISA estandarizado. <p>Se define SAF si están presentes al menos un criterio clínico y un criterio analítico. No se puede diagnosticar un SAF si el criterio analítico y la manifestación clínica están separados por menos de 12 semanas o más de cinco años La coexistencia de factores de riesgo de trombosis no excluye el diagnóstico, pero sí los clasifica como a-con presencia o b-con ausencia de factores de riesgo de trombosis La trombosis venosa superficial no es un criterio clínico</p>

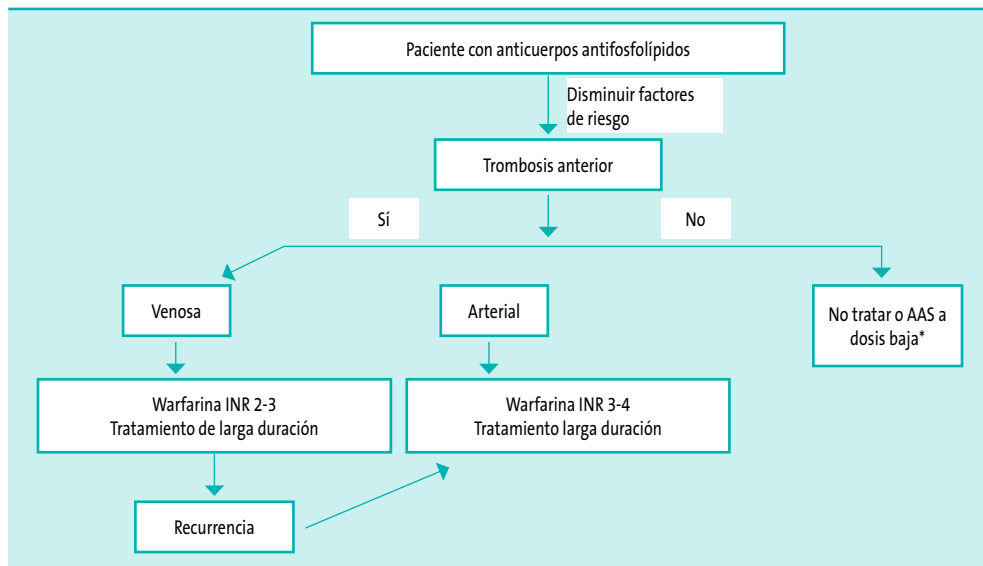
aβ2-GPI: anticuerpo anti-beta2-glicoproteína I; aCL: anticuerpos anticardiolipina; AL: anticoagulante lúpico; ELISA: análisis de inmunoadsorción ligada a las enzimas; TPTa: tiempo parcial de tromboplastina activada; TP: tiempo de protrombina.

- Deficiencia de proteína S.
- Deficiencia de antitrombina III.
- Homocistinemia.
- Síndrome nefrótico.
- Anticonceptivos orales que contienen estrógenos.
- Síndromes mieloproliferativos.
- Enfermedad de Behçet.
- Vasculitis sistémicas.
- Heparina inductora de trombosis.

MANEJO

El manejo se basa en tratamientos antitrombóticos y anticoagulantes (**Figura 1**). No existen estudios de calidad por la dificultad de reclutamiento de pacientes, que suelen ser muy heterogéneos y por la falta de estandarización de laboratorios para la determinación de APL.

Figura 1. Manejo del síndrome antifosfolípido



AAS: ácido acetilsalicílico; INR: *international normalised ratio* (cociente internacional normalizado).

*Si conectivopatía o títulos antifosfolípidos elevados: AAS +/- hidroxycloquina.

Puede ser difícil encontrar el equilibrio entre el riesgo de trombosis y el riesgo que supone el tratamiento. El riesgo de trombosis depende de la situación inmunológica, la historia de trombosis y el tipo de trombosis. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con LA positivo, sobre todo si además tienen positivos los aCL o aD2-GPI. El riesgo es más elevado si el paciente presenta una enfermedad autoinmunitaria concomitante. Si la trombosis ha sido arterial el riesgo es mayor que si ha sido venosa.

Tratamientos

Heparina

- **Bajo peso molecular (HBPM):** fácil manejo en niños, precisa menos controles de laboratorio. Administración subcutánea. En ge-

neral menos efectos secundarios que la heparina sódica no fraccionada (Tabla 6). La dosis varía en función del preparado comercial (Tabla 7)

- **No fraccionada:** se prefiere a la anterior en ciertas circunstancias con riesgo de hemorragia porque su efecto se puede revertir rápidamente con protamina. Administración subcutánea o intravenosa.

Anticoagulantes orales

- Acenocumarol (Sintrom®): iniciar a 3 mg/kg/día.
- Warfarina (Aldocumar®): iniciar a 0,2 mg/kg/día.

Tabla 6. Efectos secundarios de las heparinas

- **Hemorragias:** menos frecuente con HBPM. Se puede neutralizar con protamina
- **Trombocitopenia:** se recomienda un control a las 48 horas de iniciado el tratamiento y luego controles semanales. Si descienden por debajo de 50 000, suspender heparina
- **Osteoporosis:** menor grado si se usa HBPM
- **Lesiones cutáneas:** lo más frecuente son las equimosis en las zonas de punción que pueden llegar incluso a la necrosis cutánea. Pueden mejorar cambiando por otro tipo de HBPM
- **Hipoaldosteronismo:** poco frecuente. Es independiente de la dosis y se resuelve al suspender el tratamiento
- **Elevación de enzimas hepáticas:** su presencia es menor con el uso de HBPM. Se resuelve con la suspensión del tratamiento
- **Eosinofilia:** suele aparecer en el 10% independientemente del tipo de heparina utilizada

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

Antiagregantes

- Ácido acetilsalicílico (Aspirina®).
- Clopidogrel: alérgicos al ácido acetilsalicílico (no hay estudios en niños).

