

# Síndrome antifosfolípido

M.<sup>a</sup> José Lirola Cruz<sup>(1)</sup>, Marisol Camacho Lovillo<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Grupo IHP. Responsable Hospitalización Pediátrica. Hospital Quironsalud Sagrado Corazón. Sevilla

<sup>(2)</sup>Facultativo Específico Área. Servicio de Inmunología, Reumatología e Infectología Pediátrica.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Lirola Cruz MJ, Camacho Lovillo M. Síndrome antifosfolípido. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:141-154.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

## RESUMEN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por sucesos trombóticos en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL). Es muy raro en niños, representando el 2,8% de los pacientes con SAF. Puede ser primario o asociarse a otras enfermedades autoinmunes, principalmente al lupus eritematoso sistémico. Se produce por una pérdida de tolerancia inmune a los fosfolípidos que activaría las células T, y en el que influyen factores ambientales y genéticos. Los síntomas se deben a la oclusión arterial o venosa, siendo los sucesos trombóticos más frecuentes la trombosis venosa profunda en miembros inferiores, la embolia pulmonar y las complicaciones trombóticas en el sistema nervioso central. Asocia típicamente manifestaciones no trombóticas como trombocitopenia, anemia hemolítica, livedo *reticularis*, corea, nefropatía, mielitis transversa, epilepsia o enfermedad valvular cardíaca. Para su diagnóstico se deben determinar el anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas Ig G e Ig M y anti  $\beta_2$ -glicoproteína I IgG e IgM. No existen criterios clasificatorios validados en niños, por lo que actualmente se usan los criterios de Sapporo. El manejo se basa en el control de los factores de riesgo y el uso de anticoagulantes o antiagregantes, sopesando el riesgo de trombosis frente a los efectos secundarios de los tratamientos. El SAF catastrófico es una forma muy grave y excepcional en niños que generalmente se presenta con microangiopatía trombótica, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. Precisa de un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo.

**Palabras clave:** síndrome antifosfolípido; anticuerpos antifosfolípidos; trombosis; anticoagulación.

## Antiphospholipid syndrome

### ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by thrombotic events in patients with antiphospholipid (aPL) antibodies. It is very rare in children, who amount to 2.8% of all patients with APS. It can be primary or associated with other autoimmune diseases, mainly systemic lupus erythematosus. It is produced by a loss of immune tolerance to the phospholipids leading to T cell activation. The symptoms are due to arterial and / or venous occlusion, and the most frequent thrombotic events are deep vein thrombosis in the lower extremities, pulmonary embolism and thrombotic complications of the central nervous system. It is typically associated with non-thrombotic manifestations such as thrombocytopenia, haemolytic anaemia, livedo reticularis, chorea, nephropathy, transverse myelitis, epilepsy or heart valve disease. Diagnosis requires measurement of lupus anticoagulant, IgG and IgM anticardiolipin and IgG and IgM anti  $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies. No classificatory criteria have been validated in children, and the Sapporo criteria are used in this population at present. Management is based on the control of risk factors and the use of anticoagulant / antiaggregant agents, weighing the risk of thrombosis against the side effects of the treatments. Catastrophic APS is a very severe form that is very rare in children and is usually accompanied by thrombotic microangiopathy, thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia. It requires early diagnosis and aggressive treatment.

**Key words:** antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; thrombosis; anticoagulation.

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF), anteriormente conocido como síndrome anticardiolipina o síndrome de Hughes, es una enfermedad autoinmunitaria sistémica caracterizada por sucesos tromboticos y complicaciones obstétricas que afectan a cualquier órgano o sistema en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) persistentemente positivos<sup>1</sup>.

Los subgrupos de aPL detectados más frecuentemente son el anticoagulante lúpico (AL), anticuerpo anticardiolipina (aCL) y anticuerpo anti  $\beta_2$ -glicoproteína I ( $\beta_2$ GPI). No existe una

asociación específica entre las manifestaciones clínicas y un subgrupo de aPL en particular<sup>2</sup>. El SAF lo podemos encontrar en pacientes en los que no existe evidencia clínica o de laboratorio sugestivas de otra entidad (**SAF primario**) o puede estar asociado a otras enfermedades, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES), aunque también ocasionalmente a otras enfermedades autoinmunes, infecciones, medicamentos y tumores malignos (**SAF secundario**)<sup>3</sup>.

