



Medicent Electrón 2024;28:e4217

ISSN 1029-3043

Artículo de Revisión

El síndrome antifosfolípido: un nuevo enfoque cuatro décadas después de su inicial definición

Antiphospholipid syndrome: a new approach four decades after its initial definition

Marta María Pérez de Alejo Rodríguez^{1*}<https://orcid.org/0000-0002-9159-2042>

Lisette Ruiz Jorge¹<https://orcid.org/0000-0002-2697-3500>

Aldo de Jesús Pérez de Alejo Rodríguez²<https://orcid.org/0000-0002-2124-2178>

Lutgarda Pérez de Alejo Rodríguez¹<https://orcid.org/0000-0001-8853-6499>

¹Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro». Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

²Policlínico «Juan Bruno Zayas». Cifuentes, Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico:

martaperezdealejorodriguez@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El síndrome antifosfolípido es una enfermedad tromboinflamatoria autoinmune, con manifestaciones macro y microvasculares trombóticas y no trombóticas. Constituye una causa de morbilidad obstétrica, con persistencia



positiva de anticuerpos antifosfolípidos. Su incidencia se estima en 2 por cada 100 000 habitantes anualmente. Su diagnóstico requiere la evaluación del perfil de anticuerpos antifosfolípidos, del fenotipo clínico y de los factores de riesgo. La anticoagulación es el tratamiento eficaz de la trombosis; sin embargo, en los episodios microvasculares y no trombóticos, resulta fundamental la inmunosupresión.

Objetivo: Resumir el conocimiento científico actualizado acerca de este síndrome, desde la epidemiología, patogenia, diagnóstico, criterios de clasificación y tratamiento; en función de su reconocimiento, principalmente en la atención primaria de salud.

Métodos: Se realizó una búsqueda en las bases de datos SciELO, LILACS, Google académico, Biblioteca Cochrane y Pubmed, durante los últimos 5 años. Se encontraron 82 artículos y se incluyeron 37 en el estudio, con un 97, 3% de actualización.

Conclusiones: A pesar de los avances obtenidos en la patogenia, el diagnóstico, el tratamiento y los criterios de clasificación, que incluyen el livedo reticular, la trombocitopenia, las valvulopatías y la nefropatía, es necesario desarrollar herramientas para medir la actividad de la enfermedad, el pronóstico a largo plazo y perfeccionar la escala de daño orgánico. Esto en función de reducir la mortalidad y aumentar la calidad de vida en pacientes con síndrome antifosfolípido.

DeCS: síndrome antifosfolipídica; patogenesia homeopática.

ABSTRACT

Introduction: antiphospholipid syndrome is an autoimmune thrombo-inflammatory disease with thrombotic and non-thrombotic macro- and microvascular manifestations. It constitutes a cause of obstetric morbidity with positive persistence of antiphospholipid antibodies. Its incidence is estimated at 2 per 100,000 inhabitants annually. Its diagnosis requires evaluation of the



antiphospholipid antibody profile, clinical phenotype and risk factors. Anticoagulation is the effective treatment of thrombosis. However, immunosuppression is essential in microvascular and non-thrombotic episodes.

Objective: to summarize the updated scientific knowledge on this syndrome from the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, classification and treatment criteria based on its recognition, mainly in primary health care.

Methods: a search was carried out in SciELO, LILACS, Google Scholar, Cochrane Library and Pubmed databases over the last 5 years. A number of 82 articles were found and 37 were included in the study with 97.3% updated.

Conclusions: despite the advances obtained in the pathogenesis, diagnosis, treatment and classification criteria including livedo reticularis, thrombocytopenia, valvular diseases and nephropathy, it is necessary to develop tools to measure disease activity, long-term prognosis and improve the scale of organ damage. This is in order to reduce mortality and increase quality of life in patients with antiphospholipid syndrome.

MeSH: antiphospholipid syndrome; homeopathic pathogenesis.

Recibido: 3/06/2024

Aprobado: 10/06/2024

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF), descrito por primera vez en 1983 por Graham Hughes, cuarenta años después se reconoce como una enfermedad tromboinflamatoria sistémica de carácter autoinmune. Entre sus rasgos característicos se hallan la trombosis (en la circulación venosa, arterial o en la microcirculación) y la morbilidad obstétrica (abortos espontáneos recurrentes,



muerte fetal inexplicable y parto pretérmino) con persistencia positiva (dos pruebas positivas con un mínimo de 12 semanas de diferencia) para al menos uno de los anticuerpos antifosfolípidos (aAFLs).⁽¹⁾

Aproximadamente el 1 % de la población puede resultar positivo a alguno de estos anticuerpos; con una frecuencia de un 14 % y un 20 % en aquellos con trombosis y pérdidas fetales, respectivamente. El diagnóstico puede ser: 1) SAF primario (SAFp), con persistencia de aAFLs, antecedentes de trombosis y morbilidad obstétrica; 2) SAF secundario (SAFs), en presencia de lupus eritematoso sistémico (LES) u otra enfermedad autoinmune; 3) persistencia positiva de aAFLs sin trombosis ni morbilidad obstétrica.⁽²⁾

Se ha referido que alrededor del 50 % de los pacientes tienen un SAFs asociado a LES; mientras el 10 % de los que padecen SAFp son diagnosticados con LES dentro de un periodo de 10 años y redefinidos como SAFs.⁽³⁾ La principal diferencia entre estos dos subgrupos es genética.^(4,5)

Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos también pueden padecer las llamadas manifestaciones “sin criterio”, que incluyen el livedo reticular y el livedo racemosa, disfunción cognitiva, daño de válvulas cardíacas, nefropatía, trombocitopenia, entre otras.⁽⁶⁾

También puede darse un incremento transitorio de los aAFLs, con niveles bajos y sin clínica de SAF, ante infecciones como la hepatitis C, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la mononucleosis, el paludismo, la endocarditis, entre otras; así como ante cuadros inflamatorios, enfermedades malignas y la ingestión de determinados fármacos.⁽⁷⁾

El síndrome antifosfolípido es la trombofilia adquirida más frecuente; en ella pueden identificarse dos patrones clínicos: el trombótico (SAFT) y el obstétrico (SAFO). El primero se presenta frecuentemente con tromboembolismo venoso; y también con trombosis arterial, especialmente como infarto cerebral. El segundo puede causar la muerte fetal, entre un 90-95% de las gestantes.⁽⁷⁾ En algunas pacientes pueden coexistir ambos patrones. Al respecto, se ha reportado hasta un



63,5% de episodios trombóticos después de una morbilidad obstétrica; sin embargo, se desconoce por qué esto no ocurre en otras mujeres.⁽⁸⁾

El síndrome antifosfolípido seronegativo (SAFSN) se define a partir de manifestaciones obstétricas, trombóticas o ambas, sin aAFLs positivos convencionales, o con presencia de otros llamados “sin criterio”; dentro de estos el más significativo es el antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT).⁽⁹⁾

Otra variante de esta enfermedad, presente en el 1 % de los pacientes, es el síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC), también llamado síndrome de Asherson (descrito por Ronald Asherson en 1992). Esta es muy grave, con alta mortalidad, caracterizada por rápidos episodios de trombosis en múltiples órganos, que ocurren simultáneamente o en un periodo de una semana. Esto ocasiona disfunción sistémica y fallo múltiple de órganos, con evidencia histológica de oclusión de pequeños vasos.^(10,11)

La característica distintiva del SAF es la trombosis y la piedra angular del tratamiento, para la prevención de la recurrencia, es la anticoagulación; habitualmente se indican antagonistas de la vitamina K (AVK). Los anticoagulantes orales directos (ACOD) no se recomiendan en su tratamiento, especialmente en aquellos pacientes con antecedentes de trombosis arterial y triple aAFLs positivo. La anticoagulación no es eficaz para las manifestaciones microvasculares y/o no trombóticas, para las cuales son más efectivos los tratamientos inmunosupresores.^(12,13)

Durante las cuatro décadas transcurridas desde la definición inicial del SAF, se han realizado importantes avances en el conocimiento de la epidemiología, la patogenia, el papel de los aAFLs, la presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento de esta rara enfermedad.

La presente revisión tiene como objetivo ofrecer una actualización en aquellos aspectos más novedosos que han permitido una mejor comprensión, reconocimiento y manejo de este complejo y muchas veces devastador síndrome; y señalar aquellos aspectos que precisan mayores esfuerzos investigativos.



MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos SciELO, LILACS, Google académico, Biblioteca Cochrane y Pubmed; limitada a estudios en idioma inglés y español, con una antigüedad no mayor de cinco años; excepto en aquellos temas donde existe escasa información. Como palabras clave se determinaron: síndrome antifosfolípido, anticuerpos antifosfolípidos, patogenia, criterios de clasificación, diagnóstico y tratamiento. Se encontraron 82 documentos sin restricción de fecha de publicación y se incluyeron 37, con un 97,3 % de actualización.

DESARROLLO

La incidencia y la prevalencia del SAF son difíciles de calcular con precisión, debido a su amplia gama de presentaciones clínicas en relación con los aAFLs, las definiciones inconsistentes de positividad de los mismos, su escaso reconocimiento y los limitados estudios poblacionales al respecto.⁽¹²⁾

Se estima que su incidencia en la población abarca el 0,05% y que usualmente afecta a adultos en edad reproductiva. Es 3,5 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres.⁽¹⁴⁾ En un estudio realizado en Estados Unidos se reportó su incidencia anual entre 1-2 por cada 100 000 habitantes, con una prevalencia entre 40-50 por cada 100 000 habitantes y entre el 50-80% más letal que la mortalidad general en la población.⁽¹⁵⁾

A través de un metaanálisis de los estudios epidemiológicos realizado recientemente, se calculó la incidencia de esta enfermedad en 7,1-13,7 por cada 100 000 personas por año.⁽¹⁶⁾



Patogenia:

Los primeros resultados teóricos acerca de este síndrome afirmaron que los aAFLs solo producían alteraciones en la coagulación; sin embargo, en 2013, a la luz de nuevos descubrimientos, se introdujo el término tromboinflamación o inmunotrombosis. Este denomina un proceso donde el complejo inmune beta 2 glicoproteína 1/anticuerpo anti beta 2 glicoproteína 1 (B2GP1/aB2GP1), es responsable de la activación de la vía clásica y alternativa del complemento y la cascada de la coagulación, que interaccionan en múltiples niveles y resultan en trombosis y enfermedad inflamatoria.^(17,18)

Este desorden es provocado por anticuerpos, como resultado de una compleja interacción entre factores ambientales y genéticos. Se ha sugerido que antígenos bacterianos o virales, que contienen secuencias similares a los fosfolípidos, inducen una pérdida de tolerancia inmune que da lugar a una activación cruzada de las células T.⁽¹⁾

