

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

► A. Conte, N. Cadoudal, V. Siguret

Laboratoire d'Hématologie, Groupe Hospitalier Charles Foix-Jean Rostand, AP-HP, Ivry

Editor: Dr. Camilo Fernández Espina

Colaboración: Dr. Miguel Blasco Vega

Asociación Española de Farmacéuticos Analistas
Modesto Lafuente, 3 – 28010 Madrid

AEFA agradece a **Biologiste et Praticien** las facilidades y autorización desinteresada para la traducción al español y la inserción de sus artículos en los Cuadernos de Formación. Los autores de los originales no son, en ningún caso, responsables de la absoluta fidelidad en la traducción de los mismos.

1. Definición y detección de los anticuerpos antifosfolípidos
 - 1.1. Anticoagulantes lúpicos
 - 1.2. Anticuerpos antifosfolípidos detectados por métodos inmunológicos
2. Circunstancias de aparición de los anticuerpos antifosfolípidos e interpretación
3. Síndrome de antifosfolípidos (SAPL)
 - 3.1. Definición del SAPL
 - 3.2. SAPL primario y SAPL secundario
 - 3.3. Manifestaciones clínicas
 - 3.4. Síndrome catastrófico del SAPL
 - 3.5. Fisiopatología
 - 3.6. Diagnóstico diferencial: etiologías de las trombosis en el adulto
 - 3.7. Principios del tratamiento
4. Conclusión

Resumen

Los anticuerpos antifosfolípidos representan una familia heterogénea de auto y de aloanticuerpos. Se detectan en las pruebas de coagulación o inmunológicas. Su presencia no es siempre patológica. Asociados con manifestaciones trombóticas, definen una entidad clínica específica: el Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAPL) que puede ser primario o secundario a una enfermedad autoinmune.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

Como consecuencia de la política de integración de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica –COLABIOCLI– en el área científica, el Comité de Redacción de *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* ha concretado la iniciativa creando la Sección Permanente Latinoamericana, con los trabajos más relevantes de las distintas publicaciones de la región. La reimpresión de los mismos ha sido autorizada por el Consejo Editorial de las respectivas publicaciones oficiales.

PLAN

1. Definición y detección de anticuerpos antifosfolípidos
2. Circunstancias de la aparición de anticuerpos antifosfolípidos e interpretación
3. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

1. Definición y detección de los anticuerpos antifosfolípidos

Los fosfolípidos son los principales constituyentes de las membranas celulares. Se han evidenciado anticuerpos antifosfolípidos dirigidos contra estos fosfolípidos o contra proteínas asociadas a ellos. Su existencia es conocida desde los trabajos de Moore en 1952 que mostraron la aparición de falsos positivos en las pruebas de serología sifilítica. En efecto, los falsos positivos se producían en la prueba de VDRL que utilizaba fosfolípidos, mientras que las reacciones treponémicas específicas daban negativas (TPHA, Nelson).

El término anticuerpos antifosfolípidos agrupa a una familia de auto y aloanticuerpos de especificidad amplia, descubiertos bien por la prolongación *in vitro* de los tiempos de coagulación dependientes de los fosfolípidos (entonces se les llamó anticoagulantes lúpicos) o bien por pruebas inmunológicas.

1.1. ANTICOAGULANTES LÚPICOS

Los anticoagulantes lúpicos (LA, por su nombre en inglés, *lupus anticoagulant*) tienen la propiedad de alargar los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos: son anticoagulantes circulantes (ACC).

El anticoagulante lúpico fue definido en 1983 por un comité internacional «como un anticoagulante que prolonga el tiempo de cefalina activada (TCA) y a veces el tiempo de Quick de un plasma, pero que no inactiva de modo específico ninguno de los factores de coagulación conocidos». Esta definición es objeto de numerosas controversias debido a la ausencia de normalización de las técnicas de hemostasia y a la diversidad de las cefalinas disponibles.

ZOOM SOBRE... TIEMPO DE CEFALINA ACTIVADA (TCA)

Varios TCA alargados de manera aislada, sin tratamiento anticoagulante y medidos a lo largo de meses, deben hacer pensar en la presencia eventual de anticoagulante lúpico.

Los reactivos utilizados para la medida del TCA tienen sensibilidad diferente frente a la heparina, frente al déficit de factores de la vía endógena y a los anticoagulantes lúpicos.