Podemos encontrar diferentes escenarios ante la presencia de aPL: pacientes “portadores” asintomáticos; SAF “clásico” con trombosis

venosas o arteriales recurrentes; mujeres sanas con abortos de repetición; pacientes con positividad para los aPL con manifestaciones no trombóticas y un pequeño subconjunto de pacientes con una forma potencialmente mortal, caracterizada por un rápido desarrollo de microtrombosis que lleva a un rápido fallo multiorgánico y que se denomina SAF catastrófico (SAFC).

En los niños, el SAF puede ocurrir en cualquier momento, desde el periodo neonatal (aPL de procedencia materna o producción *de novo*) hasta la adolescencia. Actualmente no hay criterios validados para el diagnóstico de SAF en la infancia<sup>4</sup>.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de los aPL en la población general se sitúa en torno al 5%. Sin embargo, solo una minoría de estos individuos desarrolla un SAF. Se estima que la incidencia del SAF es de alrededor de 5 casos nuevos por 100 000 personas por año y la prevalencia de alrededor de 40 a 50 casos por 100 000 personas<sup>3</sup>.

Actualmente no hay datos fiables sobre la incidencia y la prevalencia del SAF pediátrico (SAF-p) debido a la falta de criterios clínicos validados. En 2004, se inició un registro internacional de pacientes pediátricos con SAF (el registro Ped-APS) como un proyecto de colaboración del Foro Europeo sobre Anticuerpos Antifosfolípidos y el Grupo de Trabajo de Lupus Eritematoso Juvenil Sistémico de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES). En 2008 se describieron las características demográficas de 121 de estos pacientes: edad media de presentación de 10,7 años (rango de 1 a 17,9

años), proporción mujer-hombre entre 1,2:1 y 3:1, difiriendo de los estudios en adultos, en los cuales la proporción mujer:hombre es típicamente >5:1<sup>5</sup>. Así pues, el SAF-p es muy raro y solo un 2,8% de los pacientes con SAF tienen un inicio de la enfermedad antes de los 15 años<sup>6</sup>. El SAF primario y el asociado a otras enfermedades autoinmunes 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 21-30% de niños con un SAF primario progresan a un LES o síndrome lupus-like. También se han notificado casos de SAF en otras enfermedades reumáticas infantiles, como la artritis idiopática juvenil, la púrpura de Schönlein-Henoch, la enfermedad de Behçet, la poliarteritis nodosa, la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), el síndrome hemolítico urémico y la fiebre reumática. Los pacientes con PTI y aPL deben ser controlados para detectar la progresión a LES<sup>4</sup>.

Algunos estudios han encontrado aPL hasta en el 25% de los niños sanos, sin embargo, la aparición de trombosis es extremadamente rara, debido a que normalmente se trata de subtipos no patógenos que se detectan de forma transitoria y a títulos bajos<sup>2,4</sup>.

## 3. PATOGENIA

Como en otras enfermedades autoinmunes, es difícil determinar el proceso subyacente a la producción de aPL, aunque se cree que el SAF se produce como resultado de una interacción compleja entre factores ambientales y genéticos. Se ha sugerido que antígenos bacterianos o virales que contienen secuencias similares a los fosfolípidos inducen una pérdida de to-

lerancia inmune dando como resultado una activación cruzada de las células T. Respecto a la base genética, se han identificado varias asociaciones a partir de estudios en casos familiares y no familiares, siendo los haplotipos HLA-DR y DQ los que muestran la asociación más consistente con la enfermedad (HLA-DR4, DR7, DR9, DR13, DR53, DQ6, DQ7 y DQ8). Además, se ha demostrado que varios genes no MHC aumentan la susceptibilidad para SAF, incluyendo el IFR5 y STAT4<sup>7</sup>.

Numerosos estudios apoyan la importancia de la activación de monocitos, células endoteliales, plaquetas o complemento, así como la inducción de un estado protrombótico causado por la interferencia con proteínas de la cascada de la coagulación<sup>8</sup>.

La **familia aPL** es un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que interactúan con una gran cantidad de proteínas plasmáticas que se unen a fosfolípidos (PL), principalmente la  $\beta_2$ -glucoproteína I ( $\beta_2$ GPI). Existe evidencia de que los  $\alpha\beta_2$ GPI con especificidad contra el primer dominio de la molécula están más fuertemente asociados con la trombosis y las complicaciones obstétricas que los dirigidos contra otros epítomos de la  $\beta_2$ GPI.

