



82

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO**

SINDROME POR ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO

TESINA

**SECRETARIA DE SALUD QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA:
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

27000



DRA. MANUELITA ZAVALA PINEDA

DIRECCION DE ENSEÑANZA

HGM

Organismo Descentralizado

**ASESOR DE TESINA:
DR. CESAR RIVERA BENITEZ**

México, D.F. Marzo de 2000

FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Servs Escolares

★ 1 ABR 7 2000 ★

Unidad de Servs Escolares
CARC, de (Posgrado)



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SINDROME POR ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO

Autor

Dra. Manuelita Zavala Pineda

Dr. César Rivera Benítez

Asesor de Tesina

Profesor Titular del Curso Universitario

Especialización en Medicina Interna

Hospital General de México, O.D.

A MI AMADO GREGORIO

Por su amor, comprensión, paciencia y apoyo constante.

A LUIS Y FLOR

Por educarme como a una hija, por el amor, apoyo y confianza
que siempre me han brindado

A MI MADRE

Por el simple hecho de haberme dado la oportunidad de vivir

A ROBERTO, CESAR, FABIOLA, NORA Y NIDIA

Por que con su cercanía y amor iluminaron mi vida

A MIS HERMANOS Y SOBRINOS

AGRADECIMIENTOS

A MIS MAESTROS

Por su enseñanza

Doctores:

Julián Espinoza Rey

Jesús Norberto Flores

Ma de la Luz Castillo Ayometzi

Jose Manuel San Román Buenfil

ESPECIALMENTE

Por su amistad y apoyo incondicional.

Doctores:

Antonio Cruz Estrada

César Rivera Benitez

INDICE

	Pagina
Introducción	1
Antecedentes históricos	2
Definición	4
Clasificación	6
Prevalencia	7
Mecanismos hemostáticos	8
Fisiopatogenia	17
Cuadro clínico	22
Factores de riesgo	26
Cuadro clínico	27
Indicaciones para el estudio	33
Diagnóstico	34
Complicaciones	39
Diagnóstico diferencial	40
Tratamiento	41
Bibliografía	47

INTRODUCCION

La trombosis constituye hoy en día una causa frecuente de consulta hematológica que requiere de una metodología clínica y diagnóstica para determinar su causa. Gracias a que se tiene mayor conocimiento de la hemostasia, y a que se han desarrollado pruebas útiles para su estudio, las causas de trombosis se han vuelto cada vez más claras y a menudo definitivas. El estudio de los pacientes con trastornos trombóticos y tromboembólicos son más satisfactorios, y junto con la valoración clínica minuciosa, casi al 80% de los pacientes con trombosis se les puede demostrar una causa definida¹.

De acuerdo con el origen, las trombosis se pueden dividir en hereditarias y adquiridas. Entre las causas de trombosis adquiridas el síndrome por anticuerpos antifosfolípido ó síndrome antifosfolípido (SAF) constituye una de las principales.^{2,3}

El SAF se considera un proceso trombótico que afecta principalmente grandes vasos, sin embargo, por razones desconocidas algunos pacientes presentan solo compromiso microvascular afectando especialmente piel o riñones.⁴ Es de gran importancia tener conocimiento del síndrome antifosfolípido, ya que sus consecuencias clínicas pueden ser graves y condicionar al individuo sintomático incapacidad severa e incluso la muerte.

ANTECEDENTES HISTORICOS

Existen dos tipos de anticuerpos antifosfolípido: el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (ACL).⁵ El anticoagulante lúpico se describió por primera vez en 1952^{5, 6} por Conley y Hartman, quienes lo observaron en dos portadores de lupus eritematoso sistémico (LES). Según pruebas *in vitro*, los pacientes tenían actividad anticoagulante que se manifestó por prolongación del tiempo de coagulación de sangre total y del tiempo de protrombina. Poco después y contrario a lo que se creía, se reconoció que dicho anticoagulante en realidad tenía actividad protrombótica y no anticoagulante. Estos anticuerpos también se encontraron en pacientes no portadores de LES.^{6, 7, 8} y en pacientes aparentemente sanos.

Feinstein y Rapaport de primera instancia les llamaron "anticoagulantes lúpicos" término considerado inadecuado, puesto que estos autoanticuerpos no son anticoagulantes *in vivo* y no aparecen solamente en LES.⁹

En 1963, se propusieron los criterios para establecer la presencia del anticoagulante lúpico, por el Working Party of Acquired Inhibitors on Coagulation of the International Committee on Thrombosis and Hemostasis.⁹ El paso principal para la identificación del síndrome por anticuerpos antifosfolípido ocurrió en 1983, cuando Harris y colaboradores desarrollaron la prueba del VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) cuantitativo por radioinmunoensayo para anticuerpos fosfolípidos mediante cardiolipina, el cual fue creado para ser el antígeno primario en el reagente del VDRL.^{2, 6}

El "Síndrome Anticardiolipina" como se le llamó en un inicio al síndrome causado por anticuerpos antifosfolípido (también conocido como síndrome de Hughes),^{4, 26} se describió por vez primera en 1983 en un marco de lupus eritematoso sistémico.

El término de "Síndrome Antifosfolípido" se introdujo hasta 1987, poco tiempo después de que se le designara "síndrome anticardiolipina" (término más restrictivo).⁴

En 1988, Asherson describió el Síndrome Antifosfolípido Primario y propuso los primeros criterios de clasificación.⁴

En 1992 Alarcón-Segovia y Sánchez-Guerrero propusieron los criterios de clasificación en pacientes mexicanos.¹⁰ En 1996 se intentó definir y reclasificar con el renombre de "Síndrome de los Cofactores Antifosfolípido", pareciéndoles a la vista como una "misión imposible".

DEFINICION

El Síndrome Antifosfolípido es una entidad clínica que se caracteriza por la presencia de fenómenos tromboembólicos venosos o arteriales recidivantes, abortos recurrentes, trombocitopenia y presencia de anticuerpos antifosfolípido ^{2, 11} (Anticuerpos Anticardiolipina y/o Anticoagulante lúpico). El síndrome de trombosis antifosfolípido; es considerado como un defecto adquirido de las proteínas de la sangre asociados con trombosis y puede ser el defecto más frecuente relacionado con trombosis venosa y arterial

El síndrome antifosfolípido consta de dos síndromes clínicamente diferentes, aunque estrechamente relacionados entre sí: 1) El síndrome por anticoagulante del lupus, y 2) El síndrome por anticuerpos anticardiolipina. Aunque ambos síndromes son similares hay diferencias clínicas, de laboratorio y bioquímicas que las distinguen.^{3, 6} Ambos síndromes se pueden asociar con trombosis, pérdida fetal y trombocitopenia en orden descendente de prevalencia. Sin embargo, el síndrome anticardiolipina se acompaña habitualmente de trombosis arterial y trombosis venosa, con inclusión de trombosis venosa profunda característica y embolia pulmonar; arteriopatía coronaria prematura, enfermedad cerebrovascular prematura y enfermedad vascular retiniana. El Síndrome por anticoagulante del lupus, aunque en ocasiones se vincula con enfermedad arterial; se relaciona con mucha mayor frecuencia a trombosis venosa⁶. Los individuos con el síndrome anticardiolipina presentan tipos más predecibles de trombosis, que aquellos con el anticoagulante del lupus y puede ser muy diferente el tratamiento de los problemas trombóticos entre los dos síndromes. Aunque ambos síndromes se observan asociados con LES y otros trastornos; la mayoría de los individuos son sanos y no tienen otro trastorno médico subyacente (SAF primario).

Recientemente se ha descrito un denominado "síndrome antifosfolípido catastrófico" ^{4, 11} caracterizado por trombosis múltiples que pueden llevar a la muerte del paciente. Este síndrome ocurre a cualquier edad en pacientes con lupus inactivo o manifestaciones similares al lupus, el anticoagulante lúpico es positivo y los anticuerpos anticardiolipina extremadamente elevados. Las manifestaciones clínicas involucran la piel, los aparatos cardiovascular y respiratorio, el sistema nervioso central, la función renal y signos isquémicos de otros órganos.¹¹ Aunque inusual, se ha visto una asociación entre el SAF catastrófico y pacientes con síndrome de HELLP (acrónimo compuesto por hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia).

CLASIFICACION

El síndrome antifosfolípido ocasionado por anticuerpos anticardiolipina, por anticoagulante lúpico ó ambos; se clasifica en dos grandes grupos: ^{2, 4, 6}

1) Síndrome antifosfolípido primario; término propuesto para pacientes que no tienen suficientes criterios para establecer el diagnóstico de un padecimiento autoinmune definido.¹¹ En éste síndrome ocasionalmente los pacientes presentan trombosis extensa aguda y severa por lo cual también se sugirió el nombre de coagulopatía-vasculopatía diseminada aguda. El término de síndrome antifosfolípido primario fue propuesto por Asherson ³ para pacientes que no tenían relación alguna con lupus.

2) Síndrome antifosfolípido secundario es el término médico que se emplea cuando se encuentra asociado con alguna condición clínica. En primera instancia se le relacionó exclusivamente con LES, sin embargo, se ha encontrado en otras entidades clínicas autoinmunes (artritis, enfermedad de Raynaud entre otras), y no autoinmunes (neoplasias malignas, infecciones, trastornos linfoproliferativos), y también se ha asociado con el consumo de medicamentos (tabla 1).

Tabla 1. Medicamentos que se asocian con Síndrome Antifosfolípido

Dilantina	Sulfadoxina
Interferón	Primetamina
Quinidina	Procainamida
Hidralacina	Cloropromacina

PREVALENCIA

Los pacientes con anticuerpos anticardiolipina tienen una incidencia más alta de trombosis arterial y venosa, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia.^{12, 13}

Las trombosis se presentan en 42% de pacientes con lupus eritematoso sistémico y anticoagulante lúpico y en 12% de pacientes con lupus eritematoso sistémico sin anticoagulante lúpico. La trombosis ocurre en 40% de pacientes con lupus eritematoso sistémico y anticuerpos anticardiolipina y en 18% de pacientes que cursan con lupus eritematoso sistémico sin anticuerpos anticardiolipina.⁹ De los pacientes con lupus eritematoso sistémico que sufren alguna complicación tromboembólica; 68% tienen anticoagulante lúpico y 64% tienen anticuerpos anticardiolipina.⁹

Joseph y Donohoe en una publicación reciente reportaron que la trombosis arterial y venosa en pacientes italianos, se registró en 34% de los casos con síndrome antifosfolípido primario y 42% de los casos con síndrome antifosfolípido secundario.²³

El SAF primario por anticoagulante del lupus es mucho más frecuente que el de tipo secundario. Se considera que casi el 10% de los pacientes con LES portan el anticoagulante lúpico y se calcula que dicho anticoagulante corresponde de 6 a 8% de trombosis en individuos sanos.⁶

Los pacientes con SAF primario por AL, sufren principalmente trombosis venosa y embolia pulmonar; en oposición al SAF primario por anticuerpo ACL, en el cual los trastornos arteriales son casi tan frecuentes como los venosos.⁶ Esta es una diferenciación para los pacientes con SAF secundario por AL (en especial los que padecen LES), quienes padecen con más frecuencia problemas arteriales.

