



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DESÓRDENES HEMATOLÓGICOS ASOCIADOS AL
SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

FABIOLA CHÁVEZ PEDRAYA

DIRECTORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA
ASESORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO

MÉXICO D. F.

2007



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.

Gracias a Dios por haberme permitido concluir esta etapa de mi vida, por ayudarme y escuchar mis ruegos en los momentos más difíciles y sobre todo por haberme dado los dos mis dos ángeles Señor: mis padres. A ti madre, por haberme apoyado en todos los sentidos, gracias por escucharme cuando te platicué mis problemas, por haberme ayudado a solucionarlos, por darme tu apoyo incondicional, por perdonar mis errores, gracias por darme todo lo que me diste, y sobre todo por los grandes sacrificios que has hecho por tratar de darnos todo, por darme la vida y por ser la mejor madre del mundo. A ti papá, que desde que era pequeña estuviste a mi lado, ayudándome a mis tareas, por enseñarme mis primeras letras y sobre todo por darme tu cariño incondicional, tus sacrificios y parte de tu vida. Saben que los quiero mucho y este logro fue inspirado en y para ustedes. Gracias por todo

A mis hermanos, en especial Alejandra y Rocío. A ti Ale por ser uno de mis mejores ejemplos de superación; a ti Rocío por enseñarme que todo se puede lograr en esta vida con perseverancia, constancia y dedicación.

Con respeto y profunda admiración a la C.D. Luz del Carmen González por sus conocimientos, su valioso tiempo y su asesoría, y sobre todo por haber sido una excelente profesora de Medicina Bucal en mi 4^{to} año. Gracias

A mis amigos de brigadas Rubí, Roberto, Jazmín, gracias por haber estado a mí lado y por ser unos excelentes amigos, gracias por su compañía sobre todo a ti Rubí que me ayudaste como se ayuda a un amigo: incondicionalmente y Andrés que a pesar de que tuvimos problemas, siempre me has demostrado que seguiremos siendo los grandes amigos que somos. Los quiero mucho.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
HISTORIA	7
FOSFOLÍPIDOS	10
FUNCIÓN DE LOS ANTICUERPOS	13
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO	15
ANTÍGENOS ESPECÍFICOS DE LOS ANTICUERPOS	
ANTIFOSFOLÍPIDO.....	20
PROTEÍNAS ASOCIADAS AL SAF.....	21
SISTEMA DEL COMPLEMENTO Y	
COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD	24
HEMOSTASIA	28
CASCADA DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA	34
CONTROL FISIOLÓGICO DE LA HEMOSTASIA.....	40
TRASTORNOS PLAQUETARIOS	43
TROMBOSIS.....	48
TROMBOEMBOLISMO VENOSO.....	54
EPIDEMIOLOGÍA DEL SAF	60
ETIOLOGÍA DEL SAF	62
FACTORES DE RIESGO PARA LA TROMBOSIS	
EN PACIENTES CON SAF	64
ETIOPATOGENIA DEL SAF	67
CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DEL SAF.....	69
FISIOPATOLOGÍA DEL SAF.....	70
FORMAS CLÍNICAS DEL SAF.....	82
DESÓRDENES HEMATOLÓGICOS ASOCIADOS AL SAF	86
Trombosis.....	86
Trombocitopenia	97

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SAF.....	100
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SAF.....	107
TRATAMIENTO DEL SAF	108
ASPECTOS ODONTOLÓGICOS DEL SAF.....	113
MANEJO DE LOS PACIENTES CON SAF EN EL CONSULTORIO DENTAL.....	115
Técnicas hemostáticas.....	116
Medicación post operatoria.....	118
CONCLUSIONES.....	120
BIBLIOGRAFÍA.....	126

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido (SAF) descrito por primera vez en 1983 por Graham Hughes como Síndrome anticardiolipina, tiene presentaciones clínicas diversas, incluyendo la trombosis múltiple, pérdidas fetales recurrentes; las manifestaciones clínicas se asocian con elevados títulos de anticuerpos circulantes. Los anticuerpos antifosfolípido (aFL) desarrollan estados de hipercoagulabilidad por activación directa de las plaquetas y de las células endoteliales.

Los pacientes con SAF presentan un riesgo aumentado de muerte cuando se encuentra asociado con LES que presentan trombosis arterial o trombocitopenia.

Algunos pacientes con SAF pueden evolucionar a la forma catastrófica (SAF catastrófico) que consiste en coagulopatía y vasculopatía aguda, que desencadena falla multiorgánica múltiple de manera rápida y progresiva.

Recientemente se ha encontrado una estrecha relación de patógenos periodontales *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* en la inducción de aFL.

La periodontitis se ha asociado como posible factor de riesgo predisponente para el desarrollo de las manifestaciones clínicas del SAF.

A pesar de ser una entidad patológica poco conocida en el área odontológica, su conocimiento es de gran importancia clínica en la práctica profesional del Cirujano Dentista, ya que a través del conocimiento de sus diversas manifestaciones clínicas, complicaciones y tratamiento, se proporcionan los elementos necesarios para poder establecer un diagnóstico

y sobre todo un plan de tratamiento y manejo adecuado de los pacientes con SAF, ya que por ser un estado hipercoagulable, los pacientes son sometidos a terapias anticoagulantes en altas dosis y en muchas ocasiones presentan trombocitopenia, y los principales problemas a los que se podría enfrentar el odontólogo en el consultorio dental son las complicaciones hemorrágicas que podrían presentarse al realizar procedimientos quirúrgicos en los que exista alto riesgo de sangrado en que se podría comprometer el estado de salud del paciente con SAF.

En la presente investigación se mencionan aspectos importantes sobre la prevención y el manejo de las posibles complicaciones hemorrágicas que se pueden presentar en los pacientes con SAF al realizar procedimientos quirúrgicos que van desde extracciones simples hasta extracciones múltiples que son de los procedimientos más frecuentes en la práctica odontológica.

HISTORIA

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la asociación de fenómenos trombóticos recurrentes en vasos de cualquier calibre, ya sean arteriales o venosos, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia, con la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aFL), principalmente el inhibidor lúpico (IL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) y β_2 - GP1 dirigidos contra un complejo de fosfolípidos unidos a una proteína plasmática, especialmente la β_2 glicoproteína (β_2 -GP1).¹

La asociación de los aFL con enfermedad trombótica se relacionó primeramente en pacientes con LES, cuando en 1952 Conley y Hartman descubrieron un anticoagulante en dos pacientes con LES. Desde la década de los 60 los aFL que en ese tiempo se detectaban con las pruebas biológicas falsopositivas para la sífilis (VDRL) o el anticoagulante lúpico se asociaban con trombosis.