Otras proteínas plasmáticas de unión a PL son la protrombina, trombomodulina, cininógenos, antitrombina III, proteína C, proteína S, anexina I, II y V. El PL más importante al que se unen estas proteínas es la fosfatidilserina, ubicada en la superficie interna de la membrana celular de trofoblastos, monocitos, células endoteliales y plaquetas; al exteriorizarse da como resultado la activación celular, el aclaramiento de las células apoptóticas o activación de la coagulación.

Algunos estudios sugieren que la actividad directa de los aPL puede estar involucrada en las manifestaciones cerebrales no trombóticas y en la morbilidad del embarazo.

Aún no está claro por qué los títulos de aPL pueden persistir altos durante años en pacientes asintomáticos, ocurriendo los sucesos trombóticos solo ocasionalmente. Es probable que el aPL represente una condición necesaria pero no suficiente para inducir la trombosis, y puede ser necesario un segundo desencadenante (o segunda condición procoagulante) para que ocurra una enfermedad clínicamente manifiesta<sup>2</sup>.

Se asume que los mecanismos patogénicos implicados en el SAF-p deben ser similares a los identificados en el adulto. En una de las series pediátricas más amplias y recientemente publicada, en el 23% de los niños se han identificado factores predisponentes para trombosis: procesos infecciosos, periodos prolongados de inmovilización, cirugía y traumatismos<sup>9</sup>. En el 13% de los casos existía historia familiar de trombosis.

#### 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen algunas diferencias importantes en el espectro clínico del SAF en relación con la edad de inicio de la enfermedad. La expresión clínica de los aPL en niños se modifica por varias características del grupo de edad pediátrica prepuberal, como la inmadurez del sistema inmunitario y de otros sistemas y órganos; la salud vascular; la ausencia de factores de riesgo protrombóticos comunes a menudo presentes en adultos; la falta de morbilidad durante el embarazo; la presencia de inmunizaciones de rutina y la exposición frecuente a infecciones virales y bacterianas<sup>2</sup>.

Los datos del registro Ped-APS (hasta la actualidad el que mayor número de casos ha aportado) han proporcionado información sobre el espectro de manifestaciones clínicas tromboticas y no tromboticas en niños<sup>5,9</sup>.

#### 4.1. Manifestaciones tromboticas

Las oclusiones vasculares en el SAF-p pueden afectar a venas o arterias a cualquier nivel del sistema vascular y cualquier órgano o sistema. Los pacientes con SAF-p primario debutan a edades más tempranas y con mayor frecuencia de sucesos tromboticos arteriales, mientras que aquellos con SAF asociados a enfermedades autoinmunitarias son mayores y presentan con mayor frecuencia sucesos tromboticos venosos. Hasta el 69% de los pacientes pediátricos con trombotis relacionadas con aPL, presentan uno o más factores de riesgo protrombotico diferentes a la presencia de estos anticuerpos.

En torno al 56% presentan trombotis venosas, el 34% trombotis arterial, el 7% trombotis de pequeños vasos y un 4% trombotis tanto venosa como arterial (Tabla 1)<sup>5</sup>.

Los sucesos tromboticos más frecuentes son: la trombotis venosa profunda (TVP) en miembros inferiores, la embolia pulmonar y las complicaciones tromboticas en el sistema nervioso central. Las arterias cerebrales son el sitio más frecuente de trombotis arterial en niños, y las formas de presentación son los accidentes cerebrovasculares o los ataques isquémicos transitorios. Otras localizaciones de trombotis arteriales pueden ser las arterias retiniana, coronaria, hepática, mesentérica y periférica<sup>9</sup>.

En cuanto a las manifestaciones pulmonares, el tromboembolismo pulmonar es un síntoma

**Tabla 1.** Suceso trombotico al inicio del SAF pediátrico (Registro Ped-APS)

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

**TVP:** trombotis venosa profunda.

frecuente de la enfermedad y debe hacernos pensar en un SAF en cualquier niño en ausencia de una causa alternativa de trombotis. La hipertensión pulmonar puede deberse a una enfermedad vasooclusiva pulmonar crónica y, por lo general, se asocia con mal pronóstico a

largo plazo. Además, la fibrosis pulmonar también se ha descrito en el contexto del SAF-p, aunque la mayoría de los casos se presentan en pacientes con LES coexistente<sup>7</sup>.

El infarto de miocardio a una edad temprana debe incitar al médico a buscar aPL, ya que se han notificado casos raros de esta asociación en niños. La microangiopatía trombótica renal, un hallazgo raro en adultos con SAF, y la glomerulonefritis focal proliferativa se han descrito en el SAF-p<sup>7</sup>.