En la actualidad se conoce que las manifestaciones clínicas sin criterio no pueden explicarse solamente por complicaciones trombóticas espontáneas, sino que aparece un estado tromboinflamatorio secundario a pequeños traumas, en la pared vascular o la infusión de lipopolisacáridos u otros inmunoestimulantes que llevan a la ruptura del sistema vascular.⁽¹⁹⁾

Existen 16 genes que afectan específicamente la coagulación sanguínea y su sistema inmune. Respecto a la base genética, se han identificado varias asociaciones con el antígeno leucocitario humano (por sus siglas en inglés HLA); en especial con los haplotipos DR y DQ (HLA-DR4, DR7, DR9, DR13, DR53, DQ6, DQ7 y DQ8). Otros genes aumentan también la susceptibilidad para SAF, el gen factor regulador de interferón 5 (IFR5) y el gen factor de transcripción 4 de activación de señal de transductor (STAT4).⁽¹⁾

Un estudio plantea, además, que el gen de la valina 247/leucina que determina el polimorfismo de la B2GP1, pudiera representar un riesgo genético por la



producción del anticuerpo aB2GP1. Esta variación epigenética puede contribuir a la heterogeneidad clínica del SAF.⁽²⁰⁾

Las evidencias sugieren que el proceso que inicia la activación celular es la unión de los fosfolípidos cargados negativamente de la superficie de las células endoteliales, monocitos y plaquetas a la B2GP1 expuesta, a través de micropartículas protrombóticas, lo que da lugar a los procesos protrombóticos, proinflamatorios y angiogénicos.⁽¹⁹⁾

Los mecanismos epigenéticos actuales incluyen modificaciones en las histonas de los ARN sin código y en la metilación e hidroximetilación del ADN, que son evidentes en la transcripción de la protrombina y los genes proinflamatorios. Las anomalías epigenéticas de las células endoteliales, monocitos, plaquetas, células del trofoblasto y neutrófilos, con alteración en el ARN mensajero, han sido identificados en personas con SAF.⁽⁷⁾

El modelo del segundo golpe o *hit*, para la aparición de la trombosis asociada al SAF, indica que un daño inicial altera el endotelio vascular; y que un segundo golpe (una infección, un trauma, una neoplasia o enfermedad autoinmune) potencia la formación del trombo, ya que el aB2GP1 solo se une al endotelio estimulado.⁽¹⁸⁾

Recientemente, un estudio reveló que el anticuerpo aB2GP1 es capaz de activar células endoteliales, con la liberación de vesículas a través del receptor tipo peaje 7 (TLR7), que pueden contribuir a la activación de células vecinas, mediadas por señales paracrin. Además, los aAFLs activan la vía de la diana de rapamicina en células de mamífero (por sus siglas en inglés mTOR) y la vía de la proteína quinasa de serina treonina (por sus siglas en inglés AKT), que causan proliferación del endotelio y de las células musculares lisas activas.⁽²¹⁾

Por su parte, los neutrófilos liberan una red o trampa extracelular de neutrófilos (por sus siglas en inglés NETs), que consiste en núcleos provenientes de ADN e histonas, así como citoplasma derivado de gránulos proteicos, como la elastasa y la mieloperoxidasa, que activa la cascada de la coagulación.⁽²²⁾



Estudios recientes plantean que el anticuerpo aB2GP1 reacciona con sus dianas antigénicas como la B2GP1, anexina A2, recetores tipo peaje 2 (por sus siglas en inglés TLR2) y receptor tipo peaje 4 (por sus siglas en inglés TLR4), dentro de las balsas lipídicas localizadas en la membrana plasmática de monocitos o células endoteliales; y por esta vía producen un fenotipo procoagulante y proinflamatorio caracterizado por la liberación de factor de necrosis tumoral α y factor tisular, respectivamente.⁽¹⁸⁾

La placenta es un objetivo importante, particularmente para los anticuerpos B2 GP1 dependientes que se unen al trofoblasto humano. Durante la diferenciación del trofoblasto, la fosfatidilserina se externaliza, lo que permite que el B2GP1 se exprese en la superficie celular y se convierta en un objetivo para los aAFLs.⁽²¹⁾

La activación del complemento también desempeña un papel en el SAF obstétrico; al unirse el aAFL con la B2GP1 en las células trofoblásticas, el sistema del complemento se activa a través de la vía clásica, que causa lesión placentaria y, eventualmente, pérdida fetal y/o restricción del crecimiento intrauterino.⁽²³⁾

Presentación clínica:

La trombosis venosa profunda (TVP), que generalmente se observa junto a la embolia pulmonar, es la manifestación más común del SAF; menos usual es la trombosis de la vena renal o esplénica. El evento arterial más frecuente es el accidente cerebrovascular, que representa aproximadamente una cuarta parte de las presentaciones de SAF. La trombosis arterial también puede desarrollarse en ubicaciones inusuales, como la trombosis periférica y mesentérica.⁽¹²⁾

Las pérdidas fetales tardías inexplicables (más allá de la décima semana de gestación), asociadas con problemas vasculares placentarios como la preeclampsia o la restricción del crecimiento intrauterino, son el evento más específico del SAFO. Otras manifestaciones, como las pérdidas prefetales, son menos específicas.⁽²³⁾



El livedo reticular/racemosa es una característica no específica de la piel, que se presenta en el 25 % de los individuos. El livedo reticular tiene un patrón típico de una red violácea; el racemosa es similar, pero más grueso e irregular; ambos se asocian a las manifestaciones cerebrovasculares (síndrome de Sneddon). Se pueden desarrollar necrosis o ulceraciones cutáneas debido a una vasculopatía livedoide subyacente.⁽²²⁾