El término de anticoagulante lúpico fue utilizado por primera vez en 1972 por Feinstein y Rapaport, el cual se ha reconocido que está presente en varias condiciones clínicas además del LES, tales como enfermedades autoinmunes, neoplasias, infecciones virales transitorias en niños y el SIDA; también se ha visto relacionado con la administración de drogas.¹

Desde 1970 los aFL se han relacionado con pérdida fetal, así como su actividad cruzada con los anticuerpos antineuronales en pacientes con LES en sistema nervioso central con los antígenos de membranas celulares. En 1975 Wendell Wilson estudió una neuropatía en un paciente, positivo a

VDRL con mielopatía, sugiriendo que los anticuerpos antifosfolípido podrían tener reacción cruzada con la esfingomielina neuronal.

La primera descripción del Síndrome fue probablemente en un reporte realizado por Johansson en 1977, cuando describió "Un síndrome vascular periférico coincidiendo con LES: trombosis venosa recurrente y proliferación capilar hemorrágica con anticoagulantes circulando y serorreacción falso-positiva para la sífilis".

Descrito por primera vez en 1983 como Síndrome de anticuerpos anticardiolipina (SaCL). Para 1985 la técnica de enzimoimmunoensayo (ELISA), facilitó la detección de estos anticuerpos. Durante estos años se describen condiciones clínicas asociadas: Corea, Síndrome de Budd Chiari, trombocitopenia, apoplejía, Lievedo reticularis, demencia, hipertensión pulmonar, pérdida fetal recurrente, migraña, enfermedad valvular cardíaca, epilepsia, hipertensión renovascular, Síndrome de Evans, enfermedad de Addison, úlceras en piernas y otras secuelas de la trombosis arterial y venosa.¹

En 1986 Huges desarrolló un inmunoensayo sensible para detectar aCL, además de reconocer que los vasos periféricos y las manifestaciones homocitopénicas del LES se asocian con aCL. En 1987 Harris introduce el término SAF, en un intento de proponer un criterio diagnóstico tentativo.

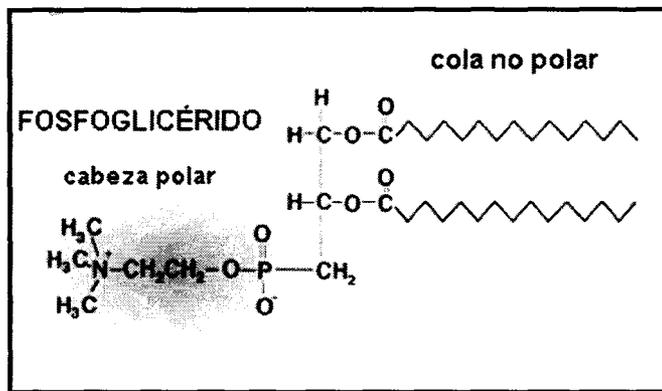
En 1988 Asherson describe la forma primaria de (SAFP) y propone los criterios de clasificación, y es durante ese mismo año cuando Alarcón Segovia y Sánchez Guerrero en México, proponen un criterio de clasificación que muestra el amplio espectro de manifestaciones del SAF. En 1989 se confirma la asociación de ciertas manifestaciones clínicas (pérdida fetal

recurrente, anemia hemolítica, trombocitopenia y úlceras en piernas) con la presencia sérica de aCL en un estudio de 500 pacientes con LES.¹

FOSFOLÍPIDOS

Los lípidos son biomoléculas insolubles en agua, presentan solubilidad elevada en disolventes orgánicos. Los lípidos tienen diferentes funciones biológicas: sirven como moléculas combustibles, como almacenes de energía altamente concentrada, moléculas de señal y como componentes de membranas biológicas. Los lípidos de la membrana son moléculas anfipáticas (o anfifílicas). Contienen una parte hidrofóbica e hidrofílica.⁴

Estructura química de los fosfolípidos



Los fosfolípidos abundan en todas las membranas biológicas. Una molécula de fosfolípido está constituida por cuatro componentes: ácidos grasos, un esqueleto al que se unen los ácidos grasos, un fosfato y un alcohol unido a un fosfato. Los ácidos grasos suministran la barrera hidrofóbica, mientras que el resto de la molécula tiene propiedades hidrofílicas que le permiten interactuar con el entorno.

Los tres tipos generales de lípidos de las membranas son:

- Glicerofosfolípidos, en los que las regiones hidrofóbicas están compuestas por dos ácidos grasos unidos a un glicerol.

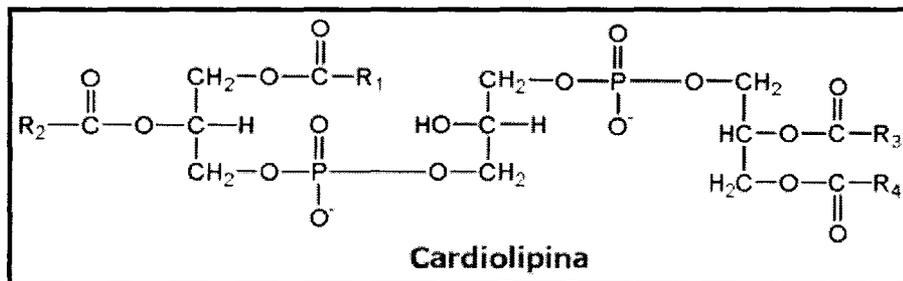
- Esfingolípidos en los que se une un solo ácido graso a una amina grasa, la esfingosina
- Esteroles: son compuestos que se caracterizan por tener un sistema rígido de cuatro anillos hidrocarbonados fusionados. ⁴

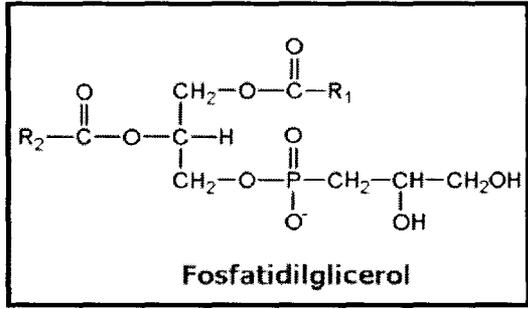
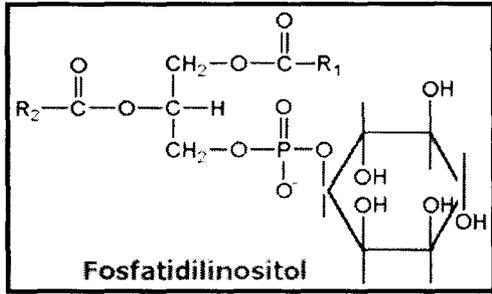
Los glicerosfosfolípidos y los esfingolípidos contienen alcoholes polares o cargados en sus extremos polares; algunos también contienen grupos fosfato.