#### 4.2. Manifestaciones no trombóticas

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, nefropatía, mielitis transversa, epilepsia, enfermedad de la válvula cardíaca y otras manifestaciones (Tabla 2). 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<sup>2</sup>.

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

Los síntomas neurológicos no trombóticos pueden ser inespecíficos, estando la disfunción neurológica relacionada con una serie de efectos vasculares, inflamatorios y neuronales directos mediados por el sistema inmunitario. El deterioro cognitivo con falta de atención o pérdida de memoria debido a SAF puede ser particularmente difícil de distinguir de las discapacidades de aprendizaje funcional<sup>2</sup>.

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas no trombóticas asociadas al inicio del suceso trombótico (Registro Ped-APS)

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

#### 4.3. Síndrome antifosfolípido neonatal

Los recién nacidos (RN) representan el grupo infantil que con mayor frecuencia desarrolla eventos tromboembólicos, debido en gran parte a las diferencias hemostáticas inherentes al desarrollo. Además, a factores de riesgo congénitos o hereditarios (deficiencia de factor o proteínas o mutaciones genéticas) se suman los adquiridos perinatalmente<sup>2,9</sup>.

La trombosis en los RN de madres con SAF es rara, a pesar de una tasa de transferencia transplacentaria de aPL de aproximadamente el 30%.

En la mayoría de los casos reportados de RN con trombosis perinatal nacidos de madres con aPL las trombosis fueron arteriales (80%), existiendo en la mitad de ellas lesiones de accidente cerebrovascular sugestivas de tromboembolismo intrauterino. El 75% tenían aPL del mismo isotipo que la madre. En el 60% existían factores de riesgo adicionales al aPL (preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, asfixia, sepsis, deshidratación, catéter arterial o venoso y trombofilia congénita). La presencia de aPL como único factor de riesgo se observó en el 30% de los RN a término y en su mayoría pertenecían a un grupo de madres que no fueron tratadas con ácido acetilsalicílico (AAS) o heparina durante el embarazo porque se desconocía el estado de aPL antes del “evento trombótico” en el RN. Además, se ha encontrado que el aCL es el aPL predominante.

El **SAF neonatal de novo** es una condición rara, que en presencia de factores de riesgo trombóticos adicionales puede conducir a una morbilidad y mortalidad importantes.

Aunque cumplen con los criterios para el SAF, estos pacientes pueden representar un subgrupo en el que la enfermedad es transitoria, no se repite y puede que no requiera tratamiento anticoagulante, a menos que exista otros factores de riesgo. En cualquier caso, se debe monitorizar a estos niños al menos hasta que los anticuerpos sean negativos, así como determinar aPL en RN que hayan sufrido trombosis.

#### 4.4. Síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC)

El SAFC es una forma rara y grave de SAF, que generalmente se presenta con microangiopatía trombótica, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. Tiene un comienzo agudo y el diagnóstico se basa en la participación clínica de al menos tres órganos o sistemas diferentes durante un corto periodo de tiempo con evidencia histopatológica de enfermedad oclusiva microvascular y presencia de aPL (**Tabla 3**). Este síndrome, potencialmente amenazante para la vida, representa menos del 1%

**Tabla 3.** Criterios preliminares del síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC)

|  |
|--|
| 1. Evidencia de afectación de 3 o más órganos, sistemas o tejidos <sup>a</sup>   |
| 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 <sup>b</sup>   |
| 4. Confirmación en laboratorio de presencia de anticuerpos antifosfolípidos  |
| <b>Se define SAFC si los 4 criterios están presentes</b>   |
| <b>SAFC probable:</b>  |
| • Cumple los 4 criterios, pero solo afecta a 2 órganos o sistemas  |
| • Cumple los 4 criterios, pero no se ha podido confirmar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en 2 determinaciones separadas por 6 semanas por fallecimiento |
| • Criterios 1, 2 y 4   |
| • Criterios 1, 3 y 4, y el desarrollo de un tercer evento en más de una semana, pero menos de un mes, a pesar de anticoagulación                                     |

<sup>a</sup>Normalmente la evidencia de obstrucción vascular debe confirmarse por técnicas de imagen.

<sup>b</sup>Para confirmación histológica debe haber evidencia significativa de trombosis, aunque ocasionalmente puede coexistir con vasculitis.

de todos los pacientes con SAF. Se ha descrito en niños, aunque excepcionalmente, y en la mayoría de los casos asociado a una infección previa u otro suceso precipitante.