MECANISMOS HEMOSTATICOS

La hemostasia es el conjunto de mecanismos fisiológicos que detienen espontáneamente la salida de la sangre desde el espacio vascular mediante el cambio de estado físico. El cambio del estado líquido a sólido se logra por medio de la formación del coágulo, a través de una serie de reacciones bioquímicas, fundamentalmente enzimáticas. En la hemostasia participan tres mecanismos básicos: 1) El vascular; 2) la hemostasia primaria y 3) la coagulación plasmática.⁴⁴

Mecanismo vascular

El vaso sanguíneo participa inicialmente en los mecanismos de hemostasia primaria al interactuar activamente con las plaquetas en caso de una lesión, también ejerce un control dinámico sobre la hemostasia primaria al impedir que las plaquetas se adhieran a su superficie.⁴⁵ Los vasos tienen tres capas: la íntima, formada por endotelio; la media, constituida por músculo liso y, la externa o adventicia, formada por tejido conectivo. Al producirse daño vascular, el endotelio queda incapacitado para ejercer sus funciones de tromborregulación y disminuye importantemente la producción de prostaciclina (PGI_2), el músculo liso se contrae, disminuyendo de esa forma el calibre del vaso y limitando el flujo hacia la zona lesionada.^{44, 45} Finalmente la colágena queda expuesta y sirve de sitio de unión con las plaquetas a través de receptores específicos. El mecanismo funciona principalmente en las arterias y arteriolas, y la contracción es estimulada por histaminas, serotonina, cininas y tromboxanos, y es regulada por óxido nítrico.⁴⁵

El papel más importante de los vasos radica en el endotelio, el cual forma una superficie continua y la sangre está en contacto permanente. La célula endotelial participa inicialmente en la hemostasia primaria como parte de un mecanismo vascular que desempeña múltiples funciones como: mecánica, angiogénesis, inflamación, respuesta inmune y hemostasia.

El endotelio sintetiza diversos factores anticoagulantes como la prostaciclina. La síntesis de prostaciclina es estimulada por histamina, bradicinina, trombina, lesión inmunológica, calicreína, componentes del complemento, interferones, factor de necrosis tumoral, lipoproteínas, tripsina y otras sustancias. La síntesis se inhibe principalmente con medicamentos; como los antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina y dosis altas de aspirina. Otros inhibidores de la síntesis y secreción de prostaciclina son el humo del cigarro y las grasas poliinsaturadas de la dieta. La prostaciclina tiene una vida media de 6 minutos, es un potente antiagregante plaquetario y un vasodilatador local.

El endotelio también sintetiza nucleósidos de adenosina, que tienen función vasodilatadora y regulan el flujo local.⁴⁴El factor relajante del endotelio inhibe tanto la agregación como la adhesión de plaquetas al endotelio, y es un poderoso vasodilatador local. La síntesis es influida por el estímulo de serotonina, epinefrina, acetilcolina, ATP y trombina.

El endotelio regula la acción de la trombina mediante varios mecanismos. Produce sulfato de heparán (glucosaminoglicano similar a las heparinas, que acelera la actividad de la antitrombina III en la superficie endotelial para inhibir la acción de la trombina).

En la superficie endotelial se encuentra trombomodulina (molécula que capta trombina y regula su acción). La unión de trombomodulina con trombina, juntamente con fosfolípidos endoteliales y iones de calcio, activan la proteína C (inhibidor natural de los factores V y VIII). Otra molécula que se une a la trombina es la nexin-proteasa endotelial; una vez formado el complejo trombina-proteasa, éste es llevado al interior de la célula endotelial para ser degradado. Por otra parte, el endotelio sintetiza activador tisular del plasminógeno (molécula capaz de fijarse a la fibrina y generar plasmina local para acelerar la lisis de un coágulo).

El endotelio también tiene varios mecanismos procoagulantes: 1) libera tromboplastina tisular que activa el sistema extrínseco de la coagulación; 2) la exposición de colágena activa a las plaquetas e induce la activación por contacto de la coagulación al activar factores XII, XI y precalicreína; 3) sintetiza factores V, VIII y fibrinógeno, que son liberados en presencia de lesión; 4) produce factor de von Willebrand (molécula encargada de adherir plaquetas a la pared vascular). Por otra parte, produce inhibidor del activador tisular del plasminógeno y de esta manera puede amortiguar la función fibrinolítica y tener acción procoagulante y protrombótica. El endotelio y el subendotelio dañados, a través de la colágena, fijan plaquetas para formar el tapón hemostático primario.

Hemostasia primaria

Dentro de la hemostasia primaria el endotelio lleva a cabo funciones de tromborregulación que se generan para poder ejercer su poder antiagregante al producir: 1. *Prostaglandina* PGI_2 (PGI₂) que bloquea la activación plaquetaria al incrementar los niveles de AMPc (adenosin monofosfato cíclico); este mecanismo de regulación es bloqueado por la aspirina; ⁴⁵ 2. *Liberación de óxido nítrico* que incrementa los niveles de GMPc (guanin monofosfato cíclico) e inhibe la adhesión, agregación plaquetaria y es un potente vasodilatador local; 3. *Producción de ecto ADPasa* (adenosin difosfatasa) que se encarga de degradar al ADP (adenosin difosfato) como poderoso agente agregante plaquetario.

Al existir una lesión en el vaso sanguíneo, los mecanismos fisiológicos de regulación dejan de funcionar y se favorecen los mecanismos proagregantes que permitirán la interacción entre el vaso sanguíneo lesionado y las plaquetas. ^{44, 45} Ante lesión endotelial, la colágena queda expuesta e inicia el mecanismo de adhesión al unirse con las plaquetas a través de glucorreceptores específicos, localizados sobre la superficie plaquetaria.

FORMACION DEL TROMBO PLAQUETARIO

Las plaquetas desempeñan un papel decisivo en la detención de las hemorragias debido a que constituyen el trombo plaquetario, el cual proporciona la hemostasia primaria o provisional. Las plaquetas también intervienen en otras fases de la hemostasia, como la vasoconstricción y la coagulación plasmática (proporcionando el factor plaquetario 3, que activa la protrombina, y el factor plaquetario 4, que tiene efecto antiheparina). De esta manera, el agregado de plaquetas constituye el sustrato sobre el que se forma la fibrina. La intervención de las plaquetas en la hemostasia se debe esencialmente a un proceso de contracción celular dependiente del calcio, que se inicia en el momento del contacto de las plaquetas con las estructuras del subendotelio. En la formación del trombo plaquetario intervienen elementos de la pared vascular, proteínas del plasma y hematíes, y se distinguen dos procesos: a) adherencia de los trombocitos al subendotelio, y b) formación de agregados sobre las plaquetas adheridas.^{46, 47}

ADHERENCIA PLAQUETARIA

Como consecuencia de la lesión vascular, las plaquetas se adhieren a las estructuras subendoteliales que han quedado desnudas. En pocos segundos su forma discoide se vuelve esférica y emiten pseudópodos, con lo que logran la máxima superficie de adherencia. Para que las plaquetas contacten con el subendotelio se requiere de glucoproteínas de la membrana plaquetaria y del factor von Willebrand. Una vez que las plaquetas se activan por el contacto con el subendotelio, el complejo glucoproteico IIb-IIIa contribuye a su deposición, con lo que se extienden al máximo sobre la pared vascular lesionada. El factor Von Willebrand y la fibronectina también intervienen en la interacción de la GPIIb-IIIa con el subendotelio. Otro complejo glucoproteico (GPIa-IIa) de la membrana plaquetaria contacta directamente con el colágeno del subendotelio, lo que contribuye también a la interacción de las plaquetas con la pared vascular.^{46, 47}

AGREGACION PLAQUETARIA

La unión de las plaquetas entre sí y sobre las ya fijadas al subendotelio determina la formación de agregados plaquetarios. Para ello se requiere la integridad de las glucoproteínas del grupo lib-IIIa, que se enlazan con el fibrinógeno en presencia de calcio extracelular, lo que da origen a puentes interplaquetarios.