Los lípidos más abundantes en la membrana son los glicerosfosfolípidos (fosfoglicéridos). Todos los fosfoglicéridos son derivados del ácido fosfatídico y se nombran según sus grupos polares de cabeza (por ejemplo, fosfatidilcolina (colina) y fosfatidiletanolamina (etanolamina)).

Los glicerosfosfolípidos son: ácido fosfatídico, fosfatidiletanolamina, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y cardiolipina. ⁵

Estructura química de fosfolípidos





FUNCIÓN DE LOS ANTICUERPOS

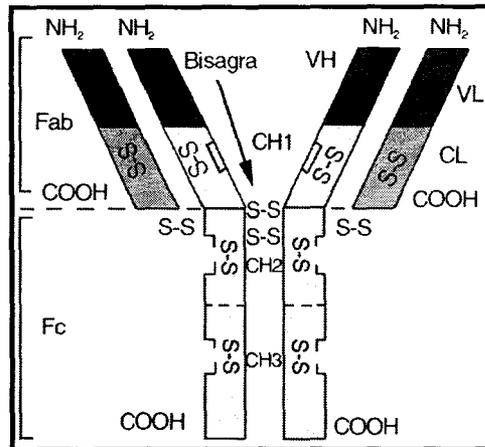
Los anticuerpos son las proteínas que se unen al antígeno, se encuentran en la membrana de las células B y los secretan las células plasmáticas. El anticuerpo unido a la membrana confiere especificidad antigénica en las células B. Los anticuerpos secretados circulan en la sangre, en donde sirven como efectores de la inmunidad humoral; allí buscan y neutralizan antígenos o los marcan para su eliminación.

Los anticuerpos que se producen como reacción a un antígeno particular son heterogéneos y contienen determinantes antigénicos diferentes. El sistema inmunitario responde al liberar anticuerpos contra varios epitopos en el antígeno.²

Estructura de los anticuerpos

Las moléculas de anticuerpo tienen una estructura común de cuatro cadenas peptídicas. Esta estructura se integra con dos cadenas ligeras (L) idénticas y polipeptídicas, con un peso molecular aproximado de 24,000 dos cadenas pesadas (H) , más grandes con un peso molecular de 50,000 o mayor.²

Esquema de las cadenas de la estructura de las inmunoglobulinas



Cada cadena ligera está unida a una cadena pesada por un enlace disulfuro y por interacciones no covalentes, como enlaces de hidrógeno.

La combinación de la cadena pesada y ligera están unidas entre sí por interacciones no covalentes similares y dos puentes disulfuro para formar la estructura de anticuerpo básica de cuatro cadenas.

La molécula de inmunoglobulina puede estar dividida en tres porciones: dos fragmentos Fab y un fragmento Fc, el fragmento cristalizante. Las dos porciones Fab se componen de las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras. Estos dos fragmentos contienen los dos sitios de combinación de anticuerpo. La porción Fc la forman las regiones constantes de las cadenas pesada y ligera, y su función consiste en fijar al complemento, unirse a la piel, facilitar el transporte placentario y unir la inmunoglobulina a los receptores Fc celulares.³

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Los anticuerpos antifosfolípido representan una familia de anticuerpos dirigidos contra un complejo de fosfolípidos unidos a una proteína plasmática, especialmente la beta₂ glicoproteína 1 (β_2 GP1).¹

Los anticuerpos aFL mejor estudiados son los anticuerpos anticardiolipina (aCL) de la clase IgG e IgM, el anticoagulante lúpico (AL), y los anti β_2 – GP1.⁶

Anticuerpos anticardiolipina.

Inicialmente se descubrió que algunos pacientes con LES presentaban pruebas falso-positivas para la sífilis (VDRL) y los anticuerpos responsables de esto se unían a cardiolipina, un fosfolípido cargado negativamente. Pero esta prueba era poco sensible, por lo que en 1983 se realizó el primer radioinmunoensayo en fase sólida con cardiolipina como antígeno, y los anticuerpos detectados fueron denominados anticuerpos anticardiolipina (aCL). Posteriormente fue convertida a ELISA, que fue más segura y fácil de realizar y con mayor sensibilidad. Encontrándose resultados positivos en pacientes con enfermedades autoinmunes como LES, sífilis, SIDA, y en individuos saludables sin datos de SAF, pero característicamente con bajos niveles de aFL. Reconociéndose posteriormente que los individuos con SAF tienden a tener niveles altos de aCL y usualmente isotipo IgG. Por lo que se consideró necesario identificar los anticuerpos por isotipo y cuantificar los resultados utilizando una unidad de medida confiable, para garantizar el valor diagnóstico de la prueba.^{7,8}

Muchas alteraciones presentan niveles de aCL positivos bajos, asociándose a manifestaciones clínicas de SAF cuando tienen niveles persistentes medios o altos (>20 unidades GPL o MPL, y aún mas confiable >40 unidades GPL o MPL) con prevalencia del isotipo IgG mas que IgM.^{8,12}

El valor de aCL isotipo IgA es incierto, se encuentra presente en el 52-55% de los pacientes con SAF y la mayoría también son positivos a IgG o IgM, por lo que se cree que su determinación no provee ayuda adicional para el diagnóstico de SAF.^{7,8,9}

Los niveles elevados de aCL se han asociado con un incremento en el desarrollo de trombosis en presencia de enfermedad autoinmune (LE S).¹³

Anticoagulante lúpico

El anticoagulante lúpico fue descrito en 1952 por Feinstein y Rapaport al descubrir que en el plasma existen proteínas que prolongan el tiempo de coagulación dependiente de fosfolípidos. Fenómeno encontrado en pacientes con LES por lo que se determinó anticoagulante lúpico (AL). Posteriormente dicha reacción se atribuyó a la fracción IgG del suero y se observó que dichas inmunoglobulinas reaccionaban con fosfolípidos aniónicos. El AL es positivo con menor frecuencia en SAF pero es la prueba más específica debido a que la reacción de AL es mucho menos frecuente en otras patologías. Además de presentarse en el LES, también se ha descrito otras situaciones clínicas e incluso en individuos aparentemente sanos.¹⁰

Aunque el AL se caracteriza in vitro por prolongar la pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, in vivo no da lugar a manifestaciones hemorrágicas a menos de que esté asociado con trombocitopenia o déficit de

algún factor de la coagulación. Desde las primeras descripciones del AL de plantea su posible asociación con una tendencia trombótica, así como pérdidas fetales recurrentes.^{10,11,12}

Anticuerpos anti- β_2 -GP1

Después del taller de estandarización en 1986, en donde se observó que al agregar suero bovino a los amortiguadores usados en la prueba aCL, se incrementaba la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de la reacción; no fue hasta 1990 que se reconoció a la β_2 -GP1 como el componente crítico de la reacción de aCL, demostrando que la unión de anticuerpos anticardiolipina a la cardiolipina depende de la existencia del cofactor β_2 -GP1. En estudios experimentales en animales se demostró que la inmunización pasiva con anticuerpos anti- β_2 -GP1 producía efectos trombogénicos.^{7,14,15}