Los aspectos clínicos en los SAFC pediátricos son comparables a los adultos. Las principales manifestaciones clínicas incluyen afectación renal, pulmonar, cerebral, cardíaca y cutánea. Los pacientes con SAFC se presentan con frecuencia con insuficiencia renal y grados variables de hipertensión; algunos pacientes presentan proteinuria y hematuria. La insuficiencia suprarrenal aguda puede ser la presentación inicial, dificultando el diagnóstico. El *shock* cardiogénico puede deberse a una variedad de mecanismos como la trombosis de la arteria coronaria, la microtrombosis cardíaca, la disfunción valvular aguda o la embolia pulmonar masiva.

Algunas condiciones como infecciones, procedimientos quirúrgicos y brotes de lupus pueden ser factores precipitantes de SAFC. En los niños, el SAFC podría incluirse dentro del diagnóstico diferencial de patologías como el síndrome de activación macrofágica (SAM), vasculitis grave, LES, sepsis y púrpura trombocitopénica trombótica<sup>2,9</sup>.

El registro internacional SAFC del Foro Europeo sobre aPL aportó un análisis de 45 casos pediátricos. Las características clínicas, de laboratorio, los tratamientos y los resultados no fueron significativamente diferentes en los niños en comparación con los adultos. Se encontró una mayor prevalencia de infección como factor desencadenante en los SAFC pediátricos (el 60,9% frente al 26,8% en adultos). La mayoría de los pacientes (68,9%) tenían SAF y 28,9% tenía LES. La trombosis de vasos perifé-

ricos (52,2 frente a 34,3%) fue más prevalente en pacientes pediátricos en comparación con los adultos. Además, el SAFC fue la primera manifestación de SAF con mayor frecuencia en pacientes pediátricos (86,6 frente a 45,2%), pero mostraron una tendencia a una menor mortalidad, probablemente considerando la salud vascular relativa, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>10</sup>.

#### 4.5. 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 gramnegativas y *Mycoplasma pneumoniae*<sup>2</sup>.

### 5. DIAGNÓSTICO

En 1999 se establecieron los Criterios de Sapporo para la clasificación del SAF, que se revisaron en 2006 (Tabla 4)<sup>11</sup>. Estos criterios no han sido validados en niños, y aunque son específicos, pueden carecer de sensibilidad en pacientes pediátricos. Los expertos señalan la necesidad de elaborar unos criterios pediátricos y recomiendan la inclusión de manifestaciones no trombóticas y la eliminación del criterio de morbilidad en el embarazo<sup>12</sup>. Existen pacientes con SAF probable que no cumplen los criterios de Sapporo, pero presentan características clínicas y de laboratorio típicas que no



**Tabla 4.** Criterios de clasificación para el síndrome antifosfolípido (SAF)

| Criterios clínicos  |
|---|
| <p><b>1. Trombosis vascular:</b> uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse por imagen o estudio Doppler o histopatología, con la excepción de la trombosis venosa superficial<sup>a</sup>. Para la confirmación histopatológica la trombosis debe estar presente sin evidencia de inflamación en la pared del vaso</p>   |
| <p><b>2. Morbilidad en el embarazo:</b></p> <p>a. Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal a las 10 semanas o más de gestación, documentando la morfología normal por ecografía o examen directo del feto</p> <p>b. 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</p> <p>c. 3 o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de las 10 semanas de gestación en los que se excluyan anomalías anatómicas u hormonales maternas y cromosomopatías maternas o paternas</p>   |
| Criterios de laboratorios   |
| <p>1. aCL IgG o IgM en suero o plasma, presentes a título medio o alto (&gt;40 GPL o MPL o &gt;P<sub>99</sub>) en 2 o más ocasiones separados al menos 12 semanas medidos por ELISA</p>   |
| <p>2. AL presente en plasma en 2 o más ocasiones separados por 12 semanas detectados según las guías de la Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia :</p> <p>a. 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)</p> <p>b. No se corrige el alargamiento de los tiempos de coagulación mezclándolo con plasma normal pobre en plaquetas</p> <p>c. Se corrige el alargamiento de los tiempos de coagulación con el test de screening que añade fosfolípidos</p> <p>d. Exclusión de otras coagulopatías (por ejemplo, inhibidor del factor VIII o heparina)</p> |
| <p>3. aβ2-GPI IgG o IgM isotipo en suero o plasma a título medio o alto (título &gt;P<sub>99</sub>) presente en 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia medido por ELISA</p>  |
| <p>Se define SAF si están presentes al menos un criterio clínico y un criterio analítico<sup>b</sup></p>  |

<sup>a</sup>La trombosis venosa superficial no es un criterio clínico.