Desde el momento en que se produce el contacto de las plaquetas con la superficie del subendotelio, se inicia su contracción dependiente del calcio, lo que implica el paso de calcio del sistema tubular denso al citoplasma. Esta contracción determina el proceso de agregación. El incremento del calcio necesario para la contracción celular se realiza por la liberación de ADP de los gránulos intracitoplasmáticos, por la síntesis intraplaquetaria de la prostaglandina tromboxano A₂ (TXA₂) y por la trombina que se forma por la reacción de los factores de coagulación absorbidos en la atmósfera plasmática periplaquetaria. La trombina induce asimismo la agregación a través de los mecanismos de liberación de ADP y de síntesis de TXA₂, y también por otra vía desconocida.^{45, 46, 47}

El proceso de contracción de las plaquetas promueve la secreción de otros componentes intraplaquetarios. De los gránulos densos se libera ATP, ADP y serotonina; de los gránulos alfa, el factor plaquetario 3, beta tromboglobulina y un factor mitógeno capaz de inducir la proliferación de las células musculares lisas de la pared vascular, junto a otras proteínas que intervienen en el proceso de la coagulación plasmática.⁴⁶

El TXA₂ es un potente vasoconstrictor y el inductor más potente (conocido) de la agregación plaquetaria. Las células endoteliales que recubren la pared vascular también son capaces de metabolizar el ácido araquidónico y de producir los endoperóxidos intermediarios, los cuales se convierten en PGI₂ por acción de la enzima prostaciclina-sintetasa. La PGI₂ tiene gran poder vasodilatador y es el antiagregante conocido más potente.⁴⁶

Coagulación plasmática

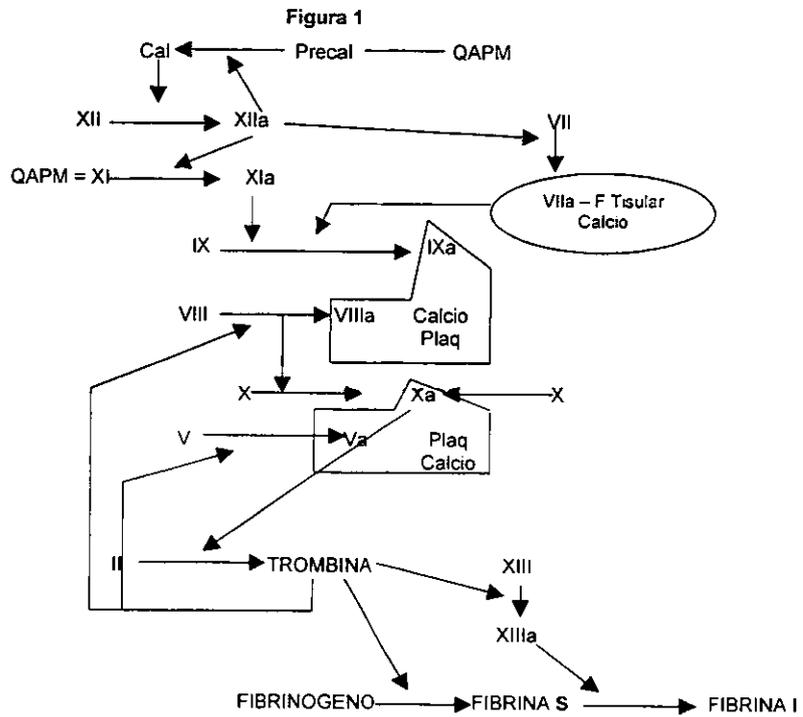
La coagulación plasmática consiste en la transformación del fibrinógeno en fibrina, polímero insoluble que dará estabilidad al coágulo. El proceso se lleva a cabo mediante una reacción en cascada de los factores de coagulación, en la que ocurre la activación de las proenzimas (figura 1). El proceso queda limitado a la lesión vascular gracias a los inhibidores naturales de los factores activados. La coagulación del plasma intensifica y asegura la hemostasia temporal iniciada con la vasoconstricción desarrollada por las plaquetas.⁴⁶ Con excepción del calcio, los factores de coagulación son proteínas, de las que se distinguen tres grupos:

Grupo I (del fibrinógeno). Comprende factores sensibles a la trombina y son: factores I, V, VIII y XIII. Son moléculas de alto peso molecular que se consumen en el proceso de coagulación, por lo que no se hallan normalmente en el suero; su síntesis no depende de vitamina K, por lo tanto no son afectados por los anticoagulantes orales.

Grupo II (protrombínico). Factores dependientes de la vitamina K e incluyen a la protrombina (Factor II) y los factores VII, IX y X. Todos se sintetizan en los hepatocitos y poseen en su estructura el ácido gammacarboxiglutámico, imprescindible para que la molécula sea activa. La vitamina K interviene en la carboxilación del ácido glutámico mediante la incorporación de radicales CO₂. Son serinproteasas estables que, con excepción de la protrombina, no se consumen en el proceso de la coagulación y, se hallan en el suero.^{44, 46, 47}

Grupo III (factores de activación por contacto) incluye a los factores XII, XI, la precalicreina (factor Fletcher) y el cininógeno de alto peso molecular (factor Fitzgerald). Todos actúan en la primera fase de la coagulación y también desencadenan la fibrinólisis.

En el proceso de la coagulación sanguínea se distinguen dos fases: a) conversión de la protrombina en trombina, y b) transformación del fibrinógeno en fibrina merced a la trombina formada.



(Tomado de Medicina Interna de Ferreras)

TRANSFORMACIÓN DE LA PROTROMBINA EN TROMBINA

La activación de la protrombina puede ocurrir por dos sistemas: intrínseco o sanguíneo y extrínseco o tisular, cuya fase final es común.

SISTEMA INTRINSECO

Se inicia con la activación del factor XII (fig. 1) producida por el contacto con una superficie desprovista de endotelio. El factor XII, que es una serinproteasa, en contacto con una superficie cargada negativamente sufre un cambio de conformación que determina su conversión a factor XII activado (XIIa) por acción proteolítica de la calicreína. Esta conversión es acelerada por la presencia del cininógeno de alto peso molecular. La calicreína, a su vez, deriva de la precalicreína por efecto del factor XIIa. El factor XIIa reacciona con el factor XI para proporcionar el factor XI activado (XIa), que es una serinproteasa. La activación del factor IX por el factor XI requiere calcio. En la activación del factor X intervienen los factores VII y IXa, calcio y fosfolípidos. Se admite como probable la activación previa del factor VIII por la trombina. Los fosfolípidos, que intervienen como una superficie catalizante en el sistema intrínseco, son proporcionados por las plaquetas (factor plaquetario).^{46, 47}

SISTEMA EXTRINSECO

Se desencadena cuando la sangre contacta con el factor tisular, que es un complejo lipoproteico procedente de las células endoteliales y los leucocitos. En este sistema interviene el factor VII, que es una serinproteasa que se encuentra, al igual que el factor VIII, en mínimas cantidades en el plasma. Su actividad enzimática se incrementa por el componente proteico del factor tisular, mientras que el componente fosfolípido favorece la interacción de los factores VII y X. La activación de este último ocurre del mismo modo que en el sistema intrínseco.^{44, 46, 47}

PROCESO FINAL

La conversión de protrombina en trombina por el factor X activado (Xa) requiere fosfolípidos, calcio y factor V. El factor V, que es activado por la trombina, hace que la protrombina sea más accesible al efecto proteolítico del Xa. Si el proceso de activación de la protrombina se ha desencadenado por la vía extrínseca, la superficie fosfolípídica de esta fase final es proporcionada por el factor tisular. En cambio, si ha ocurrido por la vía intrínseca la superficie fosfolípídica procede de las plaquetas (factor plaquetario 3). Los dos sistemas de activación de la protrombina no son completamente independientes. Una deficiencia en el sistema extrínseco, que es muy rápido, origina un retraso en la activación de los factores VIII y V. El producto de reacción del factor tisular, el factor VII y el calcio activan el factor IX en la misma proporción que el factor XIa. La fase de contacto no sólo inicia el sistema intrínseco, sino que también actúa en el sistema extrínseco, ya que la calicreína puede aumentar indirectamente la actividad del factor VII en el plasma al generar los factores XIIa y IXa. Finalmente, el factor VII también puede ser activado por el factor Xa y la trombina.⁴⁴⁻⁴⁷

TRANSFORMACION DEL FIBRINOGENO EN FIBRINA

La transformación del fibrinógeno en fibrina se debe a la acción de la trombina, que libera de la molécula de fibrinógeno cuatro péptidos de bajo peso molecular, denominados fibrinopéptidos A y B de las cadenas a y b, respectivamente. Una vez liberados los fibrinopéptidos ocasiona una redistribución de las densidades de carga eléctrica en la molécula del fibrinógeno, que determina la unión de los monómeros constituyendo polímeros. Al principio estas uniones electrostáticas son poco estables, por lo que la fibrina formada es soluble en urea 5 M y en monocloroacetato al 1%. La estabilización de la fibrina se realiza por el factor XIII, activado por la trombina, en presencia de calcio. El factor XIII es la única enzima de la coagulación que no es una serinproteasa, sino que su centro activo tiene un residuo cisteína.^{46, 47}

FISIOPATOGENIA

Aunque los mecanismos fisiopatológicos del SAF no están bien establecidos; existen varias teorías que apoyan que éste es desencadenado por los anticuerpos antifosfolípido. El efecto parece ser mediado a través de la reacción de los autoanticuerpos con un complejo de cardiolipina y B2-gluco proteína1 la cual inhibe el desencadenamiento de la cascada de la coagulación, pero también activa las células endoteliales para aumentar el metabolismo de la prostaciclina, producir citocinas proinflamatorias como IL-6 y estimular moléculas de adhesión.¹⁹

Los anticuerpos antifosfolípido son autoanticuerpos (inmunoglobulinas A, G o M) adquiridos de las proteínas de la sangre, dirigidos contra antígenos fosforilados que reconocen y bloquean una gran variedad de proteínas cuando están unidas a fosfolípidos aniónicos o a otras superficies cargadas negativamente.^{12, 13, 15} Los anticuerpos antifosfolípido por su reactividad a fosfolípidos aniónicos o por su propiedad de inhibir las reacciones de la coagulación dependientes de fosfolípidos (efecto del anticoagulante lúpico en la fase sólida del inmunoensayo) son detectados por radioinmunoensayo.²

Los anticuerpos antifosfolípido se han encontrado en sueros de pacientes con enfermedades autoinmunes (principalmente LES), neoplasias malignas, trastornos linfoproliferativos, infecciones virales, en individuos que ingieren ciertos medicamentos (mencionados con anterioridad) y en sueros de personas sanas.^{6, 7}

Se ha identificado que la β 2Gp-I es un cofactor necesario para la expresión de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Aunque, este último puede expresarse independientemente de dicha proteína.