Anticuerpos antitrombina

Recientemente diversos estudios han proporcionado evidencia de que los anticuerpos anti-trombina presentan una asociación importante con eventos trombóticos en pacientes con SAF, por lo que se considera que estos anticuerpos son un factor de riesgo importante para desarrollar trombosis.¹⁶

Otros tipos de anticuerpos

Se han detectado diferentes autoanticuerpos en pacientes con SAF como son los antianexina V, anti-proteína C, anti-proteína S, anti-trombomodulina, anti-LDL oxidada (que podrían estar relacionados con la formación de placas de ateroma), antiplaquetarios, anti-eritrocitarios, anti-célula

endotelial, antinucleares y antimitocondriales. Estos autoanticuerpos no se utilizan en la práctica médica común (con excepción de los antinucleares, que pueden ayudar a diferenciar un SAF primario de un síndrome asociado a LES) y su papel patogénico en el SAF se encuentra en fase de investigación.

La presencia de AL y un elevado nivel de aCL de la clase IgG incrementan el riesgo de trombosis hasta en un 5%.⁶

Anticuerpos relacionados con el SAF¹

Anticuerpos antifosfolípidos

- 1.- Anticoagulante lúcido
- 2.- Anticuerpos responsables de pruebas comunes falso-positivas para la sífilis
- 3.- Anticuerpos anticardiolipina
- 4.- Anticuerpos específicos a fosfolípidos aniónicos:
 - Anti-fosfatidil serina
 - Anti- ácido fosfatídico
 - Anti- fosfatidilinositol
- 5.- Anticuerpos específicos a fosfolípidos neutros:
 - Anti-fosfatidiletanolamina
- 6.- Anticuerpos antimitocondriales tipo M5
- 7.- Anticuerpos a célula endotelial
- 8.- Anticuerpos anti β_2 GP1 libre de fosfolípido

Efectos adversos de los aFL en la coagulación ⁷

Efecto procoagulante	Efecto anticoagulante
Inhibición de la activación de proteína C	Inhibición de la activación del factor IX
Regulación del factor tisular	
Inhibición de la actividad de la antitrombina III	Inhibición de la activación del factor X
Inhibición de la activación de β -GP1	Inhibición de la activación de la protrombina a trombina
Inhibición de la fibrinólisis	
Activación de las células endoteliales	
Aumento en la expresión de las moléculas de adhesión por las células endoteliales y adherencia de leucocitos y neutrófilos	
Activación y degranulación de neutrófilos	
Aumento en la activación de plaquetas	
Aumento en la agregación plaquetaria	
Aumento en la agregación de la β -GP1 a la membrana	

Los aFL heterogéneos con respecto a la especificidad de los fosfolípidos, isotipo y requerimientos del cofactor. Debido a esta característica existe una reactividad cruzada entre las pruebas diagnósticas, por lo que una sola prueba no es suficiente para detectar cada tipo de aFL.

ANTÍGENOS ESPECÍFICOS DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Antígenos específicos de los anticuerpos antifosfolípido ¹⁷

Fosfolípidos	Componentes y reguladores de la coagulación y la fibrinólisis	Lipoproteínas
Fosfolípidos aniónicos (cardiolipina, fosfatidilserina)	Beta ₂ glicoproteína Proteína C y S	Lipoproteína de baja densidad (LDL)
Fosfolípidos neutros (fosfatidiletanolamina)	Protrombina Trombomodulina Trombina Activador tisular del plasminógeno Anti-trombina III Factor tisular Factor VIIa CAPM	Lipoproteína de alta densidad (HDL) Apolipoproteína A-1

PROTEÍNAS ASOCIADAS AL SAF

Entre las proteínas descritas que han sido relacionadas con el SAF, se encuentran la β_2 GP1, protrombina, proteína C, proteína S, cininógenos de alto peso molecular, trombomodulina y anexina V.^{17,18}

Características generales de β_2 -GP1

La β_2 -GP1 conocida también como apolipoproteína H, fue descrita por primera vez en 1961. Se sintetiza principalmente por los hepatocitos. Es una molécula catiónica capaz de unirse a estructuras cargadas negativamente tales como fosfolípidos aniónicos, heparina o DNA. Se encuentra en el plasma a concentraciones de $3\mu\text{mol/L}^{-1}$ / ml, asociada con diferentes fracciones lipoproteicas en el plasma.¹⁹

Estructura química de β_2 -GP1

La β_2 -GP1 humana es una glicoproteína plasmática con una masa molecular de 50KD. Está compuesta de 326 aminoácidos y presenta 5 sitios potenciales de N-glicosilación llamados dominios, abundantes residuos de prolina y 11 uniones internas disulfuro. Cada dominio está formado por 60 aminoácidos, con excepción del dominio 5^{to} que está formado por 80 aminoácidos.²⁰

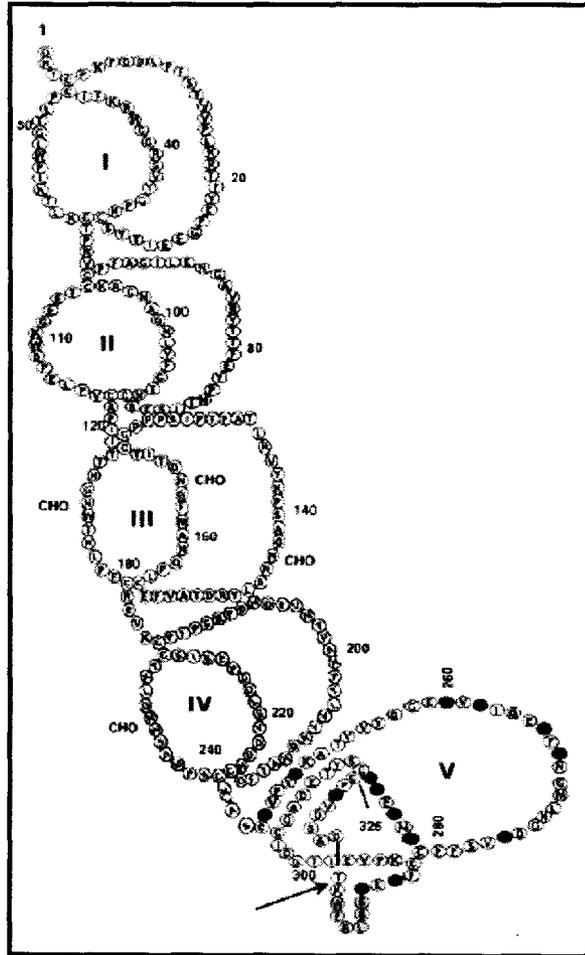
Funciones de β_2 -GP1

Se ha propuesto que participa en la cascada de la coagulación como anticoagulante natural. Los fosfolípidos aniónicos promueven el inicio del sistema de activación por contacto de la coagulación sanguínea, proceso que es inhibido in vitro por concentraciones fisiológicas de β_2 -GP1, inhibe la vía intrínseca de la coagulación, y la actividad de la protrombinasa dependiente de fosfolípidos de las plaquetas humanas, también interfiere con la agregación plaquetaria inducida por adenosin difosfato, bloquea la activación de la proteína C, e inhibe la agregación del factor Xa por plaquetas activadas. Se le ha atribuido también participación en el metabolismo de lipoproteínas, ya que cerca del 40% de la β_2 -GP1 plasmática se encuentra asociada a lipoproteínas ricas en triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad.^{10,20,21}