<sup>b</sup>No se debería clasificar a un paciente como un SAF si el criterio analítico y la manifestación clínica están separados por menos de 12 semanas o más de 5 años.

forman parte de los criterios. La coexistencia de factores de riesgo de trombosis no excluye el diagnóstico, pero sí los clasifica como 1) con presencia o 2) con ausencia de factores de riesgo de trombosis<sup>3</sup>.

Se deben determinar para el diagnóstico AL, aCL IgG e IgM y aβ2-GPI IgG e IgM. En todos los pacientes con LES<sup>p</sup> se debe hacer *screening* de APL, así como vigilar a los niños con SAF primario por la probabilidad de que desarrollen

un LES en los años siguientes, ya que el riesgo de progresión podría ser mayor en niños comparado con adultos<sup>12,13</sup>.

El AL se determina mediante pruebas de coagulación, ya que alarga el TPTa al bloquear la conversión de protrombina a trombina, mientras que el aCL y aβ2-GPI se determinan por inmunanálisis, que mide la reactividad inmunológica contra los fosfolípidos o proteínas unidas a fosfolípidos respectivamente. Existen cambios

en los niveles de las proteínas de la coagulación durante el desarrollo, así como diferentes rangos de normalidad del TPTa para cada edad, por lo que se deberían establecer valores normales de AL para cada rango de edad. Utilizar el TP o TPTa como screening de AL puede dar lugar a falsos positivos y negativos. En general, el AL es más específico para SAF y el aCL es más sensible, siendo mayor la especificidad a mayor título, y mayor para IgG que para IgM e IgA. La triple positividad (AL, aCL y a $\beta$ 2-GPI) es más significativa que si solo son positivos uno o 2 de los APL<sup>2</sup>.

En la práctica clínica se debe sospechar la existencia de SAF ante cualquier niño o adolescente con trombosis arterial o venosa sin explicación, sobre todo si existen recurrencias y se acompañan de trombopenia, anemia hemolítica, corea, livedo *reticularis* o alargamiento de los tiempos de coagulación<sup>13</sup>.

## 6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedades que se deben descartar si el paciente ha sufrido una trombosis arterial o venosa inexplicable<sup>13</sup>:

- Factor V Leiden (activa la resistencia a la proteína C).
- Deficiencia de proteína C.
- Deficiencia de proteína S.
- Deficiencia de antitrombina III.
- Hiperhomocisteinemia.
- Síndrome nefrótico.

- Anticonceptivos orales que contienen estrógenos.
- Síndromes mieloproliferativos.
- Enfermedad de Behçet.
- Vasculitis sistémicas.
- Heparina inductora de trombosis.
- Enfermedades autoinflamatorias.

Algunas nuevas enfermedades autoinflamatorias como la vasculopatía asociada a STING, estimulador del gen del interferón de inicio en la infancia (SAVI) o el déficit de adenosín deaminasa 2 (DADA-2) pueden presentarse con manifestaciones clínicas similares a las vasculitis primarias como livedo racemosa, úlceras cutáneas, infartos cerebrales o trombopenia, que obligan a hacer el diagnóstico diferencial con el SAF. La haploinsuficiencia de A20 se caracteriza por manifestaciones similares a la enfermedad de Behçet de inicio en la infancia, describiéndose casos con vasculitis del sistema nervioso central (SNC) y retinianas<sup>14</sup>.

## 7. ABORDAJE TERAPÉUTICO

La baja prevalencia del SAF en niños y la ausencia de estudios de calidad, hacen que existan diferencias de manejo entre centros y que este se extrapole de la experiencia en adultos, basándose fundamentalmente en series de casos y opinión de expertos. Por este motivo, desde el proyecto Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) se han elaborado unas recomendaciones con el fin de homogeneizar su manejo<sup>12</sup> (Tabla 5).