1.1.1. Principio de las diferentes pruebas que detectan anticoagulante lúpico

La búsqueda de anticoagulante lúpico se hace en plasma citratado pobre en plaquetas, es decir, doblemente centrifugado, con el fin de eliminar el máximo de plaquetas (éstas son ricas en fosfolípidos aniónicos particularmente de membrana). Al descongelar el plasma, las plaquetas residuales son lisadas y los fosfolípidos liberados son susceptibles de neutralizar los LA de título bajo. El tubo correctamente lleno debe centrifugarse una primera vez 15 min a 2.500 g (4.000 revoluciones/min en una centrifuga típica), después se decanta el plasma y se centrifuga de nuevo 15 min a 4.000 revoluciones/min. El plasma se puede congelar y ser conservado a -20 °C durante varias semanas.

El reactivo debe contener los fosfolípidos.

• Tiempo de cefalina activada (TCA)

El TCA es un examen prescrito para la detección de un déficit de factores de la vía endógena, detección de un anticoagulante circulante o para el control de un tratamiento heparínico. Se pueden usar varios reactivos, pero cada uno tiene una sensibilidad diferente en estas tres situaciones. Es preferible utilizar un reactivo de sensibilidad media, pero sensible en los tres casos indicados. Se puede usar un segundo reactivo más específico para aquello que se busque.

La sensibilidad de las pruebas de LA varía con el reactivo utilizado, particularmente con el tipo de activador: la sílice micronizada es la prueba más sensible en comparación con caolín; el ácido elágico puede también utilizarse como activador para una búsqueda de los LA. La Tabla I resume la sensibilidad de ciertos reactivos de TCA para la misma muestra de acuerdo con los activadores utilizados. Cuanto más alto es el índice de Rosner, el reactivo es más sensible a la presencia de LA.

El PTT-LA es un tiempo de cefalina sensibilizado específicamente utilizado para la búsqueda de LA.

Tabla 1. Sensibilidad de algunos reactivos de TCA para los LA.

Reactivos	Rosner
PTT-LA Stago	36
APTT Biomérieux	28
PTTA Stago	26
TCA Sílice IL	18
CK Prest Stago	17

• Tiempo de Tromboplastina diluida (TTD)

El TTD es un Tiempo de Quick sensibilizado mediante la utilización de una dilución alta de la tromboplastina, extracto tisular orgánico cargado de fosfolípi-

dos. En general se hacen dos diluciones: 1/50 y 1/500 (u otra dilución). Éstas permiten hacer el reactivo sensible a la presencia de LA.

- *Tiempo de veneno de víbora Russell diluido (dRVVT)*

El dRVVT usa un veneno activador directo del factor X activo en presencia de fosfolípidos. Es menos sensible a las anomalías que afectan a los factores por debajo del X, es decir VII, VIII, IX, XI, XII.

- *Staclot LA*

Esta prueba consiste en neutralizar los LA utilizando fosfolípidos purificados hexagonales.

1.1.2. DIAGNÓSTICO

Debe asegurarse previamente que el paciente no está siendo tratado con un derivado heparínico, incluso a dosis profiláctica. La búsqueda de LA puede hacerse si el paciente está tomando AVK, pero es preferible que su RIN sea inferior a 3. En caso de pacientes tratados con AVK, conviene efectuar de una vez todas las pruebas de detección en una mezcla Paciente + Testigo.

La presencia de LA será detectada y luego confirmada con la asociación de varias pruebas de sensibilidad variable en 4 etapas principales:

- *Primera etapa.* Detección por alargamiento de los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos.

Las pruebas utilizadas de detección son TCA (cefalina simple o sensibilizada), TTD o dRVVT. De rutina, la primera prueba utilizada en general es el TCA. Ante el alargamiento aislado de TCA (en la práctica, un resultado Paciente/Testigo > 1,20) observado de manera fortuita, se puede hacer como prueba de orientación,

la medida del TCK (tiempo de cefalina + caolín), cuyo reactivo es más sensible a los déficit en factores de la vía endógena (VIII, IX, XI y XII) y poco sensible a los LA.

- *Segunda etapa.* Detección por ausencia de corrección del tiempo medido sobre una mezcla plasma + testigo en partes iguales.