Sitios de unión de β_2 -GP1 para aFL

El sitio principal de unión a fosfolípidos ha sido identificado como una secuencia de aminoácidos con carga altamente positiva, Lys-Asn-Lys-Glu-Lys-Lys, en el 5° dominio de la molécula. Se ha demostrado que la sustitución de un solo aminoácido Lys por Glu disminuye la unión de β_2 -GP1 a la cardiolipina de manera significativa, y la sustitución de los tres aminoácidos Lys desaparece completamente la capacidad de β_2 -GP1 para unirse a la cardiolipina.^{20,21}

Estructura química de la β_2 -GP1⁴⁰



SISTEMA DEL COMPLEMENTO Y COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Sistema del complemento

El sistema del complemento es el principal efector de la respuesta humoral en la respuesta inmunitaria.²

Las funciones biológicas del Sistema del Complemento son:

- Fenómenos vasculares: C3a, C5a y, en una menor proporción, C4a son productos de escisión de los correspondientes componentes del complemento que estimulan la liberación de histamina de los mastocitos y, por lo tanto, aumentan la permeabilidad vascular y producen vasodilatación. Se denominan anafilotoxinas. C5a también activa la vía lipoxigenasa del metabolismo de ácido araquidónico en los neutrófilos y monocitos, produciendo una liberación de mediadores inflamatorios.
- Adhesión, quimiotaxis y activación de leucocitos: el C5a es un agente quimiotáctico poderoso para neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos.
- Fagocitosis. C3b y su producto de escisión, cuando se fijan a la pared de la célula bacteriana, actúan como opsoninas y favorecen la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos, que portan receptores en la superficie celular para estos fragmentos del complemento.

Entre los componentes del complemento, C3 y C5 son los mediadores inflamatorios más importantes. ²²

Componentes del sistema del complemento

Las proteínas y glucoproteínas que componen el Sistema del Complemento, se sintetizan sobre todo en los hepatocitos, aunque también producen cantidades de importancia los monocitos, macrófagos tisulares y células epiteliales de los aparatos digestivo y genitourinario. Casi todos circulan en el suero como proenzimas en formas funcionales inactivas, o zimógenos. La secuencia de reacción del complemento se inicia con una cascada enzimática.

La activación del complemento, en las etapas tempranas, que culminan con la formación de C5b, pueden ocurrir por las vía común (o clásica), alternativa o de lecitina. Las etapas finales que conducen a un ataque de membrana son las mismas en todas las vías. ²²

Deficiencias en el complemento

Las deficiencias en cualquiera de los componentes tempranos de la vía común (C1q, C1r, C1s, C4 y C2) muestran síntomas similares, en especial un incremento notable de enfermedades por complejos inmunitarios como el LES, glomerulonefritis y vasculitis. Estas deficiencias destacan la importancia de las reacciones tempranas del complemento en la generación de C3b y la función crítica de este en la solubilización y depuración de complejos inmunitarios. Además los pacientes con estas deficiencias del complemento pueden sufrir infecciones recurrentes por bacterias piógenas, como estreptococos y estafilococos. ²²

Complejo Mayor de Histocompatibilidad

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad es un conjunto de genes dispuestos dentro de una hebra continua de DNA en el cromosoma 6 en humanos. Por lo general se hereda de los padres un grupo de genes de CMH enlazados como una unidad; estos grupos enlazados se denominan haplotipos. Estos genes codifican a antígenos de histocompatibilidad que se encuentran, en esencia, en la superficie de todas las células nucleadas. El término para describir al CMH en el hombre es el de región del antígeno leucocitario humano (HLA). Los genes HLA se localizan en regiones específicas dentro del complejo conocidas como: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D y HLA-DR. Las regiones se clasifican de acuerdo con su estructura y actividad específica en la respuesta inmunitaria.³

Los genes del CMH se organizan en regiones que codifican tres clases de moléculas:

- Genes de MHC clase I: codifican glucoproteínas que se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas. La principal función de los productos del gen clase I es la presentación de antígenos péptido a células Tc. Los genes HLA-A, HLA-B, HLA-C, codifican las proteínas de reconocimiento clase I de la superficie celular. Estas proteínas son necesarias para que los linfocitos Tc distingan lo propio de lo no propio.
- Genes de MHC clase II: codifican glucoproteínas que se expresan sobre todo en las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas y células B), donde presentan péptidos antigénicos procesados a células T_H. Los genes HLA-D, HLA-DR, codifican los antígenos clase II. La región D codifica las proteínas que determinan la habilidad de las células inmunológicas para cooperar e interactuar con la

respuesta inmunitaria. Los genes –DR, DQ y DP (que codifican para la síntesis de los antígenos Ia) afectan la capacidad de las células para responder a inmunógenos específicos.

- Los genes clase III codifican varias proteínas secretadas que desempeñan funciones inmunitarias, inclusive los componentes del complemento y moléculas relacionadas con la inflamación.²

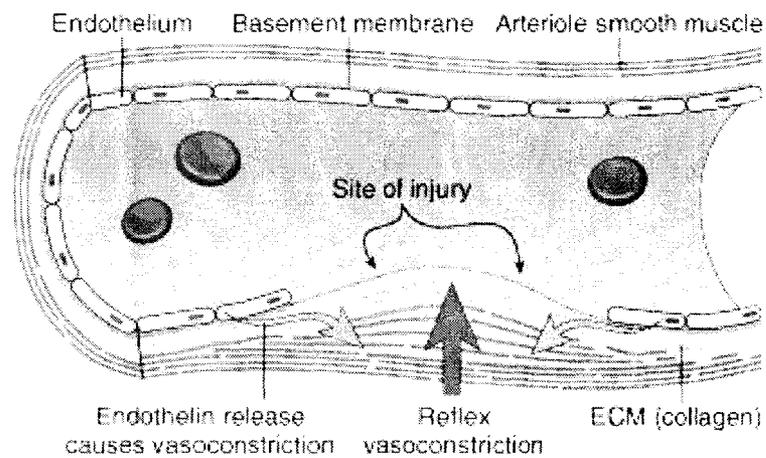
HEMOSTASIA

La hemostasia es el resultado de un conjunto de procesos bien regulados que cumplen con dos funciones importantes: mantienen la sangre en un estado líquido no coagulable en los vasos normales y están equilibrados para inducir un tapón hemostático localizado y rápido en el lugar de la lesión vascular. La hemostasia está regulada por tres componentes generales: pared vascular, plaquetas y cascada de la coagulación.²²

La secuencia general de eventos en la hemostasia en el lugar de la lesión vascular es:

- Tras la lesión inicial, hay un breve periodo de vasoconstricción, atribuido a mecanismos de reflejo neurógeno y aumentado por la secreción local de factores como la endotelina (potente vasoconstrictor derivado del endotelio).