**Tabla 5.** Recomendaciones SHARE para manejo del síndrome antifosfolípido (SAF) y síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC)<sup>11</sup>

| Recomendación  | Nivel de evidencia | Fuerza |
|--|--------------------|--------|
| <b>Recomendaciones SAF</b>   |                    |        |
| 1. En pacientes con LESp y aPL, se debe considerar añadir tratamiento antiagregante a la hidroxicloroquina, como prevención primaria de trombosis  | 3                  | C      |
| 2. Cuando un paciente presenta un evento venoso trombótico, está indicado tratamiento anticoagulante cuando las manifestaciones se relacionan con aPL  | 3                  | C      |
| 3. Cuando un paciente presenta un evento venoso trombótico asociado a aPL persistentemente positivos, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado  | 3                  | C      |
| 4. Cuando un paciente presenta un evento trombótico arterial asociado a aPL persistentemente positivos, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado o tratamiento combinado con anticoagulación y antiagregación   | 3                  | C      |
| 5. Cuando un paciente presenta un evento trombótico recurrente asociado a aPL persistentemente positivos, a pesar de anticoagulación oral con INR 2,0-3,0, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado para alcanzar INR 3,0-4,0 o tratamientos alternativos como heparina de BPM a dosis terapéuticas | 3                  | C      |
| <b>Recomendaciones SAFC</b>  |                    |        |
| 1. Se debe considerar tratamiento inmediato combinado con anticoagulación, corticoides, plasmaféresis con o sin IGIV   | 3                  | C      |
| 2. También debe considerarse como opciones de tratamiento rituximab u otros inmunosupresores   | 3                  | C/D    |
| 3. Existen algunos datos que apoyan el uso rutinario de tratamiento antiagregante  | 4                  | D      |

**BPM:** bajo peso molecular; **LESp:** Lupus eritematoso sistémico pediátrico; **aPL:** anticuerpos antifosfolípidos; **IGIV:** inmunoglobulinas intravenosas.

### Los objetivos del tratamiento son:

- Identificación y modificación de factores de riesgo.
- Sopesar el riesgo de efectos secundarios de los tratamientos posibles, incluido el sangrado.
- Tratamiento de la trombosis aguda.
- Evitar la trombosis en pacientes asintomáticos (profilaxis primaria).
- Prevenir recurrencias (profilaxis secundaria)<sup>4</sup>.

El riesgo de trombosis depende de la situación inmunológica, la historia de trombosis previas y el tipo, pudiendo ser difícil encontrar el equilibrio entre el riesgo de trombosis y los riesgos de los tratamientos. Los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar un evento trombótico son aquellos con AL positivo, sobre todo si además tienen positivos los aCL o  $\alpha 2$ -GPI, aquellos que presentan una enfermedad autoinmune concomitante y los que tienen antecedentes de trombosis arterial previa.

En general los niños tienen menos factores de riesgo de trombosis que los adultos, si bien es cada vez más importante hacer hincapié en la

educación y prevención de factores de riesgo, tales como la obesidad o el tabaco, desde la infancia y adolescencia.

### Factores de riesgo de trombosis:

- Factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo I, colesterol LDL elevado o HDL bajo, antecedentes familiares de eventos prematuros cardiovasculares, obesidad, disminución del filtrado renal, tabaco).
- Coexistencia de trombofilia.
- Síndrome nefrótico.
- Inmovilización.
- Cirugía.
- Neoplasia.
- Anticonceptivos orales.

#### 7.1. Tratamientos

El manejo se basa en tratamientos antitrombóticos y anticoagulantes.

- **Heparina:**
  - Bajo peso molecular (HBPM): fácil manejo en niños, precisa menos controles de laboratorio. Administración subcutánea. En general presenta menos efectos secundarios que la heparina sódica no fraccionada.
  - 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.

Los efectos secundarios más frecuentes de los tratamientos con heparina son las hemorragias, equimosis en zonas de punción, trombopenia, elevación de enzimas hepáticas, eosinofilia y osteoporosis.

- **Anticoagulantes orales** (antagonistas de la vitamina K): acenocumarol, warfarina. No hay estudios en niños de los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores directos de la trombina y del factor Xa).
- **Antiagregantes:** ácido acetilsalicílico, clopidogrel (en alérgicos a la aspirina, aunque no hay estudios en niños).
- **Hidroxicloroquina:** antimalárico de uso en LES con propiedades antiagregantes.

#### 7.2. Profilaxis primaria

Dado que los niños no suelen tener otros factores de riesgo trombóticos y sí actividades con potencial riesgo de sangrado, en general, no requerirían profilaxis primaria con antiagregantes.

Se recomienda tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea 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 cardíacas o disfunción cognitiva. En pacientes con LES o conectivopatía y aPL se recomienda tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante además de

hidroxicloroquina dado que el estado inflamatorio es un factor de riesgo de trombosis, si bien continúa siendo un tema de debate<sup>4</sup>.

### 7.3. Profilaxis secundaria

No hay estudios estandarizados en cuanto al tratamiento en niños con trombosis y APL.