ANTICOAGULANTE DEL LUPUS

El anticoagulante lúpico representa a una familia de autoanticuerpos cuyos blancos principales son proteínas plasmáticas. Entre las proteínas plasmáticas que pueden actuar como epítopes del anticoagulante lúpico se encuentran β 2Gp I, protrombina, proteína C, trombomodulina y fosfolipasa A-2.^{7, 15}

Aunque se mantiene la denominación de anticoagulante lúpico para este anticuerpo, podemos apreciar que esta es engañosa, pues su actividad es protrombótica y no es exclusiva del lupus, su hallazgo puede ser benigno, no siempre se asocia con riesgo de trombosis.¹⁴ Robert Silver y Colaboradores demostraron que niveles moderados o altos de anticoagulante lúpico son factor de riesgo independiente de las complicaciones asociadas con SAF, las mujeres con estos anticuerpos desarrollaron con mucha mayor frecuencia complicaciones relacionadas con anticuerpos antifosfolípido que la población general.¹⁴

ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA

Los anticuerpos anticardiolipina al igual que el anticoagulante lúpico, no están limitados a la población de pacientes con lupus, también se encuentran en los que no tienen lupus. Los mecanismos de acción de estos anticuerpos para contribuir a la trombosis se desconocen, aunque se han propuesto varias teorías.^{2, 6, 7, 8, 11, 16}

Una característica de los anticuerpos anticardiolipina que podría ser importante para la inducción de un fenotipo protrombótico es la distribución de la subclase de IgG.⁸ La naturaleza de la subclase de IgG determina la capacidad para activar la vía clásica del complemento y unirse a receptores de IgG. Varios estudios sugieren que las enfermedades autoinmunes asociadas a anticuerpos anticardiolipina presentan predominantemente una subclase IgG2, este subtipo se ha asociado con eventos clínicos de mayor riesgo,¹⁷ mientras

que en la infección inducida por anticuerpos anticardiolipina que no se asocia con trombosis principalmente se encuentran las subclases IgG1 e IgG3. Aunque la presencia de una subclase específica de IgG no se ha correlacionado con el desarrollo de algún evento en particular, la presencia de IgG2 se ha asociado significativamente a complicaciones trombóticas.^{8, 17}

La distribución relativa de las subclases de IgG en el suero humano normal es: IgG1 65%, IgG2 20%, IgG3 10%, e IgG4 5%; aunque los patrones de distribución pueden variar. Los datos sugieren que el potencial trombogénico de los ACL en los pacientes con LES está relacionada a la abundancia específica de la subclase IgG, posiblemente debido a un aumento en la capacidad para interactuar con los receptores específicos de la fracción Fc.^{8,18}

Entre los posibles mecanismos de acción se incluye la unión preferencial a los receptores FcRIIA por IgG2 en los huéspedes con fenotipo apropiado; y quizá la unión de células endoteliales mediadas independientemente con activación e iniciación de trombosis.¹⁷ Los receptores de la porción Fc de la IgG proporcionan el eslabón crucial entre la inmunidad humoral y las funciones efectoras de IgG.

BETA 2-GLUCOPROTEINA-I

La β 2Gp-I (también conocida como apolipoproteína H) se asocia con la presencia de ACL y SAF, y su presencia se ha asociado ampliamente con trombosis venosa profunda.^{20, 35} La β 2Gp-I es una globulina con función antitrombótica que inhibe tanto la activación de la vía intrínseca como la agregación plaquetaria inducida por ADP, neutralizando moléculas cargadas negativamente y actuando en consecuencia como un mecanismo anticoagulante y antiplaquetario.⁹ Esta proteína inhibe a la serotonina liberada por la activación plaquetaria inducida por ADP, también inhibe la actividad de la protrombinasa en plaquetas que se

encuentran en reposo, y la generación del factor Xa en presencia de plaquetas activadas.^{7, 21}

La inhibición de la β 2Gp-I por los anticuerpos antifosfolípido podría explicar adicionalmente la trombogénesis observada en presencia de estos autoanticuerpos. Los antígenos ajenos que forman complejos con la β 2Gp-I, podrían ser el estímulo inmunogénico para la producción de anticuerpos antifosfolípido.⁹ Aunque se cree que el mayor determinante antigénico para los AAF es la β 2-Gp-I, el rol de los fosfolípidos cargados negativamente no está completamente entendido.

EFFECTOS SOBRE EL METABOLISMO DE LAS PLAQUETAS Y EICOSANOIDES

Algunos investigadores han demostrado que los anticuerpos antifosfolípido estimulan la activación de agregación plaquetaria y también pueden alterar el balance de la síntesis de los eicosanoides.^{2, 7} Presumiblemente la trombocitopenia es el resultado de la interacción célula endotelial-plaqueta.¹⁶ Varios investigadores han descrito los blancos potenciales de los AAF sobre las plaquetas: factor activador de las plaquetas, fosfatidilserina y glucoproteína IIIa de las plaquetas. Se cree que probablemente la adhesión plaquetaria al endotelio sea el principal mecanismo de trombosis.^{22, 36}

Se ha encontrado que aquellos pacientes con SAF primario que cursan con incremento en la expresión del marcador CD63 presentan un incremento de la activación plaquetaria.²³

CELULAS ENDOTELIALES

Fisiológicamente las células endoteliales de la pared vascular mantienen la superficie anticoagulante de los vasos sanguíneos por la expresión constitutiva de trombomodulina, proteoglicanos, heparán sulfato, activadores del plasminógeno y sitios de unión específicos para enzimas fibrinolíticas.²⁴

En los cultivos de células endoteliales incubadas con anticuerpos antifosfolípido incrementan los niveles de moléculas de adhesión celular, efecto que puede ser mediado por β 2Gp-I; éstas proteínas aumentan la adhesión de leucocitos a la pared vascular y promueven la inflamación y trombosis.^{2, 16, 24} También se ha demostrado que en la incubación de cultivos de células endoteliales con AAF aumenta la expresión del factor tisular; una posibilidad en este mecanismo, es que las proteínas del plasma unidos a fosfolípidos cargados negativamente (fosfatidilserina, proteoglicanos, heparán sulfato o trombomodulina) expuestos sobre una superficie con daño endotelial formen un neoepitope, desencadenando una respuesta anticuerpo antifosfolípido que ocasiona daño vascular.^{8, 16, 22}

Algunos autores⁶ observaron que los pacientes con AL tienen niveles altos de homocisteína, sugiriendo otro mecanismo potencial de daño endotelial.⁷

COMPLEJOS INMUNES

Se ha demostrado que el subtipo IgG2 de AAF se asocia más comúnmente con trombosis, y en ésta asociación, se postula que la fijación del complemento juega una función importante en la trombosis mediada por AAF.² Los altos títulos de ACL del tipo IgG se unen al complemento C5b-9 (demostrado por anticuerpos monoclonales aE11). Por otro lado se encontró que la concentración y avidéz de los AAF son más altos en fracciones enriquecidas por complejos inmunes circulantes, lo opuesto a las concentraciones en suero.

INDUCCION DE LA ACTIVIDAD DEL FACTOR TISULAR

En un estudio se reportó que los AAF promueven la producción del factor tisular en cultivos de células endoteliales y leucocitos. Se ha observado que los AAF tipo IgG tienen habilidad para incrementar la expresión del factor tisular que estimula monocitos, ello se asocia con disminución de la proteína S e incremento de los marcadores de protrombina.²

INTERFERENCIA CON LOS COMPONENTES DE LA PROTEINA C

Se cree que fisiológicamente la proteína C es uno de los mecanismos antitrombóticos endógenos más importantes.² Este mecanismo se activa cuando la trombina formada durante la activación de la coagulación se une a la trombomodulina sobre las células endoteliales, ^{2,7} modificando la especificidad del sustrato de la trombina procoagulante.

La proteína C activada junto a la proteína S de forma libre tienen propiedades anticoagulantes, las cuales incluyen su habilidad para proteolizar a los factores V y VII de la coagulación.²

La inhibición de los caminos de la proteína C ha sido una de las hipótesis para explicar el estado protrombótico en el SAF.⁷ Los AAF interactúan con los mecanismos de la proteína C prácticamente en cada punto. Primero.- Inhiben la generación de trombina, lo que podría concebir un efecto protrombótico. Segundo.- Los AAF inhiben la activación de la proteína C a través de la trombina; esto podría ocurrir a través de la unión a trombomodulina, a proteína C o trombina. Tercero.- Los AAF podrían inhibir la degradación del factor Va de la coagulación por activación de la proteína C. ⁸ Algunos autores, han observado que esto no aumenta en pacientes con SAF. Cuarto.- En algunos pacientes disminuyen los niveles de proteína S o proteína C, también se ha encontrado una forma adquirida de "resistencia a proteína C activada".²

Se cree que la β 2-Gp-I inhibe la actividad anticoagulante de la proteína C activada, dando lugar a la teoría probable entre los anticuerpos antifosfolípido y la proteína C. En otra hipótesis se especula que hay una conexión entre la proteína S, β 2-Gp-I y la proteína unida al calcio.¹⁶

INHIBICION DE LOS CAMINOS DE ANTITROMBINA III

La antitrombina III es un miembro de los inhibidores de serin-proteasa. Los individuos con deficiencias heredadas de esta proteína, tienen mayor riesgo de presentar trombosis venosa profunda (TVP). La actividad antitrombótica de antitrombina III es marcadamente acelerada por la presencia de heparina. Se ha postulado que el heparán sulfato proteoglicano juega la misma función *in vivo* que la trombomodulina.

Por otra parte, se ha observado que los AAF presentan reacción cruzada con moléculas heparinoides y heparina e inhiben la actividad de antitrombina III.²

EFFECTOS ADICIONALES

Algunos autores sugieren que los anticuerpos antifosfolípido se unen a lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, y que esto puede estar asociado con un incremento en el riesgo de aterosclerosis temprana.^{25, 26} Las LDL no interfieren directamente con la coagulación sanguínea, pero sí tienen importancia en el proceso de inflamación de la pared de los vasos en aterosclerosis y vasculitis.²

HIPOTESIS DE ANEXINA-V

La anexina-V (proteína I anticoagulante placentaria que se encuentra en la superficie apical de la placenta), tiene propiedades anticoagulantes potentes *in vitro*; éstas se basan en su alta afinidad por fosfolípidos aniónicos y su capacidad de desplazar los factores de la coagulación desde la superficie fosfolípida.² La anexina-V dado que es un anticoagulante potente, prolonga las reacciones de la coagulación dependientes de fosfolípidos. Se ha observado que forma agrupamientos sobre los fosfolípidos expuestos y juega una función trombomodulatorio sobre la superficie de las líneas celulares de la vasculatura sistémica y placentaria.²⁷

En el SAF, una hipótesis es que puede haber desplazamiento de la anexina-V desde la superficie fosfolipídica.² En las pacientes que presentan AAF se ha encontrado una marcada disminución de anexina-V.^{2, 27}

En un estudio se determinó que las fracciones de IgG de pacientes con SAF reducían la cantidad de anexina-V sobre el trofoblasto y las células endoteliales cultivadas y que ello también aceleraba la coagulación del plasma incubado con éstas células. La hipótesis para trombosis es que hay una reducción de la anexina-V en la superficie apical del trofoblasto placentario y en las células de la vasculatura endotelial.²⁷

También se propuso que los AAF unidos con fosfolípidos de alta afinidad interfieren con la habilidad de anexina-V para unirse a la superficie; de ese modo aumenta la disponibilidad de los fosfolípidos en las reacciones de la coagulación.^{2, 27}

MECANISMOS PATOGENICOS DE PERDIDA FETAL

Los mecanismos propuestos para complicaciones obstétricas, relacionadas a AAF incluyen trombosis placentaria que podría precipitar muerte fetal.^{7, 12} Aunque la trombosis placentaria puede ocurrir, ésta no es universal y a menudo es insuficiente para explicar la pérdida fetal. Por consiguiente, se piensa que el mecanismo primario para que ocurra la pérdida fetal es la vasculopatía de la arteria espiral.