A. VASOCONSTRICTION

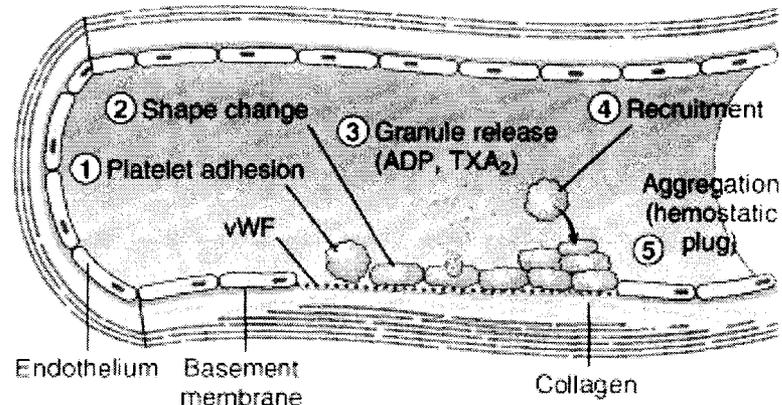


© Elsevier 2005

- La lesión endotelial expone ampliamente la matriz extracelular (MEC) endotelial trombógena, que permite a las plaquetas adherirse y quedar activadas, esto es, sufrir un cambio de forma y liberar gránulos secretores. En minutos, los productos secretados han reclutado plaquetas adicionales (agregación) para formar un tapón hemostático; éste es el proceso de hemostasia primaria.

22

B. PRIMARY HEMOSTASIS

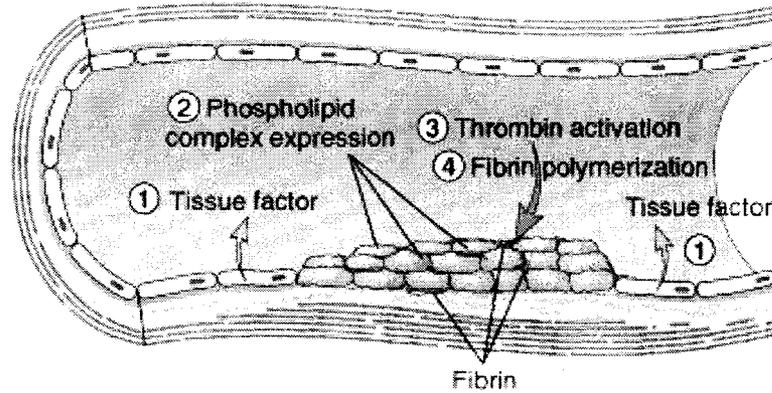


© Elsevier 2005

- El factor tisular, un factor proagregante unido a la membrana, sintetizado por el endotelio, también queda expuesto en el sitio de la lesión. Actúa en conjunción con los factores secretados por las plaquetas para activar la cascada de la coagulación, culminando en la activación de la trombina. A su vez, la trombina convierte el fibrinógeno soluble circulante en fibrina insoluble, produciendo la deposición local de fibrina. La trombina también induce el reclutamiento adicional de plaquetas y liberación de gránulos. Esta secuencia, la hemostasia secundaria, lleva más tiempo que el tapón plaquetario inicial.

29

C. SECONDARY HEMOSTASIS

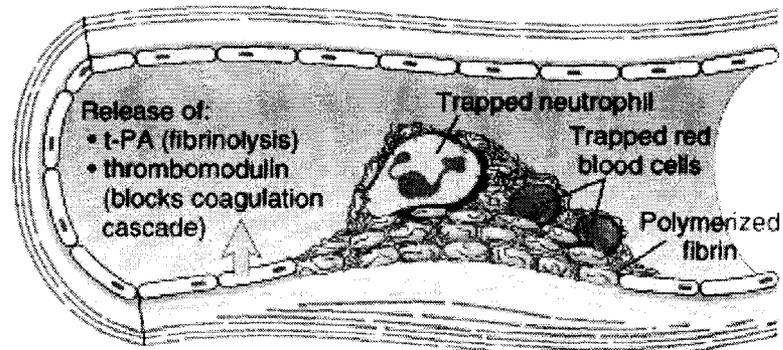


© Elsevier 2005

- La fibrina polimerizada y los agregados plaquetarios forman un tapón permanente, sólido, para evitar cualquier hemorragia adicional. En esta etapa, los mecanismos contrarreguladores (activador tisular del plasminógeno t-PA) se ponen en movimiento para limitar el tapón hemostático en el lugar de la lesión.²²

D. THROMBUS AND ANTITHROMBOTIC EVENTS

22



© Elsevier 2005

Endotelio.

Las células endoteliales modulan diversos aspectos de la hemostasia normal. El flujo normal de la sangre es mantenido por las propiedades endoteliales antiplaquetarias, anticoagulantes y fibrinolíticas. Tras la activación, el endotelio muestra actividades procoagulantes. El endotelio puede quedar activado por agentes infecciosos, factores hemodinámicos, mediadores plasmáticos y por citocinas. El equilibrio entre las actividades endoteliales antitrombóticas y protrombóticas determina el que ocurra la formación del trombo y su propagación o dilución.²²