Los anticuerpos antifosfolípidos pueden afectar toda la vasculatura renal, es decir, arterias, arteriolas y capilares glomerulares; y producir trombosis de grandes vasos, así como enfermedad microvascular en los capilares arteriolas y glomerulares intrarrenales; lo que conduce a nefropatía por SAF. En la biopsia renal se observa vasculopatía de pequeños vasos con microangiopatía trombótica e hiperplasia intimal fibrótica, trombo recanalizado arterial y arteriolar, atrofia cortical focal, y tiroidización tubular en ausencia de vasculitis.⁽²⁴⁾

La enfermedad coronaria, representada por el infarto miocárdico agudo (IMA), también se ha reportado en 2,8% de los pacientes con SAF, asociada a la aterosclerosis acelerada debido a la inflamación.^(7,25)

En pacientes con aAFL positivo puede producirse valvulopatía (vegetaciones y/o engrosamiento valvular). Además, las microtrombosis pueden causar un compromiso cardíaco que se manifiesta como una cardiomiopatía difusa o evidencia de isquemia miocárdica con coronarias normales en la angiografía coronaria. La hemorragia alveolar difusa es una manifestación microvascular grave poco común del SAF, caracterizada por la fuga de glóbulos rojos desde los capilares alveolares hacia el espacio intraalveolar.⁽¹²⁾

En pacientes con aAFL positivo se puede desarrollar afectación neurológica, particularmente en forma de disfunción cognitiva independiente del accidente cerebrovascular; Además de corea, mielitis transversa, síndrome similar a la esclerosis múltiple y convulsiones; sin embargo, estas características son raras y controvertidas.⁽²⁶⁾



La manifestación ocular puede provocar visión borrosa monocular o binocular, amaurosis fugaz, diplopía y pérdida del campo visual transitorio; la oclusión de la arteria o la vena central de la retina o sus ramas, explican estos síntomas que pueden aparecer entre un 15-88% de los pacientes.⁽²¹⁾

La trombocitopenia (generalmente $>100 \times 10^9 /L$) suele ser leve y se presenta entre un 20-40 % de los pacientes con SAF. Frecuentemente, la prueba de Coombs es positiva asociada a la anemia hemolítica. La combinación de trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans) es menos común. En la mayoría de los casos la trombocitopenia se ha relacionado con la presencia de aAFLs (anticoagulante lúpico (AL), doble o triple positividad) y escalas de riesgo elevado.⁽²⁷⁾

La manifestación musculoesquelética más importante es la osteonecrosis que aparece entre un 0,9-20% en el SAFp; su origen está relacionado con la vasculopatía trombótica intraósea.⁽²⁴⁾

Las manifestaciones digestivas son raras en el SAF; dentro de ellas las más comunes son las alteraciones del hígado, la trombosis del eje esplenoportal y de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd Chiari); seguidas por las del tracto gastrointestinal, donde se incluyen la necrosis esofágica, ruptura del esófago, la úlcera gástrica, el infarto intestinal y la enfermedad inflamatoria intestinal.⁽²⁸⁾

Diagnóstico:

La evaluación de la enfermedad en pacientes con aAFL positivo debe comenzar con la revisión del perfil de estos anticuerpos, las manifestaciones clínicas trombóticas, obstétricas y sin criterios de SAF. Deben tenerse en cuenta además la edad, el sexo masculino, los factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular, de tromboembolismo venoso (TEV) combinados y las enfermedades autoinmunes sistémicas adicionales, que aumentan de forma independiente el riesgo de trombosis en pacientes positivos.⁽¹²⁾



Los hallazgos clínicos y de laboratorio varían ampliamente, lo que convierte el diagnóstico del SAF en un desafío, para el cual no hay criterios determinados. Así, la sobreinterpretación de los resultados de aAFLs es relativamente común. Ante esta situación la evaluación del médico es fundamental.

Criterios de clasificación:

Los criterios de clasificación del SAF se desarrollaron ante la necesidad de realizar estudios clínicos a una población homogénea aquejada con dicha enfermedad. Sin embargo, a menudo se utilizan en la práctica clínica y su ausencia no excluye el diagnóstico; por eso, los médicos conscientes de sus limitaciones, remiten a menudo los casos complejos a centros expertos.⁽¹¹⁾

En 2023 el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo (por sus siglas en inglés ACR/EULAR), publicó una nueva clasificación de este síndrome. En esta se empleó una rigurosa metodología basada en datos y en expertos; la cual permitió incorporar diferentes manifestaciones clínicas y de laboratorio, de acuerdo a su peso, orden jerárquico y estratificación de riesgo.⁽²⁹⁾ (Tabla 1)

Se estableció, como criterio de entrada, al menos una prueba positiva para aAFLs (en el periodo de tres años después de un criterio clínico), seguido de otros criterios agrupados en seis dominios clínicos: 1) tromboembolismo venoso, 2) arterial macrovascular, 3) arterial microvascular 4) obstétrico, 5) válvula cardíaca y 6) hematológico; y dos dominios de laboratorio: prueba de anticoagulante lúpico (AL) y análisis de fase sólida para anticuerpos anti-B2-glycoprotein-I (aB2GPI) y aB2GP1. Se confirma el diagnóstico de SAF si se acumula al menos tres puntos en los dominios clínicos y tres puntos en los dominios de laboratorio.⁽²⁹⁾