El TCA o el tiempo de cefalina sensibilizado cuenta entre las pruebas más corrientemente utilizadas para la prueba de corrección Paciente + Testigo (P+T). Para evaluar la corrección se calcula el índice de Rosner:

$$\text{Índice de Rosner (IR)} = \frac{\text{TCA (T + T)} - \text{TCA (T)}}{\text{TCA (P)}} \times 100$$

Interpretación: hay ausencia de corrección si IR > 15, corrección si IR < 12; el resultado es dudoso si 12 < IR < 15.

El TTD también se mide con una mezcla Paciente + Testigo con el cociente

$$\frac{\text{TTD (P+T)}}{\text{TTD (T)}}$$

Interpretación: el resultado del cociente $\frac{\text{TTD (P+T)}}{\text{TTD (T)}}$

orienta hacia la presencia de LA si es superior a 1,15, dudoso entre 1,10 y 1,15, y negativo si es inferior a 1,10.

Estos resultados serán una primera orientación hacia la presencia de LA o hacia un déficit en Factores (Tabla II).

- *Tercera etapa.* Confirmación de la dependencia de la prueba de fosfolípidos.

- Utilizando una concentración alta de fosfolípidos=prueba de neutralización. Ejemplo: Staclot-LA, dRVVT. Se observa un acortamiento del tiempo de coagulación del paciente que manifiesta la neutralización del inhibidor por el exceso de fosfolípidos.

Tabla II. Criterios de positividad de las pruebas para diagnóstico de los LA

	Negativo	Dudoso	Positivo
TCA, PTT-LA	<12	12-15	>15
$IR = \frac{\text{TCA (M + T)} - \text{TCA (T)}}{\text{TCA (M)}} \times 100$			
TTD	<1,10	1,10-1,20	>1,20
$\frac{\text{TTD (P+T)}}{\text{TTD (T)}}$			
dRVVT			
Despistaje (M/T)	<1,10	1,10-1,20	>1,20
Confirmación (Prueba de neutralización)	<1,10	1,10-1,20	>1,20
* DRVVT como prueba de confirmación es un tiempo medido después de añadir fosfolípidos solamente en caso de detección positiva. El informe normalizado se calcula así: $\frac{\text{Tiempo de la prueba de detección del paciente}}{\text{Tiempo de la prueba de detección del testigo}} / \frac{\text{tiempo de la prueba de confirmación del paciente}}{\text{tiempo de la prueba de confirmación del testigo}}$			

- Utilizando una concentración muy débil de fosfolípidos=dilución. Ejemplo: diluir la tromboplastina a 1/500 mientras que la primera dilución usada en la prueba fue 1/50: el alargamiento del tiempo del paciente estará muy aumentado en caso de presencia de LA.

- *Cuarta etapa.* Comprobación de la ausencia de anomalía de la coagulación asociada a LA.

La dosificación de los factores de la vía intrínseca debe ser realizada con el fin de eliminar la presencia de un déficit o de un inhibidor específico antifactor asociado.

El efecto anticoagulante de LA actúa únicamente *in vitro*. Su presencia persistente *in vivo* provoca, por el contrario, un aumento del riesgo trombotico. Por tanto, la persistencia de LA debe ser controlada 12 semanas después de su primera detección. Debe realizarse paralelamente una búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos por métodos inmunológicos.

1.2. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS DETECTADOS POR MÉTODOS INMUNOLÓGICOS

1.2.1. Definición

Los anticuerpos antifosfolípidos son anticuerpos cuyas dianas antigénicas son los fosfolípidos, la asociación fosfolípidos-proteínas o sólo las proteínas. Entre estas proteínas, las más conocidas son la beta 2 glicoproteína I (β_2 -GPI), identificada como el principal cofactor de los anticuerpos anticardiolipina, la protrombina y la anexina V.

En las pruebas inmunológicas, primero se buscan los anticuerpos anticardiolipina (ACL), que se fijan a la cardiolipina (fosfolípidos de la membrana interna de las mitocondrias). En segundo lugar, cuando la búsqueda de anticuerpos anticardiolipina es positiva, es posible investigar anticuerpos dirigidos contra una mezcla de fosfolípidos aniónicos (fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina) o contra cada uno de ellos.

Es conveniente distinguir los ACL, para los que la reactividad frente a la cardiolipina no depende de la presencia de un cofactor plasmático en el medio reaccional (verdaderos ACL), de los dependientes, que reconocen un complejo cardiolipina-cofactor, incluso al propio cofactor. Los primeros se encuentran esencialmente en infecciones, mientras que los otros están presentes en enfermedades autoinmunes y, por ende, en el SAPL.