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 para pasar posteriormente a anticoagulantes orales.

Las recomendaciones son tratamiento anticoagulante moderado-intensivo (INR 2,0-3,0) en niños que han tenido una trombosis venosa y aPL positivos, añadir antiagregantes si la trombosis es arterial, e INR >3,0 si la trombosis recurre. Si se usa heparina, el objetivo es mantener un anti-Xa entre 0,5 y 1,2 U/ml en niños mayores de 2 meses.

En 54 pacientes, adultos jóvenes con LES refractario y SAF, se obtuvieron buenos resultados tras trasplante de médula ósea, en cuanto a suspensión de tratamiento anticoagulante (64%), negativización de APL (10%) y no recurrencias (seguimiento 8-29 meses), pudiendo ser una opción terapéutica en casos seleccionados que no hayan respondido a otros tratamientos<sup>15</sup>.

Aunque las trombosis son menos frecuentes en pacientes pediátricos con aPL positivos que en adultos, el riesgo de recurrencia es mayor (20 frente a 3-16%)<sup>4</sup>. No está establecida la duración óptima del tratamiento anticoagulante, si bien los expertos coinciden en que debe ser prolongada e individualizarse en cada caso<sup>7</sup>.

En el registro europeo de SAF la mortalidad fue del 9,3% a los 10 años, si bien no se registró ningún fallecimiento en menores de 18 años<sup>3</sup>.

### 7.4. Tratamiento del SAF

Se basa en casos clínicos y opinión de expertos. La mayor supervivencia se ha dado en casos tratados con anticoagulación, corticoides, plasmaféresis ± inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). Incluye tratamiento precoz del factor desencadenante, y corticoides en bolos intravenosos seguidos de prednisona oral a 1-2 mg/kg. Si existen signos de microangiopatía (trombocitopenia, anemia hemolítica...) se recomienda realizar plasmaféresis con o sin IGIV (400 mg/kg al día, durante 5 días). Se han empleado también fibrinolíticos, prostaciclina, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, hemodiálisis y esplenectomía. En pacientes que no responden debe considerarse el uso de rituximab. El eculizumab, inhibidor de la vía del complemento, se ha utilizado con éxito en varios casos en adultos y puede ser un tratamiento prometedor en la prevención de recurrencias<sup>12</sup>. Las recomendaciones SHARE para el SAF se exponen en la **Tabla 5**.

A pesar del empleo de tratamientos agresivos, la mortalidad continúa siendo elevada (30-50%), si bien en pacientes pediátricos parece ser algo menor que en pacientes adultos (26,1% frente a 40,2%)<sup>10</sup>. No suele haber recurrencias y los pacientes que sobreviven permanecen estables con tratamiento anticoagulante.

La **trombopenia** del SAF suele ser moderada y no requerir tratamiento adicional. En casos graves el tratamiento recomendado son los corticoides, pudiendo utilizarse IGIV y rituximab en casos refractarios<sup>13</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Noureldine MHA, Nour-Eldine W, Khamashta MA, Uthman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):860-86.
2. Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, Myones BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(4):27.
3. Cervera R. Antiphospholipid síndrome. *Thromb Res.* 2017;151 Suppl 1:S43-S47.
4. Rumsey DG, Myones B, Massicotte P. Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood: A review. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;67:34-40.
5. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, *et al.* Paediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics.* 2008;122:e1100.
6. Nageswara Rao AA, Elwood K, Kaur D, Warad DM, Rodríguez V. A retrospective review of pediatric antiphospholipid and thrombosis outcomes. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28(3):205-10.
7. Wincup C, Ioannou Y. The differences between childhood and adult onset antiphospholipid syndrome. *Front Pediatr.* 2018;6:362
8. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med.* 2017;17(3):257-67.
9. Meroni PL, Argolini LM, Pontikaki I. What is known about pediatric antiphospholipid syndrome? *Expert Rev Hematol.* 2016;9(10):977-85.
10. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Gregory S, de Meis E, Rodrigues CE, *et al.* Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):157-62.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
12. Groot N, de Graeff N, Avcin T, *et al.* European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1637-41.
13. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid Syndrome. *Pediatr Clin N Am.* 2005;52(2):469-91.
14. Alghamdi M. Autoinflammatory Disease-Associated Vasculitis/Vasculopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(12):87.
15. Leone A, Radin M, Almarzooqi AM, Al-Saleh J, Roccatello D, Sciascia S, Khamashta M. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in Systemic Lupus Erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(5):469-77.