El resultado final de la vasculopatía es el deterioro del flujo sanguíneo al espacio intervlositario de la arteria espiral; éste trastorno es más evidente en los segmentos intramiométriales de la arteria⁷. Los mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípidos incluye trombosis e infartos intravellositarios y vasculopatía decidual.

La β 2Gp-I e IgG están presentes en la placenta causando daño. La IL-3 es esencial para mantener un embarazo normal y se ha observado que en las mujeres embarazadas que cursan con SAF los niveles séricos de esta citocina es subnormal. También hay que recordar que en las pacientes con presencia de anticuerpos antifosfolípido existe una marcada disminución de anexina-V.^{7, 27}

Los AAF interfieren en forma directa con una variedad de proteínas anticoagulantes asociadas a fosfolípidos, promoviendo la trombosis y la vasculopatía. Se cree que los AAF causan los eventos trombóticos por: (1) unión y decremento en la función de antitrombina III, (2) aumento de la liberación de tromboxanos, los cuales conducen a la agregación plaquetaria, o (3) disminución en la activación de la proteína C, la cual es necesaria para inactivar el proceso de coagulación.³⁸

FACTORES DE RIESGO GENETICO PARA SAF

Se han realizado estudios con la finalidad de determinar la asociación que existe entre el síndrome antifosfolípido y los genes de complejo mayor de histocompatibilidad. En el SAF primario los genes que se encontraron son HLA-DR4, DR53, DQ7 y DQB1*0302.^{28, 29} En pacientes mexicanas con SAF primario, Vargas-Alarcón y colaboradores encontraron que el HLA-DR5 estaba incrementado, sin embargo, en su estudio todos los haplotipos que contenían HLA-DR5, también contenían HLA-DQ7.³⁰

En lo que al SAF secundario se refiere (específicamente el SAF asociado a LES), los genes que se han asociado a la clase II del CMH son prácticamente los mismos que se han encontrado en el SAF primario, estos son: HLA-DR53, DR4 y DR7 HLA-DR7, fenotipos que son asociados con ACL.²⁹ En pacientes mexicanas el gen más encontrado en pacientes que cursan con LES y SAF, ha sido el HLA-DR7.³¹

Con respecto a otros factores de riesgo, se ha evidenciado que el SAF primario también se asocia con haplotipos que contienen deficiencia de los alelos del cuarto componente del complemento (C4), aunque la deficiencia de este haplotipo también se ha asociado con LES y otras enfermedades autoinmunes. Los niveles bajos de C4 causados por deficiencia genética y/o consumo del complemento en LES, puede promover trombosis por incremento en la disponibilidad de sitios de unión para proteína S o proteína C4b; reduciendo así los niveles de proteína S libre (activa).²⁹

En miembros de una familia caucásica con SAF primario con ACL, se reportaron haplotipos con deficiencia de los alelos C4A y C4B.²⁹

CUADRO CLINICO

El síndrome antifosfolípido puede dar manifestaciones clínicas diversas y afecta prácticamente todos los aparatos y sistemas de la economía, por lo que puede decirse que involucra virtualmente a todas las especialidades médicas.⁶ El cuadro clínico es variado y se presentan diferentes grados de severidad, puede ser tan leve como en el caso exclusivo de tromboflebitis o trombocitopenia leve, o bien puede ser tan severo como un cuadro de infarto arterial cerebral o el llamado "SAF catastrófico".³²

El SAF es considerado un proceso trombótico que afecta principalmente grandes vasos, sin embargo, todos los vasos de todos los tamaños pueden ser involucrados; desde la aorta y sus ramas principales a pequeñas pulmonares y vasos de la piel.⁴ Algunos pacientes presentan solo compromiso microvascular, afectando exclusivamente piel o riñones. Ambos tipos de compromiso se han reportado en forma simultánea en el SAF catastrófico.

Para denotar la diversidad del cuadro clínico, éste se abordará por órganos y sistemas (tabla 2).⁷

CORAZON

Las lesiones del corazón que se asocian con el síndrome, son principalmente las de origen valvular, éstas se localizan con mayor frecuencia sobre la válvula mitral y se detectan usualmente como vegetaciones no bacterianas, este tipo de lesiones por lo general son asintomáticas, en los casos graves se ha observado degeneración valvular completa.^{6, 7, 32} La frecuencia con que se detecta compromiso valvular por ecocardiografía doppler transesofágica tridimensional es del 50% al 80% en pacientes con SAF secundario asociado a LES⁶ y 33% en pacientes con SAF primario.³²

La ocurrencia de infarto miocárdico puede ser muy baja; pero se ha observado que en presencia de enfermedad coronaria y presencia de AAF la posibilidad de reestenosis prematura es mucho mayor,⁷ debido a la reactividad cruzada que existe entre anticuerpos anticardiolipina y LDL antioxidantes en pacientes que cursan con LES.³²

PIEL

La trombosis venosa profunda (TVP) es la manifestación clínica oclusiva más común en los pacientes que cursan con SAF. Otras formas de presentación en la piel, son la trombosis arterial o trombosis venosa superficial y tromboflebitis.^{9 32} El livedo reticulares se observa con frecuencia, éste es usualmente fijo pero puede exacerbarse con temperaturas bajas. Los AAF también se han implicado en el Síndrome de Sneddon (pacientes con livedo reticulares asociado a evento vascular cerebral e hipertensión).^{6 32}

Otras manifestaciones cutáneas son los nódulos, la púrpura necrotizante, úlceras crónicas en las piernas y la gangrena periférica.³² Las lesiones cutáneas de la enfermedad de Degos (vasculopatía sistémica rara), caracterizada histopatológicamente por necrosis del colágeno cutáneo, atrofia de la epidermis y ausencia de células inflamatorias, se ha relacionado con otras consecuencias de la enfermedad, como infarto cerebral e intestinal.⁶

La trombosis de los vasos cutáneos no tienen una presentación específica y se pueden manifestar como isquemia o necrosis de toda la extremidad, según lo demostrado en coagulación intravascular diseminada. Las lesiones idénticas podrían verse en púrpura trombocitopénica trombótica, crioglobulinemia, púrpura fulminante y necrosis por warfarina. También se han asociado con SAF el dolor, las úlceras de pierna con un margen cortante alrededor de los tobillos y la atrofia blanca de Milian.³²

ENDOCRINAS

La hemorragia postisquémica suprarrenal que conduce a necrosis y enfermedad de Addison y como consecuencia hipoadrenalismo se ha reportada como una manifestación probable de éste síndrome y fue la manifestación inicial en un paciente con SAF primario que más tarde desarrolló embolia pulmonar y enfermedad vascular cerebral.³²

GASTROINTESTINAL

Se ha observado oclusión trombótica e isquemia de los vasos mesentéricos, e incluso grandes áreas de necrosis secundaria. El síndrome de Budd-Chiari también se ha relacionado ampliamente con la presencia de anticuerpos antifosfolípido

SISTEMA NERVIOSO

Los síndromes neurológicos relacionados con anticuerpos anticardiolipina comprenden ataques isquémicos cerebrales transitorios, síndrome de apoplejía, enfermedad oclusiva retiniana arterial y venosa, trombosis cerebral arterial y venosa cefalalgias migrañosas, enfermedad de Degos, síndrome de Sneddon, síndrome de Guillain-Barré, corea, convulsiones y neuritis óptica.^{6, 7, 32, 33}

Las lesiones isquémicas únicas o múltiples de arterias cerebrales son la manifestación neurológica más común, y podrían conducir a multiinfartos o demencia.^{32, 33}

The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group (APASS) reportaron que la presencia de anticuerpos anticardiolipina son un factor de riesgo independiente para un primer evento isquémico, pero no incrementan el riesgo significativamente de eventos trombo-oclusivos subsecuentes o muerte.³⁴

RENAL

En el SAF se ha observado la presentación de trombosis renal arterial o venosa, ocasionalmente bilateral. La oclusión arterial puede presentarse clínicamente como hipertensión maligna con falla renal sin evidencia de nefritis lúpica.⁷ Existe un incremento de la frecuencia de trombos glomerulares en pacientes con LES y AL.

La nefropatía microangiopática trombótica que se presenta como falla renal aguda e hipertensión también se ha demostrado en pacientes lúpicas embarazadas que presentan AAF. La microangiopatía trombótica con recanalización se encontró en biopsias de pacientes con SAF primario; los patrones se asemejaban a los vistos en preeclampsia.³²

Los mecanismos patogénicos del compromiso renal en el síndrome antifosfolípido al parecer son debido a oclusión trombótica e isquemia más que a vasculitis; sin embargo, hay un informe de vasculitis renal en un paciente con SAF primario y síndrome de HELLP.

OFTALMOLOGICAS

Las manifestaciones más encontradas en pacientes que presentan anticuerpos antifosfolípido, son la oclusión arterial y venosa de los vasos oculares.^{32, 37}

PULMONARES

La embolia pulmonar asociada con trombosis venosa profunda y la hipertensión pulmonar se han documentado en el SAF como posible causa de embolia pulmonar recurrente o microtrombosis. La microtrombosis microvascular recurrente en los capilares pulmonares y hemorragia alveolar también se han descrito en forma aislada en pacientes con SAF primario.^{7, 32}

OBSTETRICAS

Los anticuerpos anticardiolipina se asocian ampliamente con abortos recurrentes, óbito y sufrimiento fetal, preeclampsia/eclampsia y síndrome posparto (infiltrados pulmonares, derrame pleural y fiebre sin evidencia de sepsis o trombosis pulmonar, alteraciones electrocardiográficas y en algunos casos cardiomiopatía).