1.2.2. Pruebas inmunológicas

La técnica ELISA permite determinar el isotipo de ACL, IgG, M o A. En el curso del SAPL, los ACL son, en la mayoría de los casos, del isotipo IgG; el isotipo

IgM es el más raro y está casi siempre asociado al isotipo IgG. Al ser excepcional la presencia de IgA, su búsqueda de rutina presenta poco interés. Por otro lado, los resultados son semicuantitativos, permitiendo diferenciar un título nulo, débilmente positivo, positivo moderado o fuertemente positivo, aunque las técnicas están mal normatizadas.

Los anticuerpos anti β_2 -GPI se buscan:

- si los anticuerpos anticardiolipina IgG son débilmente positivos y de manera aislada;
- si los anticuerpos anticardiolipinas IgM son aisladamente positivos;
- si la búsqueda de anticuerpo anticardiolipina y de LA son negativas, con un cuadro clínico muy sugerente del SAPL.

2. CIRCUNSTANCIAS DE APARICIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS E INTERPRETACIÓN

La frecuencia de los anticuerpos antifosfolípidos en el sujeto sano es mal conocida por falta de estudios prospectivos en muestras representativas. La prevalencia de LA se sitúa en alrededor del 2 al 10% en las series publicadas. La prevalencia de los ACL sería más elevada (5 al 19%), pero los ACL y LA se encuentran raramente de manera conjunta en un sujeto sano.

Los anticuerpos antifosfolípidos se detectan transitoriamente en numerosas infecciones bacterianas y virales. Entre las infecciones crónicas, EBV y VIH son las que están implicadas la mayoría de las veces.

Un anticuerpo de naturaleza antifosfolípica (ACL o LA) se encuentra en más del tercio de los pacientes lúpicos cualquiera que sea su origen étnico y geográfico. Otras numerosas patologías inducen anticuerpos antifosfolípidos (Tabla III). Pueden tener un origen iatrogénico (clorpromazina, procainamida, hidralazina, quinidina, fenitoína, interferón).

En los ancianos, la prevalencia aumenta con un isotipo IgM predominando para el ACL.

En el niño, aparecen en un contexto infeccioso sobre todo de naturaleza viral y desaparecen algunas semanas después del tratamiento de la infección. Se detectan en general en un perfil preoperatorio (amigdalectomía, vegetaciones...).

¿Cuándo hay que investigar anticuerpos antifosfolípidos?

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos de manera pasajera no tiene incidencia clínica alguna; en cambio, su carácter persistente se asocia con riesgo de trombosis y accidentes obstétricos.

Su búsqueda, pues, no será sistemática, sino adaptada al contexto. En el marco de un perfil preoperatorio, la búsqueda de LA es inútil porque no existe riesgo hemorrágico ligado a su presencia. En cambio, hay

Tabla III. Situaciones asociadas con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos

ENFERMEDADES AUTOINMUNES
<ul style="list-style-type: none"> - Lupus eritematoso sistémico, lupus discoidal, conectopatía mixta - Poliartitis reumatoidea, síndrome de Gougerot-Sjögren - Esclerodermia, policondritis atrofiante - Tiroiditis autoinmune, diabetes insulino-dependiente - Miastenia, esclerosis en placas - Púrpura trombopénica inmunológica
AFECCIONES MALIGNAS
<ul style="list-style-type: none"> - Timomas, cánceres sólidos - Síndromes mieloproliferativos, leucemias - Linfomas, enfermedad de Waldenström
ENFERMEDADES INFECCIOSAS
<ul style="list-style-type: none"> - Sífilis, enfermedad de Lyme, tífus, fiebre Q, leptospirosis - Infecciones por micoplasmas y <i>Chlamydiae</i> - Infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i>, estreptococos, salmonelas, <i>E. coli</i> - Tuberculosis, lepra, endocarditis bacteriana - VIH, VHA, VHB, VHC, CMV, EBV, Parvovirus B19, adenovirus - Sarampión, parotiditis, rubéola, varicela - Paludismo, toxoplasmosis
OTRAS
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Horton y de Takayashu, periarteritis nodosa - Espondiloartropatías, enfermedades inflamatorias del intestino - Cirrosis, insuficiencia renal terminal, hemodiálisis - Intoxicación etílica - Drogas: <ul style="list-style-type: none"> • Fenotiazinas, hidantoína, etosuximida • Penicilinas, estreptomina, quinina • β bloqueantes, hidralazina, quinidina, hidroclorotiazida • Estroprogestágenos • Interferón α • Procainamida

que asegurarse de que no hay déficit de factores de la vía endógena susceptible de conllevar hemorragias (factores VIII, IX, XI). A menudo este caso se presenta en pediatría donde los LA están presentes de manera pasajera. En el marco de un estudio de trombosis, los anticuerpos antifosfolípidos (LA y ACL) se investigarán sistemáticamente.