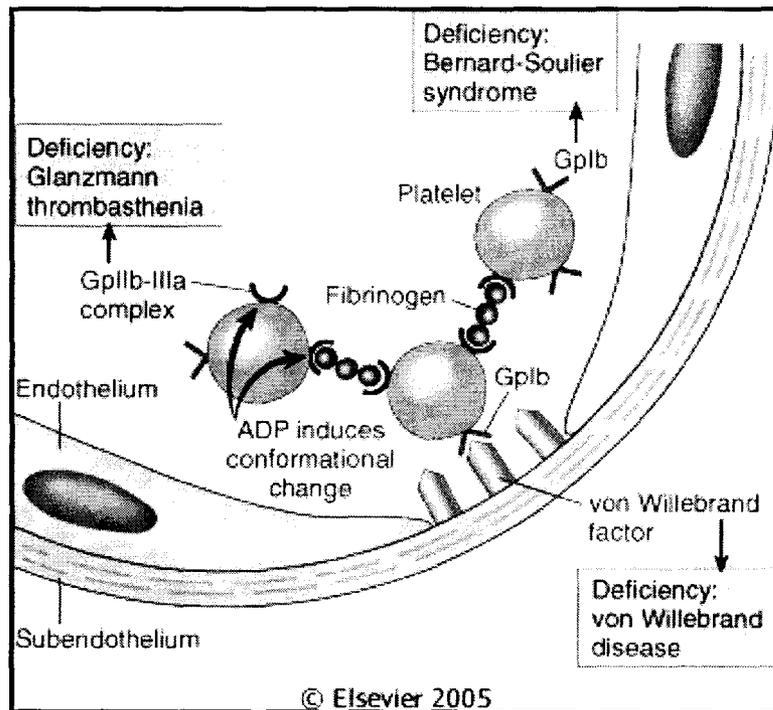
Plaquetas

Las plaquetas (trombocitos o tromboplastidos) son fragmentos celulares no nucleados pequeños en forma discoide que se derivan de los megacariocitos de la médula ósea. En la sangre se encuentran entre 250,000 y 400,000 plaquetas por mm^3 y tienen una vida media de 14 días. Funcionan limitando la hemorragia a la túnica endotelial del vaso sanguíneo en caso de lesión. Las plaquetas contienen dos tipos específicos de gránulos: los gránulos α expresan la molécula de adhesión selectina P en sus membranas y contienen fibrinógeno, fibronectina, los factores V y VIII, el factor plaquetario 4, una quimiocina que une heparina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y el factor transformador del crecimiento β . Los otros gránulos son los cuerpos densos o gránulos δ , que contienen nucleótidos de adenina (ADP y ATP), calcio ionizado, serotonina y adrenalina.^{22, 23}

Las plaquetas tienen las siguientes funciones:

- Adherencia plaquetaria: se refiere al contacto y diseminación plaquetaria en la pared de un vaso sanguíneo lesionado. Las plaquetas tienen sitios de unión para cierto número de sustancias de la matriz, incluyendo colágeno, fibronectina, vitronectina y laminina.
- Agregación plaquetaria: La agregación plaquetaria requiere la unión de fibronectina extracelular con receptores plaquetarios de fibrinógeno. Estos receptores se ubican en un complejo de dos glucoproteínas de membrana integrales, IIb y IIIa. Los fosfolípidos de membrana de las plaquetas agregadas, llevan a cabo una reacción de superficie que activa al fibrinógeno para la formación de fibrina. La fibrina sirve para estabilizar el tapón plaquetario inicial
- Actividad procoagulante plaquetaria: se refiere a la capacidad de las plaquetas de avalar diversas reacciones claves de la coagulación.²⁴

Adhesión y agregación plaquetaria. El factor de von Willebrand funciona como un puente de adhesión entre el colágeno subendotelial y el complejo receptor plaquetario Gplb. La agregación implica la unión de las plaquetas mediante los puentes de fibrinógeno unidos a los receptores plaquetarios GplIb-IIIa²²



CASCADA DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

La cascada de la coagulación es una serie de conversiones enzimáticas, que vuelven proenzimas inactivas a enzimas activadas y culminan en la formación de trombina. Cada reacción de la vía proviene del ensamblaje de un conjunto compuesto por una enzima (factor de coagulación activado), un sustrato (la forma proenzima del factor de coagulación) y un cofactor (acelerador de la reacción). Estos componentes se ensamblan en un complejo fosfolipídico y quedan unidos por iones de calcio.²²

La cascada de la coagulación puede dividirse en tres vías que se entrelazan: intrínseca, extrínseca y común. Cada vía comprende reacciones entre un grupo específico de factores. La activación del factor X, que es el primero de la vía común, se puede llevar a cabo a partir de estas dos vías separadas: extrínseca e intrínseca. En la activación del factor X converge la cascada, y de ahí sigue un curso común hasta la formación de trombina y fibrina. La formación del factor Xa, trombina y fibrina son los pasos que constituyen la vía común⁴

La vía intrínseca de la coagulación se activa por exposición a superficies aniónicas cuando se rompe el recubrimiento endotelial de los vasos sanguíneos.

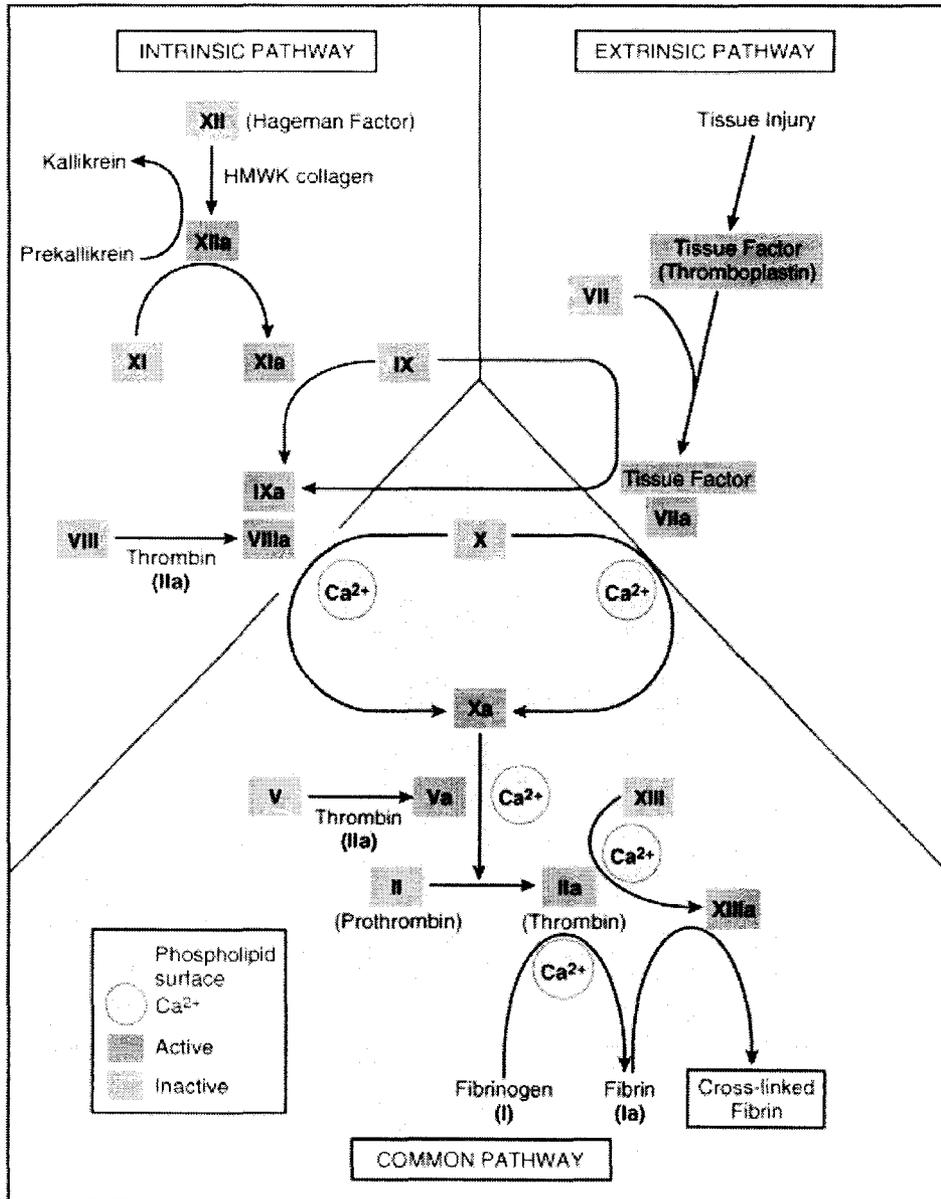
La vía extrínseca de la coagulación se desencadena por las sustancias que se liberan de los tejidos, como consecuencia del trauma a que han sido sometidos. Ambas vías confluyen en una secuencia común de etapas finales, para formar un coágulo compuesto por la proteína fibrina y se inicia por la activación del factor X. La activación extrínseca comprende al factor VII proteínico plasmático y la tromboplastina tisular (factor III), llamada también factor tisular. El factor VIIa y el factor tisular forman un complejo que se une a