Los anticuerpos antifosfolípido cargados negativamente se encuentran en aproximadamente el 15% de las pacientes con diagnóstico de pérdida fetal recurrente.^{12, 20} La pérdida fetal espontánea recurrente ocurre con mayor frecuencia en el segundo y tercer trimestre del embarazo y es una de las manifestaciones clínicas más reportadas en el SAF. Los títulos elevados o moderados circulantes de ACL o AL del tipo IgG aportan un 30% del riesgo de pérdida fetal durante el primer embarazo; si la paciente tenía una historia de pérdida fetal espontánea el riesgo durante el siguiente embarazo incrementa a 70%.¹²

QUIRURGICAS

Se desconoce el riesgo exacto de trombosis postquirúrgica. Se ha observado que los pacientes que cursan con isquemia de la cabeza femoral y que, además, presentan AAF tienen altas posibilidades de cursar con necrosis aséptica.^{9, 32}

PEDIATRICAS

En el niño que cursa con isquemia cerebral idiopática se detectó AAF en el 76% de los casos, los cuadros de trombosis en estos casos se asociaron con la presencia de ACL del tipo IgG. Estudiando la prevalencia de AAF en población pediátrica en 19 pacientes con LES, Gattomo encontró 79% de positividad de ACL y 42% del AL.³²

Tabla 2. MANIFESTACIONES CLINICAS DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Cutáneas	Livedo reticularis, tromboflebitis superficial, hemorragias en astilla, úlceras en piernas, isquemia cutánea distal, infartos cutáneos, síndrome del dedo azul
Neurológicas	Ataque isquémico transitorio, EVC, demencia postmultiinfarto, corea, mielopatía transversa, encefalopatía, migraña complicada, pseudotumor cerebral, trombosis venosa cerebral.
Cardíacas	Angina, infarto miocárdico, vasculopatía coronaria, vegetaciones valvulares, trombos intracardíacos.
Pulmonares	Embolia pulmonar, hipertensión pulmonar.
Hematológicas	Trombocitopenia, anemia hemolítica
Gastrointestinal	Síndrome de Budd-Chiari, infartos hepáticos
Renal	Trombosis glomerular, insuficiencia renal, hipertensión acelerada, trombosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal
Obstétricas	Pérdida fetal, retardo en el desarrollo intrauterino, síndrome de HELLP, oligohidramnios
Oftalmológicas	Oclusión de la vena retinal, oclusión de la arteria retinal, retinopatía vascular oclusiva, neuropatía óptica isquémica
Endocrinas	Falla de la suprarrenal
Musculoesqueléticas	Necrosis ósea avascular (?)

INDICACIONES PARA EL ESTUDIO DE SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

- Dos o más abortos consecutivos en el primer trimestre
- Muerte fetal inexplicable en el segundo o tercer trimestre
- Trombosis arterial o venosa, EVC, ataque isquémico transitorio o amaurosis fugaz
- LES u otra enfermedad del tejido conectivo
- Preeclampsia de inicio precoz (<34 semanas)
- Retardo de crecimiento intrauterino severo (percentil de crecimiento <5)
- VDRL falso (+)
- Tiempo de Tromboplastina Parcial activada prolongada
- Trombocitopenia autoinmune

DIAGNOSTICO

El diagnóstico del SAF se basa en criterios clínicos y de laboratorio. Se requiere que al menos esté presente un criterio clínico mayor más una prueba serológica positiva (ACL y/o AL positivo), IgG en títulos moderados o altos (>20 unidades).⁴ Una prueba serológica positiva de AAF debe repetirse 6 a 8 semanas para obtener la confirmación. El significado clínico de un resultado positivo aislado de anticardiolipina IgM o IgA no es claro, por lo tanto, no debe considerarse diagnóstica. El 2% de la población obstétrica normal presenta títulos bajos de ACL y estos hallazgos no parecen estar asociados a un pronóstico adverso.^{12, 38}

Características del Síndrome Antifosfolípido

- *Criterios clínicos mayores:*
 - Abortos recurrentes
 - Muerte fetal 2 - 3 trimestre
 - Trombosis venosa (trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, etc)
 - Trombosis arterial
 - Trombocitopenia

- *Criterios clínicos menores:*
 - VDRL falso positivo
 - Prueba de Coombs positiva
 - Anormalidades de válvulas cardíacas
 - Livedo reticulares
 - Migraña
 - Ulceras de piernas
 - Mielopatía
 - Corea
 - Hipertensión pulmonar?
 - Necrosis avascular?

- *Pruebas de confirmación:*
 - Anticoagulante lúpico positivo
 - Anticardiolipinas presentes en títulos moderado o alto (IgG >20 u GPL, IgM >20 U MPL).

En 1988 Asherson describió el SAF primario y propuso criterios para su clasificación (tabla 3). Con estos criterios es posible clasificar al SAF en primario o secundario, siempre y cuando reúna criterios clínicos y de laboratorio para su diagnóstico.^{4, 32}

Tabla 3. Criterios de Asherson para la clasificación de SAF primario (1988).

<p>Clinicos:</p> <ul style="list-style-type: none">Trombosis venosaTrombosis arterialPérdida fetal recurrenteTrombocitopenia <p>Laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none">ACL IgG (niveles moderados/altos)ACL IgM (niveles moderados/altos)Anticoagulante del lupus positivo. <p>Condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Los pacientes con el síndrome deben tener por lo menos un hallazgo clínico y un hallazgo de laboratorio durante la enfermedad.2. La prueba de los AAF debe ser positiva por lo menos dos veces en un periodo de más de 3 meses3. Se recomienda como regla realizar un seguimiento por más de 5 años para descartar el desarrollo subsiguiente de LES o cualquier otra enfermedad autoinmune.

Alarcón-Segovia y Sánchez Guerrero propusieron criterios de clasificación más amplios en pacientes mexicanos, con ello demuestran el espectro de manifestaciones clínicas del SAF (tabla 4).³² Inicialmente aplicaron estos criterios en pacientes con SAF y LES, sin embargo, estos pueden ser aplicados al síndrome antifosfolípido primario. Para la clasificación estos autores tomaron en cuenta las 9 manifestaciones clínicas estadísticamente más frecuentes y los títulos elevados de ACL.^{4, 32}

Tabla 4. Criterios de clasificación para el SAF propuestos por Alarcón-Segovia y Sánchez Guerrero

<p>Diagnóstico definitivo.- dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none">Pérdida fetal recurrenteTrombosis venosaOclusión arterialÚlceras en piernasLivedo reticularesAnemia hemolíticaTrombocitopenia <p>Títulos elevados de AAF (IgG o IgM > 5)</p> <p>Diagnóstico probable.-</p> <ul style="list-style-type: none">una manifestación clínica y título elevado de AAF óDos o más manifestaciones clínicas y nivel bajo de AAF (IgG o IgM 2- 5).
--

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL ANTICOAGULANTE LUPICO

En 1991, el Comité para el Estudio del Anticoagulante Lúpico/Anticuerpos Antifosfolípido de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia propuso cuatro criterios para establecer un diagnóstico de AL.⁴⁸

1. Prolongación de un tiempo de coagulación fosfolípido dependiente
2. Indicios de la presencia de un inhibidor en la mezcla del plasma objeto con un plasma normal.
3. Demostración de que la prolongación del tiempo de coagulación es fosfolípido dependiente.
4. Ausencia de inhibición específica frente a cualquier factor conocido de la coagulación.

Una vez formulados estos criterios, se han establecido una serie de normas en un intento de estandarizar y hacer el diagnóstico de AL en los laboratorios interesados. Se pretende también mejorar la manipulación del plasma y seleccionar las pruebas de diagnóstico más adecuadas, particularmente aquellas que mediante la neutralización con fosfolípidos, confirmen la naturaleza fosfolípido dependiente del inhibidor.

Estas normas son las siguientes:

1. Tanto el plasma objeto de diagnóstico como el plasma normal (control) deben estar contaminados con el menor número posible de plaquetas ($10^9/L$).
2. Es preciso emplear dos o más pruebas de *screening* (ej. Tiempo de caolín, tiempo del veneno de víbora de Russell diluido, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) diluido y tiempo de protrombina (TP) diluido. Al menos una de ellas debe estar basada en el principio de una baja concentración de fosfolípido.

3. La actividad del inhibidor debe analizarse mediante la mezcla del plasma objeto de diagnóstico con el plasma control.
4. Además de una anomalía de la prueba de *screening*, es preciso analizar si el anticuerpo es fosfolípido-dependiente.
5. La adición de fosfolípido (prueba confirmatoria) debe normalizar el tiempo de coagulación en aquella prueba en la que resultó prolongado.
6. Debe analizarse la posibilidad de otros trastornos de la coagulación mediante las pruebas coagulativas habituales.
7. El déficit de un factor, o la presencia de un inhibidor, debe investigarse mediante la dosificación de los distintos factores de la coagulación. Para ello se recomienda hacer dos o más diluciones del plasma objeto de diagnóstico.
8. La detección de anticuerpos cardiolipina mediante técnicas de ELISA no debe considerarse un resultado confirmatorio de la presencia de AL.

COMPLICACIONES.

Tomando en cuenta que las manifestaciones clínicas más frecuentes son la trombosis arterial o venosa y el aborto recurrente; las complicaciones clínicas van a depender del órgano o sistema afectado, y son relacionadas más comúnmente con la trombosis arterial. Una complicación grave es la presentación del SAF catastrófico.⁴⁰

Es probable que el desarrollo de las complicaciones clínicas sea el resultado de múltiples factores de riesgo relacionados a las características de los autoanticuerpos y al fondo genético del huésped.⁹ La presencia de anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG y niveles altos en su actividad es el factor que más se ha asociado con un incremento en el riesgo de las complicaciones clínicas.³⁹

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en el síndrome antifosfolípido es con una variedad de padecimientos, principalmente todos aquellos estados que inducen hipercoagulabilidad, trastornos plaquetarias y otras causas de abortos de repetición.

Entre las causas de hipercoagulabilidad primaria que predisponen a trombosis venosa recurrente se encuentran las deficiencias de proteína C y S, deficiencia de antitrombina III, mutación de Leiden. Las causas primarias de hipercoagulabilidad arterial incluyen homocistinuria.

Las causas secundarias de hipercoagulabilidad incluyen al embarazo, uso de contraceptivos orales, síndrome nefrótico, hiperlipidemia, obesidad, neoplasias y vasculitis entre otras.

La trombocitopenia que se presentan en los pacientes con SAF, no es diferente de la que se presenta en la púrpura trombocitopénica idiopática u otras causas de trombocitopenia; por lo que también se deberán considerar entre los diagnósticos diferenciales del SAF.