En el adulto, la búsqueda de LA se hará después de observar varios TTPA alargados de manera aislada y en ausencia de tratamiento heparínico, si existe un contexto clínico que lo justifique (trombosis...).

3. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAPL)

En 1963, Bowie *et al* descubrieron que los LA estaban asociados con la aparición de trombosis venosas o

arteriales. En 1980, Zapato y Boffa comprobaron que estos LA también se asociaban a pérdidas fetales repetidas. Los estudios clínicos permitieron luego la individualización del síndrome de antifosfolípidos por Harris en 1987.

3.1. DEFINICIÓN DEL SAPL

Los criterios del SAPL se definieron en Sapporo, en un consenso de expertos sobre el diagnóstico del síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos, luego revisados en 2006.

El SAPL se asocia al menos con una de las manifestaciones clínicas con al menos una de las anomalías fisiopatológicas descritas más abajo:

Manifestación clínica	Anomalia fisiopatológica
<ul style="list-style-type: none"> - Trombosis vascular: arterial, venosa profunda, capilar confirmada por imagen o histología. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulante circulante lúpico determinado según las recomendaciones de la <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>.
<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones obstétricas: Tres abortos espontáneos antes de 10 semanas de amenorrea consecutivos e inexplicados. Una muerte fetal <i>in utero</i> inexplicada (después de 10 semanas de amenorrea) con feto de morfología normal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpo anti-cardiolipina IgG o IgM con título medio o elevado, determinado por una prueba ELISA normalizada.
<ul style="list-style-type: none"> - Un parto prematuro (antes de 34 semanas de amenorrea) con feto de morfología normal por preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpo anti-β_2GPI IgG o IgM determinado por una prueba ELISA normalizada.

3.2. SAPL PRIMARIO Y SAPL SECUNDARIO

Actualmente, se distinguen dos formas:

- Un síndrome primario de anticuerpos antifosfolípidos sin ningún elemento que pueda sugerir un lupus u otra afección autoinmune;
- Un síndrome secundario de anticuerpos antifosfolípidos generalmente asociado con un lupus u otra afección autoinmune.

Sobre la base de la diversidad de los signos clínicos y biológicos que pueden revelar un SAPL, es a veces difícil saber si verdaderamente se trata de un síndrome primario o más bien de un síndrome secundario. Para

facilitar la distinción entre estas dos formas, JC Piette propuso criterios de exclusión del SAPL primario (Tabla IV): si un SAPL está asociado con uno de los criterios que figura en la Tabla IV, ello orienta hacia un SAPL secundario. La distinción entre ambas formas de SAPL realmente no modifica el abordaje terapéutico.

Tabla IV. Criterios de exclusión del SAPL primario.

- Erupción malar
- upus discoidal
- Ulceración oral o faríngea (salvo ulceración o perforación del tabique nasal)
- Artritis franca
- Pleuresía, en ausencia de embolia pulmonar o en ausencia de insuficiencia cardíaca izquierda
- Pericarditis, en ausencia de infarto de miocardio o de insuficiencia renal marcada
- Proteinuria superior a 0,5 g/día, debida a glomerulonefritis por complejos inmunes probada histológicamente
- Linfopenia inferior a 1 g/L.
- Anticuerpos anti-ADN nativo, por radioinmunoanálisis o inmunofluorescencia sobre *Crithidia*
- Anticuerpo anti-antígenos nucleares solubles
- Anticuerpos antinucleares con un título superior a 1/320
- Tratamiento conocido como inductor de anticuerpos antifosfolípidos

El SAPL afecta a los sujetos jóvenes de menos de 50 años y a veces a niños, en los que el diagnóstico es a menudo difícil. Se han descrito formas familiares, sin que se haya podido identificar los genes más probablemente responsables. Sin embargo, esta predisposición genética parece ligada a ciertos grupos HLA.