Tabla 1. Criterios de clasificación para el síndrome antifosfolípido por la ACR/EULAR en 2023

<p>Criterio de entrada</p> <p>Al menos un criterio clínico confirmado (dominios 1-6), más un anticuerpo antifosfolípido positivo: (AL), títulos de anticuerpos anticardiolipinas (ACL) o de anticuerpos anti-B2-glycoprotein-I moderados o altos (IgG o IgM) en un periodo de tres años del criterio clínico.</p>	
<p>Dominio</p>	<p>Puntaje</p>
<p>Dominio 1: Macrovascular:</p> <p>Tromboembolismo venoso (TEV)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TEV con un perfil de alto riesgo ● TEV sin perfil de alto riesgo 	<p>1</p> <p>3</p>
<p>Dominio 2: Macrovascular:</p> <p>Trombosis arterial (TA)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TA con un perfil de alto riesgo ● TA sin perfil de alto riesgo 	<p>2</p> <p>4</p>
<p>Dominio 3: Microvascular:</p> <p>Sospecha de uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Livedo racemosa (examen físico) ● Lesiones de vasculopatía livedoide (examen físico) ● Nefropatía SAF aguda o crónica (examen o laboratorio) ● Hemorragia pulmonar (síntomas e imagen) <p>Confirmación de uno o más de los siguientes (patología)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Nefropatía SAF aguda o crónica (patología) ● Hemorragia pulmonar (por lavado broncoalveolar (LBA) o patología) ● Vasculopatía livedoide (imagen o patología) ● Hemorragia adrenal (imagen o patología) 	<p>2</p> <p>5</p>



Dominio 4: Obstétrico	1
• >3 abortos consecutivos(<10 semanas) y/o 1 pérdida fetal precoz (de 10-15 semanas y 6 días)	1
• Muerte fetal (16-33 semanas y 6 días) en ausencia de preeclampsia con manifestaciones severas o insuficiencia placentaria (IP) con manifestaciones severas.	3
• Preeclampsia (<34semanas) o IP con manifestaciones severas (<34 semanas) con o sin muerte fetal.	4
• Preeclampsia con manifestaciones severas (<34 semanas) e IP con manifestaciones severas (<34 semanas) con o sin muerte fetal.	
Dominio 5: Válvulas cardíacas	2
• Engrosamiento	4
• Vegetación	
Dominio 6: Hematología	2
Trombocitopenia (plaquetas entre 20-130x10 ⁹ /L)	
Laboratorio (aAFLs) dominio y criterio	Puntaje
Dominio 7: Test de anticoagulante lúpico (por estudios de coagulación)	
AL positivo (realizado en una ocasión)	1
AL positivo persistente (dos pruebas positivas con un mínimo de 12 semanas de diferencia)	5
Dominio 8: ACL (realizado por fase sólida ELISA) y/o anticuerpo anti-B2-glycoprotein-I [aB2GPI] ELISA persistente	
Moderado o alto (IgM) (aCL y/o aB2GPI)	1
Moderado positivo (IgG) (ACL y/o aB2GPI)	4
<u>Alto positivo</u> (IgG) (aCL o aB2GPI)	5
<u>Alto positivo</u> (IgG) (aCL y aB2GPI)	7
Puntaje total :	
Clasifica como síndrome de anticuerpos antifosfolípido con fines de investigación, si hay al menos tres puntos de los dominios clínicos y al menos 3 puntos del dominio de laboratorio.	

La ventaja de estos criterios de clasificación de SAF es la inclusión de elementos del dominio microvascular bien definidos como el livedo racemosa, la vasculopatía livedoide, la nefropatía SAF aguda y crónica, la hemorragia pulmonar, el infarto del miocardio con arterias coronarias no obstruidas, la enfermedad valvular



cardíaca y la trombocitopenia. La incorporación de estas manifestaciones extracriterio ayuda a captar y cuantificar la magnitud y heterogeneidad de esta enfermedad.⁽³⁰⁾

El papel de los anticuerpos antifosfolípidos con y sin criterio de SAF:

Los aAFLs son una familia heterogénea de anticuerpos, dirigidos contra fosfolípidos y proteínas fijadoras de fosfolípidos. Actualmente, los marcadores serológicos convencionales para el SAF incluyen anticoagulante lúpico (AL), anticuerpo anticardiolipina (aCL) y anticuerpo anti B2 glicoproteína 1 (aB2GP1), en ensayos de fase sólida. La evaluación del perfil de estos anticuerpos es un referente para la estratificación del riesgo. La triple positividad de aAFLs se ha asociado con alto riesgo de un primer evento trombótico y su posible recurrencia.⁽⁴⁾

El AL se obtiene a partir de una prueba que mide la habilidad de los aAFLs para alargar tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos. De todos ellos, la presencia de AL es la que con más fuerza se relaciona con el desarrollo de tromboembolismo, isquemia cerebral y pérdidas fetales en comparación con aCL y el aB2GP1.⁽³¹⁾

La positividad del aCL muestra la más alta sensibilidad, pero la más baja especificidad en el diagnóstico del SAF. Para la detección de aCL se debe emplear el antígeno cardiolipina en presencia de B2GP1 de origen humano. Los isotipos que se pueden determinar son IgG, IgM e IgA.⁽³¹⁾