Las pérdidas tardías del embarazo con trombosis placentaria son más específicas del síndrome antifosfolípido.

TRATAMIENTO

No existe un acuerdo general de como se deben tratar a los pacientes que cursan con síndrome antifosfolípido. Sin embargo, el tratamiento en general es de dos tipos: 1) el dirigido para tratar eventos tromboocclusivos, en el cual se usan medicamentos antitrombóticos, anticoagulantes o ambos, 2) el tratamiento inmunomodulador.⁴¹

Para iniciar el tratamiento se requiere una evaluación completa e individualizar a cada paciente, es importante determinar si estamos ante un paciente que cursa con SAF primario o SAF secundario, y si se trata de un individuo sintomático o asintomático.⁴²

TRATAMIENTO PROFILACTICO

Existe controversia concierne a la terapia profiláctica En el paciente asintomático, sin historia de trombosis, con títulos altos de ACL o pruebas del AL prolongado, generalmente no está indicado un tratamiento profiláctico; pero es indiscutible que se deben disminuir al máximo los factores de riesgo que predisponen a la trombosis.⁴² Deben evitarse las píldoras anticonceptivas, los pacientes deben cambiar su estilo de vida para alcanzar y mantener su peso ideal, normalizar los niveles de colesterol y realizar actividad física. Así mismo deben de mantener bajo control la presión sanguínea y deben evitar fumar.^{7, 42}

En el Hopkins Lupus Cohort Study, el uso de hidroxicloroquina protegió a los pacientes de trombosis futuras.⁷ En este estudio los autores observaron que la hidroxicloroquina afectaba favorablemente los factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica, por disminución del colesterol y la glucosa; también observaron que los títulos de AAF caían con la terapia.

Se desconoce la eficacia de otros agentes como profilácticos, sin embargo, algunos médicos han utilizado AAS (ácido acetil salicílico) a dosis bajas (80 mg/día) en pacientes asintomáticos que presentan títulos elevados de AAF con resultados dudosos.^{7, 9} En otros casos se han utilizado los AINES; aunque su uso no protege contra trombosis futuras. Los esteroides pueden abatir los niveles de AL/ACL, pero no tienen efecto en la prevención de fenómenos veno-oclusivos.⁹

TRATAMIENTO DESPUES DE UN EVENTO TROMBOTICO

El tratamiento del SAF en un paciente con trombosis, involucra anticoagulación que no difiere del tratamiento habitual de trombosis por otras causas; Sin embargo, se debe considerar que los pacientes que cursan con SAF son más susceptibles de presentar eventos recurrentes, por lo que requieren de anticoagulación prolongada manteniendo al INR entre 3 a 4.^{7, 42}

Se han empleado diferentes esquemas de tratamiento anticoagulante y es de notar que algunos pacientes a pesar de mantenerse con una anticoagulación adecuada con heparina, AAS, warfarina, corticoesteroides, bolos intravenosos de ciclofosfamida y gamaglobulina intravenosa presentan recurrencias.^{7, 23}

En tres estudios retrospectivos se ha planteado un tratamiento óptimo en los pacientes con SAF, en el primer estudio, realizado por Rosove y Brewer a los pacientes que recibieron tratamiento con warfarina, les fue mejor que aquellos tratados con aspirina o que no recibieron tratamiento. En estos pacientes no ocurrieron eventos trombóticos recurrentes siempre y cuando el INR fuese mayor de 2.6. En ésta serie, la gran mayoría de los eventos recurrentes siguieron la distribución inicial de trombosis (eventos venosos seguidos por eventos venosos y arterial por arterial).⁷

En el estudio realizado por Derksen y colaboradores los pacientes tratados sufrieron de trombosis venosa; aquellos que fueron tratados hasta 8 años tuvieron una probabilidad de no recurrencias en el 100%; mientras que en quienes se suspendió la anticoagulación la probabilidad de recurrencias fue del 50% a los 2 años, y del 78% a los 8 años.

En el estudio de Khamashta y colaboradores la mediana para trombosis recurrente fue de doce meses. En esta serie los pacientes presentaron trombosis venosa y/o arterial. El tratamiento con warfarina combinada o no con dosis bajas de aspirina (INR >3), fue más efectiva que la warfarina de baja intensidad en la prevención de trombosis recurrente.⁴³

Las complicaciones hemorrágicas en estos estudios ocurrieron en aquellos pacientes que se utilizó warfarina a dosis altas como terapéutica intensiva. Se detectaron cinco factores de riesgo para hemorragia, independientemente de la dosis de warfarina utilizada. 1) edad mayor a 65 años, 2) historia de EVC, 3) historia de hemorragia gastrointestinal, 4) comorbilidad seria (infarto miocárdico, insuficiencia renal, anemia severa) y 5) fibrilación auricular.^{7, 43}

TRATAMIENTO DE PACIENTES TROMBOCITOPENICOS

El 30% de los pacientes con SAF cursan con trombocitopenia; a pesar de ello, el riesgo de que estos presenten trombosis es elevado; así mismo aquellos que cursan con trombocitopenia por debajo de 50,000 conllevan el riesgo de hemorragia. Algunos autores tratan a los pacientes con trombocitopenia severa con corticoesteroides, hasta alcanzar cuentas por arriba de 50,000.⁷ Otros agentes incluyen damacrine. En una publicación reportan un caso que respondió con dapsona. Alarcón-Segovia informó pequeñas series que mejoraron su cuenta plaquetaria con el uso de AAS.⁹

La warfarina puede ser considerada si los pacientes tienen una historia de trombosis. La esplenectomía no es benéfica ya que la mejoría que se logra es por tiempo breve.

TRATAMIENTO EN LAS MUJERES EMBARAZADAS

Varios investigadores han propuesto diversos tratamientos del síndrome antifosfolípido durante el embarazo, los esquemas más utilizados incluyen dosis bajas de aspirina, prednisona, heparina y gamaglobulina intravenosa.^{7, 11, 39}

En las pacientes embarazadas que presentan anticuerpos anticardiolipina ó anticoagulante lúpico positivos sin historia de aborto, se recomienda no indicar tratamiento, ya que pueden tener embarazos exitosos sin tratamiento.⁷ Si la mujer cursa con títulos elevados de AAF una dosis diaria de aspirina durante el embarazo ha dado buenos resultados.^{7, 9}

El protocolo del tratamiento original para embarazadas con SAF fue desarrollado por Lubbe y colaboradores usando prednisona para suprimir títulos elevados de AL y AAS para prevenir la trombosis.⁷ Desde entonces se han publicado múltiples series usando variaciones de este protocolo.^{37, 38}

Los resultados perinatales mejoran con el uso de prednisona y AAS en bajas dosis y heparina combinada con AAS en bajas dosis. Sin embargo, con el uso de heparina los efectos colaterales (ruptura prematura de membranas en pretérmino, parto prematuro y preeclampsia) son menores, y existe el potencial de disminuir el alto riesgo de trombosis de estas pacientes durante el embarazo y puerperio.³⁸ Existen resultados preliminares alentadores con el uso de AAS en dosis baja como monodroga en algunas mujeres con SAF; pero su eficacia no ha sido debidamente comparada en combinación con heparina en pacientes SAF y antecedentes de trombosis previa.³⁹

Hay estudios que sugieren heparina subcutánea 5.000 U cada 12 horas, más aspirina 100 mg al día, una vez establecida la viabilidad embrionaria (5 a 7 semanas por ultrasonido). Casos seleccionados pueden requerir dosis superiores de heparina. En pacientes con presencia de ACL, la eficacia de la anticoagulación se controla con los tiempos de trombina (ya que el TTPa está prolongado). Se recomienda ajustar la dosis de anticoagulación hasta obtener un tiempo de trombina de 100 o más segundos y cuidando que el tiempo de protrombina no exceda 1,5 del INR.^{7, 9, 39} Debido al elevado riesgo trombogénico durante el parto y postparto es recomendable mantener el tratamiento con aspirina, heparina o anticoagulantes orales (neosintrón, si no está lactando) durante tres meses después del parto.^{37, 38, 39} Suplementación con al menos 1 gr de calcio diario es necesario debido al efecto osteopénico que produce la heparina cuando se utiliza por tiempo prolongado.

Síndrome antifosfolípido sin antecedentes de trombosis: AAS 100 mg diarios desde la confirmación de viabilidad embrionaria hasta el parto. En caso de títulos altos de anticardiolipinas, se recomienda mantener la aspirina hasta tres meses posparto.

Se han dado esquemas con terapia triple basado en prednisona, aspirina y heparina, observándose un mayor porcentaje (83%) de nacidos vivos.⁸ Las pacientes con SAF con antecedentes de trombosis y que desean embarazarse, deben ser evaluadas cuidadosamente, éstas requerirán de un tratamiento establecido y no de profilaxis.

El uso de los esteroides e inmunomoduladores en la mujer gestante es controversial. En estudios se ha observado que los glucocorticoides inducen una mayor mortandad en la mujer gestante y pueden influir en la resolución del embarazo desfavorablemente, ya que existe una mayor tendencia a originar partos prematuros⁵⁰. Los glucocorticoides combinados con AAS no han mostrado superioridad al esquema combinado de AAS combinado con heparina a dosis profilácticas.⁵⁰

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

El tratamiento para suprimir la formación de anticuerpos mediante el uso de fármacos inmunosupresores es polémico. En pacientes que siguen presentando episodios de trombosis a pesar de esquemas anticoagulantes óptimos o en aquellos que presentan trombosis simultánea en territorio venoso y arterial, está indicado el uso de prednisona a dosis elevadas, pulsos de ciclofosfamida mensuales o el uso de otros fármacos inmunosupresores. Los esteroides a largo plazo se justifican cuando existen pruebas de que el SAF está asociado a LES.^{49, 50}

Las inmunoglobulinas intravenosas se han utilizado en casos aislados con buenos resultados en pacientes embarazadas, las dosis empleadas van de 0.4 a 1 g Kg./día 5 días o dos días respectivamente cada mes de acuerdo a la dosis utilizada, siempre asociada al AAS y a veces a heparina a dosis profiláctica.