3.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son muy diversas (Tabla V).

Las trombosis son frecuentes en el curso del SAPL primario o secundario; son venosas o arteriales, a menudo bilaterales y múltiples, profundas o superficiales.

3.4. SÍNDROME CATASTRÓFICO DEL SAPL

El síndrome catastrófico de los anticuerpos anti-fosfolípidos se distingue de las formas clásicas del SAPL primario o secundario por su gravedad. En efecto, es fatal en más de la mitad de los casos. Sobreviene frecuentemente en circunstancias particulares tales como infección, intervención quirúrgica, ciertos tratamientos medicamentosos o la interrupción de un tratamiento anticoagulante.

El número de órganos alcanzados es superior a 3 y afecta, por orden de frecuencia decreciente, a riñones, pulmones, sistema nervioso central y piel. A menudo se asocian a ellos trombopenia, CIVD y hemólisis inmunológica o mecánica. Esta entidad, descrita más recientemente, se caracteriza por un cuadro de fracaso multi-visceral vinculado a microtrombosis multifocales. Generalmente se trata de una afección casi exclusivamente microcirculatoria. El diagnóstico es difícil debido a la multitud de diagnósticos diferenciales (microangiopatía trombótica, coagulación intravascular diseminada, embolia de colesterol, síndrome trombótico trombopénico inducido por heparina...). El conocimiento de este diagnóstico excepcional es imperativo, ya que necesita un abordaje terapéutico urgente (plasmaféresis).

Tabla V. Principales manifestaciones clínicas del SAPL

Aparatos	Manifestaciones
<i>Cutáneo</i>	Ulceraciones cutáneas, hemorragia subungueal en pequeñas manchas, púrpura necrótica, necrosis distales.
<i>Cardiovascular</i>	Infarto del miocardio, valvulopatías mitrales o aórticas, embolias, insuficiencia cardíaca, endocarditis pseudoinfecciosa o infecciosa, trombosis venosas superficiales o profundas de los miembros inferiores o superiores, de la vena cava, trombosis arteriales.
<i>Neurológico</i>	Accidentes vasculares cerebrales transitorios o constituidos, oclusión de la arteria o vena retiniana, tromboflebitis cerebrales, corea, síndrome extrapiramidal, epilepsia, jaqueca, demencia, mielitis transversa.
<i>Reproductor</i>	Abortos espontáneos, muerte fetal <i>in utero</i> , premadurez, retraso de crecimiento <i>in utero</i> , hematoma retro-placentario, infarto placentario, eclampsia, toxemia gravídica.
<i>Respiratorio</i>	Embolias pulmonares, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, hemorragia intraalveolar.
<i>Digestivo</i>	Trombosis venosa portal, suprahepática, mesentérica, colecistitis alitiásica, pancreatitis, hiperplasia nodular regenerativa hepática.
<i>Renal</i>	Trombosis arteriales o venosas, microangiopatía trombótica, insuficiencia renal, hipertensión arterial.
<i>Endocrino</i>	Insuficiencia suprarrenal por trombosis venosa bilateral, distiroiditis, afecciones hipotálamo-hipofisarias excepcionales.
<i>Hematológico</i>	Trombopenia, anemia hemolítica, síndrome, HELLP (<i>Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count</i>).
<i>Miscelánea</i>	Osteonecrosis aséptica, perforación del tabique nasal.

3.5. FISIOPATOLOGÍA

Se han demostrado dos mecanismos posibles implicados en la fisiopatología del SAPL: los anticuerpos antifosfolípidos perturbarían los mecanismos antitrombóticos fisiológicos (inhibición de PGI₂, de la actividad del sistema de la proteína C) o ejercerían su efecto a través de un proceso de activación celular (expresión aumentada de las moléculas de adherencia, expresión del factor tisular en la superficie del endotelio y de los monocitos...).

<p>QUIZ ¿QUÉ RECUERDA? PRUEBE SUS CONOCIMIENTOS RESPONDIENDO SÍ O NO A LAS AFIRMACIONES SIGUIENTES. (RESPUESTAS AL FINAL DEL ARTÍCULO)</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. El acontecimiento de dos abortos espontáneos, precoces, es sinónimo de síndrome de los antifosfolípidos. 2. La detección fortuita de LA es patognomónico del SAPL. 3. El SAPL puede asociarse al LED y entonces se le denomina SAPL secundario. 4. La píldora anticonceptiva estroprogestágena no está contraindicada en el SAPL.