Hidroxiclooroquina

Prevención primaria

En pacientes asintomáticos con APL el riesgo de trombosis es muy bajo (<1%) por lo que la mayoría no es necesario que tomen trata-

miento profiláctico. Existen estudios contradictorios en cuanto a las recomendaciones de utilizar aspirina a dosis bajas. Si los títulos son persistentemente altos, sobre todo AL, y existen otros factores de riesgo de trombosis, parece sensato recomendar tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Aunque los niños suelen tener menos factores de riesgo de trombosis que los adultos, se deben hacer las recomendaciones pertinentes a los adolescentes (fumar, anticonceptivos...).

Se recomienda tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular SC en periodos tales como inmovilización prolongada o después de cirugía.

No está claro si necesitan anticoagulación los pacientes con APL y sin trombosis pero con livedo reticularis, trombocitopenia, anemia hemolítica, corea, vegetaciones en las válvulas cardiacas o disfunción cognitiva.

En pacientes con LES o conectivopatía y APL se recomienda tratamiento con hidroxiclooroquina y aspirina a dosis bajas.

Profilaxis secundaria

No hay un consenso ni estudios estandarizados en cuanto al tratamiento en niños con

Tabla 7. Heparinas de bajo peso molecular

Fármaco	Nombre comercial	Dosis profilaxis SAF	Dosis tratamiento trombosis
Dalteparina	Fragmin®	150 UI/kg/24 h (máx. 18 000 U)	200 UI/kg/24 h
Enoxaparina	Clexane®	0,5-1 mg/kg/12 h	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h
Nadroparina	Fraxiparina®	0,3 cc/24 h	<50 kg: 0,4 cc/12 h
Tinzaparina	Innohep®	50 UI/kg/24 h (máx. 4500 UI)	175 UI/kg/24 h

h: hora; máx.: máximo; SAF: síndrome antifosfolípido.

trombosis y APL. Las trombosis son menos frecuentes en pacientes pediátricos, aunque el riesgo de recurrencia parece ser mayor que en adultos. Dado el riesgo de sangrado y la necesidad de modificar dosis según el peso y la talla, necesitan un estrecho seguimiento.

En trombosis venosa y arterial se inicia el tratamiento con heparina de bajo peso molecular y warfarina para dejarlo con warfarina en 4-5 días.

No hay un consenso en cuanto a la duración del tratamiento. Muchos autores recomiendan tratamiento de por vida en pacientes con SAF.

Las recomendaciones son tratamiento anticoagulante moderado-intensivo (Cociente internacional normalizado [*international normalised ratio*, INR] 2-3) en niños que han tenido una trombosis venosa y APL positivos, e INR mayor de 3 si la trombosis es arterial o recurre. Si se usa heparina el objetivo es mantener un anti-Xa entre 0,5 y 1,2 U/ml en niños mayores de dos meses.

En mujeres embarazadas con APL se recomienda aspirina y añadir heparina a dosis profiláctica si pérdida fetal anterior o a dosis terapéutica si ha habido trombosis.

El tratamiento del CAPS se basa en casos clínicos y opinión de expertos. La mayor supervivencia se ha dado en casos tratados con anticoagulación, corticoides e inmunoglobulinas (IgIV) o plasmaféresis. Incluye tratamiento precoz del factor desencadenante, y corticoides en bolos IV seguidos de prednisona oral a 1-2 mg/kg. Si existen signos de microangiopatía (trombocitopenia, anemia hemolítica...), realizar plasmaféresis con o sin IGIV (400 mg/kg al día durante cinco días). Se han empleado también fibrinolíticos, prostaciclina, ciclosporina, azatioprina, hemodiálisis y esplenectomía. En pacientes que no responden se ha utilizado ciclofosfamida y rituximab. A pesar de los tratamientos agresivos la mortalidad es de un 30-50%. No suelen recurrir y los pacientes que sobreviven permanecen estables con tratamiento anticoagulante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baker WF Jr., Bick RL. The Clinical Spectrum of Antiphospholipid Syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2008;22:33-52.
2. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid Syndrome. *Pediatr Clin N Am.* 2005;52:469-91.
3. Avcin T. Antiphospholipid syndrome in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:595-600.
4. Berkun Y, Kenet G. Pediatric Antiphospholipid Syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:45-7.
5. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, *et al.* Pediatric Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Features of 121 Patients in an International Registry. *Pediatrics.* 2008;122:e1100-7.
6. Kamat AV, D'Cruz DP, Hunt BJ. Managing antiphospholipid antibodies and antiphospholipid

- syndrome in children. *Haematologica*. 2006;91:1674-80.
7. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Systematic Review. *JAMA*. 2006;295:1050-7.
 8. Tuthill JJ, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2009; 33:92-8.
 9. Erkan D, Lockshin MD. New approaches for managing antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009;5:160-70.
 10. Giles I, Rahman A. How to manage patients with systemic lupus erythematosus who are also antiphospholipid antibody positive. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:525-37.
 11. Cimaz R, Descloux E. Pediatric Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am*. 2006;32:553-73.
 12. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66:195-7.
 13. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Espinosa G, Jiménez S, Ingelmo M. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas, 3.ª ed. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2006.
 14. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376:1498-509.
 15. Myones BL. Update on Antiphospholipid Syndrome in children. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; 13:86-9.