En general la inmunoglobulina se reserva para pacientes con SAF y fracasos terapéuticos en embarazos previos.^{50, 51} Los mecanismos de acción de las inmunoglobulinas son inciertos; sin embargo, se ha visto que disminuyen los títulos de anticardiolipina IgG y anticoagulante lúpico.⁵² Los mecanismos adicionales incluyen decremento de la producción de anticuerpos anticardiolipina por interacción con los receptores antigénicos de la célula B. Finalmente pueden disminuir la afinidad de los anticuerpos antifosfolípido de plaquetas activadas a través del bloqueo mediado del receptor Fc.⁵¹

En el ámbito experimental la Interleucina 3 recombinante así como los anticuerpos monoclonales (anti-CD4) están dando buenos resultados en modelos animales con SAF inducido.^{53, 54}

BIBLIOGRAFIA

1. Bick RL. Hipercoagulabilidad y Trombosis. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1994; 3:653-684.
2. Rand JH. Antiphospholipid Antibody Syndrome: New Insights on Thrombogenic Mechanisms. *Med Sci* 1998; 316(2): 142-151.
3. Baptista HA, Rosenfeld F. Cambios en los Mecanismos de la Hemostasia y Trombosis Durante el Periodo Grávido Puerperal. En: Martínez-Murillo C, Quintana S. *Manual de Hemostasia y Trombosis "Bases Fisiopatológicas y Clínicas de las Enfermedades Hemorrágicas y Trombóticas"*. Editorial Prado, México. 1996:287-290.
4. Piette J-C. 1996 Diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a "mission impossible?" *Lupus* 1996; 5:354-363.
5. Rouvier J y Scazziota A. Factores y Marcadores de Riesgo de Trombosis. En: Altman R, Aznar J, Rouvier J, Scazziota A, Reussi R. *Cuadernos de Trombosis*. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasis* 1995:13-15.
6. Bick RL, Baker WF. Síndromes Antifosfolípido y de Trombosis. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1994; 3: 685-703.
7. Petri M. Pathogenesis and Treatment of the antiphospholipid Antibody Syndrome. *Med Clin of North Am.* 1999; 81:151-177.
8. Samaritano L, NG Sonia, Sobel R, Kong LS, Simantov R, Furie R, Kaell A, Silverstein R, Salmon J. Anticardiolipin IgG Subclasses. *Arthritis & Rheumatism* 1997; 40:1998-2006.
9. Ruiz-Argüelles G. Anticoagulantes Lúpicos y Anticuerpos Antifosfolípido. En: Martínez-Murillo C, Quintana S (eds). *Manual de Hemostasia y Trombosis "Bases Fisiopatológicas y Clínicas de las Enfermedades Hemorrágicas y Trombóticas"*. Editorial Prado, 1996:351-362.
10. Rosove MH, Brewer RA. Simultaneous Lupus Anticoagulant and Anticardiolipin Assays and Clinical Detection of antiphospholipids. *Am J Hematol* 1989; 32:148.

11. Neuweil CM, Daikh D, Linfoot JA. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 1997; 40:1534-1539.
12. Silver RM, Porter TP, Leeuwen IV, Jeng G, Scott JR, Branch W. Anticardiolipin Antibodies: Clinical Consequences of "Low Titers". *Obstet Gynecol* 1996; 87:494-500.
13. Briones JC, Díaz de León M, Irigoyen L, Martínez L. Anticuerpos Anticardiolipina en la preeclampsia/eclampsia. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* 1997; XI: 194-196.
14. Kandiah DA and Krilis SA. Anti- β 2-glycoprotein I anti-prothrombin antibodies in patients with the "antiphospholipid" syndrome: Immunological specificity and clotting profiles. *Lupus* 1998; 7:323-332.
15. Triplett D. A. New diagnostic strategies for lupus anticoagulants and antiphospholipids antibodies. *Haemostasis* 1994; 24: 155-164.
16. Locksin MD. Pathogenesis of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Lupus* 1996; 5:404-408.
17. Sammaritano. Significance of aPL IgG subclasses. *Lupus* 1996; 5:436-439.
18. Esmon NL, Smirnov MD, and Esmon CH. Thrombogenic Mechanisms of Antiphospholipid Antibodies. *Thromb Haemost* 1997; 78:79-82.
19. Roitt I. Enfermedades Autoinmunes. En Roitt I. *Inmunología Fundamentos*. Editorial médica Panamericana. Segunda edición. País Reino Unido. 1998: 443.
20. Sanmarco M, Soler CH, Christides CH, Raoult D, Weiller PJ, Gerolami V and Bernard D. Prevalence and Clinical Significance of IgG Isotype Anti- β 2-glycoprotein I Antibodies in Antiphospholipid Syndrome: A comparative Study with Anticardiolipin antibodies. *J Lab Clin Med* 1997; 129:499-506.
21. Gharavi AE and Wilson WA. The Syndrome of Thrombosis, Thrombocytopenia, and Recurrent Spontaneous Abortions Associated with Antiphospholipid Antibodies: Hughes Syndrome. *Lupus* 1996; 5:243-344.

22. Meroni PL, Del Papa N, Beltrami B, Tincani A, Balestrieri G and Krilis SA. Modulation of Endothelial cell Function by Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 1996; 5:448-450.
23. Joseph JE, Donohoe S, Harrison P, Mackie IJ and Machin SJ. Platelet Activation and Turnover in the Primary Antiphospholipid Syndrome. *Lupus* 1998; 7:333-340.
24. Simantov R, Lo SK, Gharavi A, Sammaritano LR, Salmon JE and Silverstein RL. Antiphospholipid antibodies activate vascular endothelial cells. *Lupus* 1996; 5:440-441.
25. Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and Atherosclerosis. *Lupus* 1996; 5:444-447.
26. Hughes GRV. The Antiphospholipid Syndrome. *Lupus* 1996; 5:345-346.
27. Rand JH, Wu Xiao-Xuan, Andree H, Lockwood CH, Guller S, Scher J and Harpel P. Pregnancy Loss in the Antiphospholipid antibody-Syndrome a Possible Thrombogenic Mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337:154-160.
28. Mahmoud AS, Gladman D and Urowitz M. Anticardiolipin Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Laboratory Correlations. *Am J of Med* 1995; 99:624-628.
29. Wilson WA and Gharavi AE. Genetic Risk Factors for aPL Syndrome. *Lupus* 1996; 5:398-403.
30. Vargas-Alarcon. Association of HLA-DR5 (possibly DRBI*1201) with the Primary Antiphospholipid Syndrome. *Arth Rheum* 1995; 38:1340-1343.
31. Granados J, Vargas-Alarcón H, Drenkard C, Andrade F, Melin-Aldana H, Alcocer-Varela J and Alarcón Segovia. Relationship of Anticardiolipin Antibodies and Antiphospholipid Syndrome to HLA-DR7 in Mexican Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Lupus* 1997; 6:57-62.
32. Levy RA. Clinical Manifestations of the aPL Syndrome. *Lupus* 1996; 5:393-397.
33. Levine SR and Brey RL. Neurological Aspects of Antiphospholipid antibody-Syndrome. *Lupus* 1996; 5:347-353.
34. APASS. Anticardiolipin Antibodies and the Risk of Recurrent Thrombo-occlusive Events and Death. *Neurology* 1997; 48:91-94.

ESTA TIPO DE SERVICIO
 SALIR DE LA CONSULTA

35. Much JR, Herbst KD, Rapaport S. Thrombosis in Patient with the Lupus Anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980; 92:156-159.
36. Machin SJ. Platelets and Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 1996; 5:386-387.
37. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al: Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone with low dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1318-1323.
38. Lockwood CJ, Rand JH: The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49:432-441.
39. Kutteh William H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Obstet Gynecol* 1996; 174:1584-1589.
40. Asherson RA and Piette JC. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome 1996: Acute Multi-organ Failure Associated with Antiphospholipid Antibodies: a Review of 31 patients. *Lupus* 1996; 5:414-417.
41. Brey RL and Levine SR. Treatment of Neurologic Complications of Antiphospholipid Antibody-Syndrome. *Lupus* 1996; 5:473-476.
42. Espinoza LR. Antiphospholipid Antibody-Syndrome: Treatment. *Lupus* 1996; 5:456-457.
43. Khamashta MA. Management of thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome. *Lupus* 1996; 5:463-466.
44. Izaguirre R. Mecanismos Hemostáticos. En: Ruiz-Argüelles G. *Fundamentos de Hematología*. Editorial panamericana; 1994:190-204.
45. Martínez-Murillo C, Quintana S *Fisiología de la hemostasia primaria y secundaria*. En: Martínez-Murillo C, Quintana S. *Manual de Hemostasia y Trombosis Bases Fisiopatológicas y Clínicas de las Enfermedades Hemorrágicas y Trombóticas*. Editorial Prado, México. 1996:5-48.

46. Castillo F, Ordinas A, Reverter J. C, Calatayud, García V, y Rocha E. Enfermedades de la hemostasia. En: Farreras/Rozman. Medicina Interna, decimotercera edición. Editorial panamericana; España. 1996:1770-1823.
47. Scazziota A, Altman R. El mecanismo de la hemostasia normal. En: Altman R, Aznar J, Rouvier J, Scazziota A, Reussí R. Cuadernos de Trombosis. Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasis 1995:9-26.
48. Brandt JT, Triplett AD, Alving B, Scharrer I. Criteria for the Diagnosis of Lupus Anticoagulants: Thromb Haemost 1995; 74:1185-1190.
49. - Khamashta MA, Cuadro MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibodies syndrome. N Engl J Med 1995; 332:993-997.
50. Martín-Mola E, Fernández J. Profilaxis de la Interrupción del Embarazo en el Síndrome antifosfolípido. Revista Española de Reumatología 1998, 1-25.
51. Clarck A, Ware D, Silver R, Harrir E, Pierangeli S., Spinnato J. Pregnancy Complicated by the Antiphospholipid: Outcomes With Intravenous Immunoglobulin Therapy. Obstetrics Gynecology 1999; 95:437-441.
52. Spinnato J, Clarck A, Pierangeli S and Harris N. Intravenous Immunoglobulin Therapy for the Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995, 172:690-694.
53. Fishman P, Falach-Vaknine E, Zigel-man R, Bakimer R, Sredni B, Djaldetti M, Shoenfeld Y. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by in vivo administration of recombinant interleukin-3. J Clin Invest 1993; 91:1834-1837.
54. Tomer Y, Blank M, Shoenfeld Y. Suppression of experimental antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in mice by antiCD4 monoclonal antibodies. Arthritis Rheum. 1994; 37:1236-1244.