3.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: ETIOLOGÍAS DE LAS TROMBOSIS EN EL ADULTO (Tabla VI)

3.7. PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento del SAPL (Tabla VII) presenta dos objetivos:

Tabla VI. Etiologías de las trombosis en el adulto.

Déficits congénitos	Patologías asociadas
<i>Factores de la coagulación</i>	Aterosclerosis
Déficit de antitrombina, proteína S o C, plasminógeno	Embarazo
Mutación del factor V Leiden, y G20210A	Tratamiento con estrógenos
del gen de la protrombina	Intervención quirúrgica e inmovilización
Disfibrinogenemia	Púrpura trombótica y trombopénica
	Síndrome nefrótico
<i>Trastornos metabólicos</i>	<i>Inductores de antifosfolípidos</i>
Dislipemias IIa, IIb y III	Enfermedades autoinmunes
Hiperhomocistinemia	Cánceres, síndromes linfoma y mieloproliferativos
<i>Proteínas de regulación de complemento</i>	Anticonceptivos orales
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Infecciones

- Disminuir el título de los anticuerpos circulantes, incluso eliminarlo, lo que es posible en las situaciones agudas pero es difícil a largo plazo. Se basa en la utilización de corticoides, inmunosupresores, intercambios plasmáticos o de inmunoglobulinas intravenosas, solas o en asociación;
- Prevenir las complicaciones tromboembólicas, a corto y largo plazo, gracias a la utilización de aspirina, anticoagulantes o a la asociación de ambos.

Tabla VII. Tratamientos del SAPL

	Prevención primaria	Aspirina a dosis baja. Anticoagulación profiláctica con HBPM en situaciones favorables. Estroprogestágenos contraindicados. Abordaje de los factores de riesgo vascular.
Trombosis con presencia de un o de LA o de un ACL	Primer episodio de AVC	Aspirina o antivitamina K (objetivo: RIN entre 2 y 3). No hay consenso.
	Primer episodio de trombosis arterial	Antivitamina K con RIN entre 2 y 3 y aspirina a dosis baja. No hay consenso.
	Primer episodio de trombosis venosa	Antivitamina K, con RIN entre 2 y 3.
	Recidiva de trombosis a pesar de medidas terapéuticas precedentes	No hay consenso. No hay estudios que permitan una respuesta antivitamina K con RIN>3 o HBPM a dosis eficaz, interés de la asociación con aspirina discutida.
	Prevención primaria sin presencia de anticuerpos antifosfolípidos	Aspirina hasta la 35.ª semana de amenorrea. Un HBPM a dosis profiláctica a la madre se considerará en el <i>post partum</i> inmediato en prevención de las trombosis.
Complicaciones obstétricas	Si el paciente ya presentó complicaciones tromboticas	HBPM a dosis eficaz durante todo el embarazo + aspirina.
	Ante presencia de anticuerpos antifosfolípidos y si el paciente que ya ha tenido varias pérdidas fetales	HBPM + aspirina +/- perfusión de inmunoglobulinas polivalentes.
Síndrome catastrófico	Corticoides + heparinas Formas más graves: bolus de ciclofosfamida, perfusiones de inmunoglobulinas o plasmaféresis	

4. Conclusión

El SAPL es aún difícil de identificar por sus numerosas y múltiples manifestaciones clínicas. En cualquier caso, el analista clínico juega un papel importante en la detección y diagnóstico de esta patología en la que intervienen numerosos criterios biopatológicos.

Internacionalmente se han adoptado criterios de clasificación del SAPL. Quedan, sin embargo, numerosas incógnitas principalmente referidas a la fisiopatología de la enfermedad y en cuanto a su abordaje terapéutico (indicaciones, modalidades y duración).

Referencias bibliográficas

- Arvieux J, Sanmarco M. Cahier de Formation biologie medicale: Syndrome des antiphospholipides. Paris: Bioforma; 2001.
- Godeau B. Syndrome des antiphospholipides. *Hématologie* 2006;12:101-10.

- Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2005;115:3-8.
- Miyakis S, Lockwhin MD, Atsumit T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- Piette JC, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1802-04.
- Vianno JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, López-Soto, *et al.* Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: an European Multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.

RESPUESTAS AL QUIZ

1. No
2. No
3. Sí
4. No