Para la detección de aB2GPI se emplea el antígeno B2GP1 no asociado a cardiolipinas. Los isotipos que se pueden determinar son IgG, IgM e IgA. Dentro de los anticuerpos sin criterio de SAF que más se aceptan por su relación con las manifestaciones del síndrome se encuentran: aCL IgA, aB2GPI IgA, anticuerpo antifosfatidilserina/protrombina (aFS/PT) IgG/IgM, aB2GPI Dominio 1 (aB2GPI D1) IgG.⁽³²⁾



Estos anticuerpos se han detectado aproximadamente en un tercio de los pacientes seronegativos. Se plantea que el aFS/PT es una herramienta con fuertes perspectivas para complementar las actuales pruebas con aCL y aB2GPI; sobre todo en aquellos casos donde el AL aporta resultados no confiables; lo cual puede ocurrir hasta en un 45 %, sobre todo en pacientes que usan AVK, aunque para aprobarse necesita evidencias más robustas.⁽³³⁾

Los anticuerpos antiácido fosfatídico (aAF), anti-fosfatidilinositol (aFI) y anti-fosfatidilglicerol se han descrito en pacientes con SAF. Los anticuerpos anti-HDL se han reconocido recientemente asociados a trombosis de tipo arterial. Los anticuerpos contra proteína C y proteína S (anti-PC/PS) se han hallado en pacientes con SAF y su mecanismo de acción radica en su unión con los complejos de fosfolípidos con los inhibidores de las proteínas S y C de la coagulación; lo que resulta en bloqueo de su actividad y el desarrollo de trombosis.⁽³¹⁾

Los anticuerpos anti-PC/PS son causa frecuente de complicaciones del embarazo y preeclampsia. Los anticuerpos contra el complejo vimentina/cardiolípidina se dan hasta en el 90% de los pacientes con SAF, si bien son menos específicos, pues se encuentran en alto porcentaje de pacientes con LES y artritis reumatoide.⁽³¹⁾

Tratamiento:

Basado en una extensa revisión de la literatura, el informe del Grupo de Trabajo del 16^o Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos sobre las tendencias en el tratamiento del síndrome antifosfolípido⁽³⁴⁾ plantea los pilares del tratamiento para el SAF:

1. La estratificación del riesgo debe incluir la determinación del perfil de alto riesgo (definido como: aAFL múltiples positivos, LA positivo o persistencia de altos títulos de aAFL, historia de SAF trombótico y/o obstétrico, coexistencia de otra enfermedad autoinmune como LES y la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales.



2. Las medidas generales para los individuos con aAFL deben incluir: evaluación y control de FRCV, abandono del hábito de fumar, manejo de la hipertensión, la dislipidemia y diabetes, así como actividad física regular; evaluar y/o tratar los factores de riesgo de trombosis venosa y el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en situaciones de alto riesgo como cirugías, hospitalización, inmovilización prolongada y el puerperio.

3. Educación y consejo a los pacientes sobre la adherencia al tratamiento: la monitorización del índice internacional normalizado (por sus siglas en inglés INR) de los tratados con AVK, el uso preoperatorio con HBPM, en pacientes que están con anticoagulantes orales, el uso de contraceptivos orales, el embarazo y el puerperio, la terapia hormonal posmenopáusica, cambio de los estilos de vida (dieta, ejercicios), son importantes en el manejo del SAF.

Prevención primaria de la trombosis:

El uso de bajas dosis de aspirina (BDA) en portadores de aAFLs asintomáticos, con o sin LES, con antecedentes de SAF obstétrico, doble o triple positividad de aAFLs o altos títulos, con análisis individual.⁽³⁴⁾

La hidroxicloroquina (HCQ) se ha recomendado en el tratamiento del SAF por su efecto antiagregante, hipolipemiante e inmunomodulador, al bloquear la activación de los receptores parecidos a peaje (por sus siglas en inglés TLR), así como en la reducción del factor de necrosis, de los títulos de aAFLs y en el bloqueo de la actividad de las NETs.⁽³⁴⁾ En la prevención primaria, los autores recomiendan el uso de la HCQ en pacientes con aAFLs y con LES.

Prevención secundaria:

Para el empleo de bajas dosis de BDA no hay fuertes evidencias en la prevención secundaria, se debe considerar en el infarto cerebral y en la trombosis arterial, en combinación con AVK para lograr un INR de 2 a 3, como alternativa a las dosis



elevadas de AVK en monoterapia y en las trombosis recurrentes, en pacientes con FRCV adicionales.⁽¹²⁾

La warfarina es la piedra angular para la prevención de la trombosis recurrente a largo plazo en pacientes con SAF. Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) no se recomiendan como tratamiento habitual del SAF, excepto en casos de alergia a los AVK. En aquellos que experimentan trombosis recurrente a pesar del rango terapéutico INR, las opciones incluyen warfarina de mayor intensidad (INR 3-4) o cambiar a heparina de bajo peso molecular (HBPM). También se utilizan HCQ, una estatina o una combinación de estos medicamentos.⁽³⁴⁾

Las estatinas pueden jugar un rol importante por su acción antiinflamatoria y antitrombótica, a través de la inhibición del factor tisular en las células endoteliales y la prevención de la adherencia al endotelio del anticuerpo aB2GP1.⁽²⁰⁾

La vitamina D puede reportar beneficios en el SAF por sus propiedades inmunomoduladoras y su habilidad para inhibir las señales del receptor tipo peaje 4 y la respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (por sus siglas en inglés TLR4/MYD88), la expresión del factor tisular, la activación endotelial, la inflamación y la alteración celular.⁽²³⁾

Tratamiento de las manifestaciones microvasculares y no trombóticas:

Las manifestaciones microvasculares y no trombóticas del SAF, no responden a la anticoagulación y pueden desarrollarse, incluso, mientras los pacientes están con anticoagulación terapéutica. Dada la creciente conciencia de los mecanismos implicados en la patogénesis del SAF, como se analizó anteriormente, tanto los glucocorticoides como los agentes inmunosupresores tradicionales (la azatioprina, el micofenolato de mofetilo, agentes biológicos como el rituximab o el eculizumab) se utilizan cada vez más en estos pacientes.⁽¹²⁾

El rituximab es un anticuerpo monoclonal contra CD-20 en las células B, que ha evidenciado la disminución de los títulos de aAFLs y la prevención de nuevos episodios trombóticos; la efectividad del tratamiento de las manifestaciones sin



criterio, sobre todo en la trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, nefropatía, úlceras cutáneas y en el tratamiento del SAF catastrófico.⁽²³⁾

El belimumab, que es un anticuerpo monoclonal neutralizante estimulador de linfocitos B, con buenos resultados en el tratamiento de la hemorragia alveolar difusa y las úlceras cutáneas recurrentes.⁽¹²⁾

La combinación de drogas anticoagulantes (principalmente HBPM), metilprednisolona intravenosa de 500 a 1000 mg al día, inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) o ambos, por tres días, se asocia con mayor supervivencia global en el SAF catastrófico.⁽³⁴⁾

Otros agentes han sido empleados también en el SAF, pero su uso generalizado requiere estudios adicionales, como el sirolimus, dipiridamole y el daratumumab. Además, existe interés en el uso de suplementos como CoQ10, ginger, vitamina D ya empleados en estudios preclínicos, dianas de las células B (telitacicept, zanubrutinib) y el factor de necrosis (certolizumab).⁽²³⁾

Investigaciones avanzadas en la patogénesis de esta enfermedad, plantean evidentes cambios epigenéticos que regulan selectivamente la transcripción de genes protrombóticos y proinflamatorios; por tanto, los inhibidores epigenéticos representan una perspectiva terapéutica excelente, combinados con las drogas anticoagulantes y antiinflamatorias.⁽³⁵⁾

CONCLUSIONES

Cuarenta años después de la descripción inicial del SAF, existen nuevos criterios de clasificación. Del creciente conocimiento sobre la patogénesis, han surgido enfoques novedosos para explicar los procesos tromboinflamatorios que justifican el empleo de renovadas terapias inmunosupresoras. Sin embargo, se impone mejorar el reconocimiento de este síndrome por los médicos de la atención primaria de salud, para lograr un tratamiento precoz. Además, es necesario



desarrollar escalas de actividad de la enfermedad, actualizar el índice de daño orgánico y elaborar herramientas pronósticas de los episodios adversos en el curso clínico, para reducir mortalidad e incrementar la calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lirola Cruz MJ, Camacho Lovillo M. Síndrome antifosfolípido. Protoc Diagn Ter Pediatr [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 20];2:[cerca de 14 pantallas]. Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_sind_antifosfolipido.pdf

2. Weiner JK, Hoy CK, Sarosh C, Madison JA, Ambati A, Tambralli A, et al. Predictors and Interrelationship of Patient-Reported Outcomes in Antiphospholipid Syndrome: A Cross-Sectional Study. ACR Open Rheumatol [Internet]. 2023 [citado 2023 abr. 21];5(1):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

<https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr2.11512>

3. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comprehensive systematic analysis and modelling study. Ann Rheum Dis. 2023; 82:351-56.

4. Urrego-Callejas T, Hernández A, Ruiz Giraldo S, Frade-Sosa B, Vanegas-García AL, Muñoz CH, et al. Importancia de los títulos de anticuerpos antifosfolípidos no criterio entre pacientes con síndrome antifosfolípido primario y pacientes con lupus eritematoso sistémico. Reumatol Clín [Internet]. 2023 [citado 2023 en. 21];19(4):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1699258X22001607>



5. Jacintho BC, Mazetto Fonseca MF, Hunkpe BW, Oliveira JD, dos Santos AP, Oliveira Vaz C, et al. Evaluation of gene signature related to thrombotic manifestations in antiphospholipid syndrome. *Front Med* [Internet]. 2023 [citado 2023 en. 21];10:[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1139906/full>
6. Svenungsson E, Antovic A. The antiphospholipid syndrome – often overlooked cause of vascular occlusions? *J Int Med* [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 21];287(4):[cerca de 30 pantallas]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.13022>
7. Zhanna Arapbaevna K, Ardak A, Gulbanu Abzhanovna A, Anara Bahitkerevna D, Alma Uringalievna B, Elmira Izbasarovna K. et al. Modern diagnostic approaches for early detection of antiphospholipid syndrome. *Arch Venezolanos Farmacol Terapéutica* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 21];40(2):[cerca de 15 pantallas]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969713012>
8. Ghembaza A, Saadoun D. Management of Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicines* [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 20];8(11):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/11/508>
9. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Hematol* [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 21];105(3):562-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049333/pdf/1050562.pdf>
10. Huang C, Zhao Y, Tian X, Wang Q, Hu C, Jiang N, et al. Early recognition of catastrophic antiphospholipid syndrome in patients with antiphospholipid syndrome based on a Chinese cohort stud. *Clin Experim Rheumatol* [Internet]. 2023 [citado 2023 en. 21];41(5): [cerca de 6 pantallas. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.clinexprheumatol.org/article.asp%3Fa%3D18716&ved=2ahUKEwiM9LLUpt6GAxX6RjABHat1BwMQFnoECBAQAQ&usq=AOvVaw03bDoQp806ZnXaXYb58bUg>



11. Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, Morelle J, Taghavi M. Diagnóstico y tratamiento del síndrome antifosfolípido catastrófico y el impacto potencial de los criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido ACR/EULAR 2023. Anticuerpos (Basilea). 2024;13(1):21-31.
12. Bahar Kelesoglu Dincer A, Erkan D. The ABCs of antiphospholipid syndrome. Arch Rheumatol [Internet]. 2023 [citado 2023 abr. 21];38 (2):163-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10481699/pdf/ArchRheumatol-2023-38-163.pdf>
13. Andrade D TMG. Assessing disease activity and damage in antiphospholipid syndrome. Clin Immunol [Internet]. 2023 [citado 2023 en. 21];[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661623004904>
14. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum [Internet]. 2002 [citado 2023 en. 21];46(4):119-27. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.10187>
15. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. Curr Rheumatol Rep [Internet]. 2022 [citado 2023 en. 20];23(12):cerca de 9 pantallas]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8727975/pdf/11926_2021_Article_1038.pdf
16. Ioannou Y, Beukelman T, Murray M, Erkan D. Incidence of antiphospholipid syndrome: Is estimation currently possible? Eur J Rheumatol [Internet]. 2023 [citado 2023 dic. 23];10(1):39-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10152079/pdf/ejr-10-1-39.pdf>



17. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Seminars Immunopathol* [Internet]. 2022 [citado 2023 en. 21];44:[cerca de 16 pantallas]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8816310/>
18. Capozzi A, Manganelli V, Riitano G, Caissutti D, Longo A, Garofalo T, et al. Advances in the Pathophysiology of Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Molecular Mechanisms and Signaling through Lipid Rafts. *J Clin Med* [Internet]. 2023 [citado 21 en. 2023];12(3):[cerca de 16 pantallas]. Disponible en:
<https://www.mdpi.com/2077-0383/12/3/891>
19. Rodriguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Precision medicine and the antiphospholipid syndrome: what is the future? *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 21];39: [cerca de 13 pantallas]. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-020-04987-8>
20. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 21];198(2021):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7560059/pdf/main.pdf>
21. Uludag G, Onghanseng N, Tran AN, Hassan M, Sohail Halim M, Sepah YJ, et al. Current concepts in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome and ocular manifestations. *J Ophthalmic Inflamm Infect* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 21];11(1): [cerca de 11 pantallas]. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8032459/pdf/12348_2021_Article_240.pdf
22. Tektonidou MG. Cardiovascular disease risk in antiphospholipid syndrome: Thrombo-inflammation and atherothrombosis. *J Autoimmun* [Internet]. 2022 [citado 2023 febr.20];128:[cerca de 6 pantallas]. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089684112200021X>



23. Knight JS, Ware Branch D, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ* [Internet]. 2023 [citado 2023 en. 21];380:[cerca de 30 pantallas]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/380/bmj-2021-069717>
24. Pires-da-Rosa G, Espinosa G, Cervera R. Non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: An overview. *Span J Med* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 21];1(2):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-022-02726-9>
25. Calcaterra I, Tufano A, Lupoli R, Iannuzzo G, Emmi G, Di Minno MND. Cardiovascular disease and antiphospholipid syndrome: how to predict and how to treat? *Polish Arch Int Medicine* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 21];131(2):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15415/>
26. Leal Rato M, Bandeira M, Romão VC, Aguiar de Sousa D. Neurologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome -an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 21];21(8):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34125304/>
27. Pardos-Gea J, Marques-Soares JR, Buján S, Ordi-Ros J, Alijotas-Reig J. Persistent thrombocytopenia predicts poor long-term survival in patients with antiphospholipid syndrome: a 38-year follow-up study. *Rheumatol* [Internet]. 2022 [citado 2023 en. 20];61(3):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115832/>
28. Zou X, Fan Z, Zhao L, Xu W, Zhang J, Jiang Z. Gastrointestinal symptoms as the first manifestation of antiphospholipid syndrome. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 20];21(1):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8017665/>
29. Barbhैया M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2023 [citado 2023 dic. 20];75(10):[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/82/10/1258>



30. Gaspar P SS, Tektonidou MG. Epidemiology of antiphospholipid syndrome: macro- and microvascular manifestations. Rheumatology [Internet]. 2024 [citado 2024 en. 20];63(SI): [cerca de 13 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10846913/pdf/kead571.pdf>

31. Bradacova PSL, Ulehlova JSA, Ullrychova JPJ, Hlusi AM, Kriegova E. Current Promising Biomarkers and Methods in the Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome: A Review. Biomedicines [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 20];9(2):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7914732/>

32. Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H. “Non-criteria” antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. Arthritis Res Therapy [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 20];22(1):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7035660/>

33. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Scotta A, Rolla R, et al. Reliability of Lupus Anticoagulant and Anti-phosphatidylserine/prothrombin Autoantibodies in Antiphospholipid Syndrome: A Multicenter Study. Front Immunol [Internet] 2019 [citado 2023 en. 21];10:[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6411647/>

34. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. Lupus [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 20];29(12):[cerca de 20 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7658424/>



35. Tan Y, Liu Q, Li Z, Yang S, Cui L. Epigenetics-mediated pathological alternations and their potential in antiphospholipid syndrome diagnosis and therapy. Autoimmun Rev [Internet]. 2022 [citado 2023 en. 21];21(8):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997222001008?via%3Dihub>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