la superficie fosfolipídica por medio de puentes de Ca^{2+} . El complejo sirve para activar al factor X unido a la superficie.³

La vía común incluye tres reacciones que representan cada una un paso limitante de la velocidad en la cascada.³

- 1.- La activación del factor X por los productos de las vías intrínseca y extrínseca
- 2.- Conversión de protrombina a trombina por el factor activado
- 3.- Degradación del fibrinógeno a fibrina por la trombina

CASCADA DE LA COAGULACIÓN ²²



Factores de la coagulación

Los factores de la coagulación, con excepción del factor VIII, se sintetizan en el parénquima hepático al igual que el plasminógeno, del sistema fibrinolítico y los inhibidores de las proteasas. En las enfermedades hepáticas graves, la síntesis de estas proteínas pueden disminuir en forma notable, conduciendo a diátesis sangrante.

El factor VIII es un complejo macromolecular, compuesto de dos proteínas distintas: una porción pequeña con actividad procoagulante (VIII:C) y una porción más grande, multimonomérica, que sirve para unir las plaquetas a la colágena (factor de von Willebrand, VIII/vWf), este factor es sintetizado por las células endoteliales y los megacariocitos.³

Propiedades de los factores de la coagulación

Los factores pueden dividirse en tres grupos según sus funciones bioquímicas: grupo de la protrombina, grupo del fibrinógeno y grupo de contacto.

- Grupo de la protrombina incluye los factores II, VII, IX y X. Los factores este grupo se conocen como factores dependientes de la vitamina K.
- Grupo del fibrinógeno incluye los factores I, V, VIII y XIII. Se les nombra también grupo de factores consumibles porque se utilizan durante la formación de fibrina.

- Grupo de contacto comprende los factores XI, XII y a las proteínas plasmáticas, precalicreína y a cininógenos de peso molecular elevado (HMWK). Estos factores se ocupan de la activación inicial de la cascada de la coagulación.³

Factores de la coagulación ³

<i>Componente</i>	<i>Actividad biológica</i>
Factor XII de (Hageman)	Activa factor XI a XIa con CAPM como cofactor; activa plasminógeno a plasmina.
Factor XI (antecedente tromboplastínico del plasma)	Activado por el factor XIIa y cofactor CAPM a una serinaproteasa; activa el factor IX con calcio como cofactor.
Factor X (de Stuart Prower)	Activado por vías intrínseca y extrínseca; degrada protrombina para formar trombina con cofactor V, Ca ²⁺ y fosfolípido.
Factor IX (de Christmas)	Activa el factor X por factor VIII como cofactor, Ca ²⁺ y fosfolípido
Factor VIII (antihemofílico)	Cofactor en la activación del factor X por el factor IXa; activado por trombina
Factor VII (proacelerador de la conversión de protrombina sérica)	Activado por factor Xa y trombina; activa al factor X con factor tisular como cofactor y calcio
Factor V (proacelerina)	Cofactor en la activación del factor II por factor Xa, Ca ²⁺ y fosfolípido; activado por trombina
Factor II (protrombina)	Al activarse forma una enzima potente la trombina, que cataliza la conversión de fibrinógeno a fibrina y activa a los factores XIII,V,VIII
Factor I (fibrinógeno)	Cuando se escinde por trombina forma fibrina
Precalicroína	Activa al factor XI , sistemas de cininas y complemento, al factor VII in Vitro
Factor XIII (factor estabilizador de la fibrina)	Estabiliza la fibrina por formación de enlaces covalentes entre glutamina y lisina de monómeros adyacentes de fibrina
Factor tisular III (tromboplastina tisular)	Cofactor con factor VIIa en la activación del factor X
Calcio (Ca ²⁺)	
Cininógeno de peso molecular elevado (CAPM)	Sirve como cofactor en la activación de los factores XI y XII; cuando lo escinde calicroína, libera cinina

CONTROL FISIOLÓGICO DE LA HEMOSTASIA

Los mecanismos fisiológicos encargados del control de la coagulación son: circulación sanguínea, depuración hepática, inhibición por retroalimentación, inhibidores bioquímicos, disolución fibrinolítica de la fibrina.³

Los inhibidores bioquímicos son proteínas plasmáticas solubles que regulan las reacciones enzimáticas de las serinoproteasas, previniendo la iniciación o la amplificación de la cascada de la coagulación. Estos inhibidores de las proteasas son:

Antitrombina III: (ATT-III) es una glucoproteína producida en el hígado, células endoteliales y los megacariocitos. Es el inhibitorio más potente de la coagulación. La heparina actúa como cofactor con la ATT III, amplificando la velocidad de la formación del complejo trombina-ATT-III. Las concentraciones de ATT-III en 60% de lo normal se acompañan de trombosis venosas.



AT- III inhibe: trombina, factores Xa, XIa, XIIa, plasmina, calicreína

Macroglobulina α_2 : es un inhibidor importante de la calicreína y la plasmina, actúa en la depuración de las serinoproteasas.³

Antitripsina α_1 : inhibe al factor XIa y plasmina.

Inactivador C1: Su función en el sistema de coagulación consiste en actuar como inhibitorio de los factores de contacto de la vía intrínseca (factores XIIa, XIa, calicreina y plasmina).

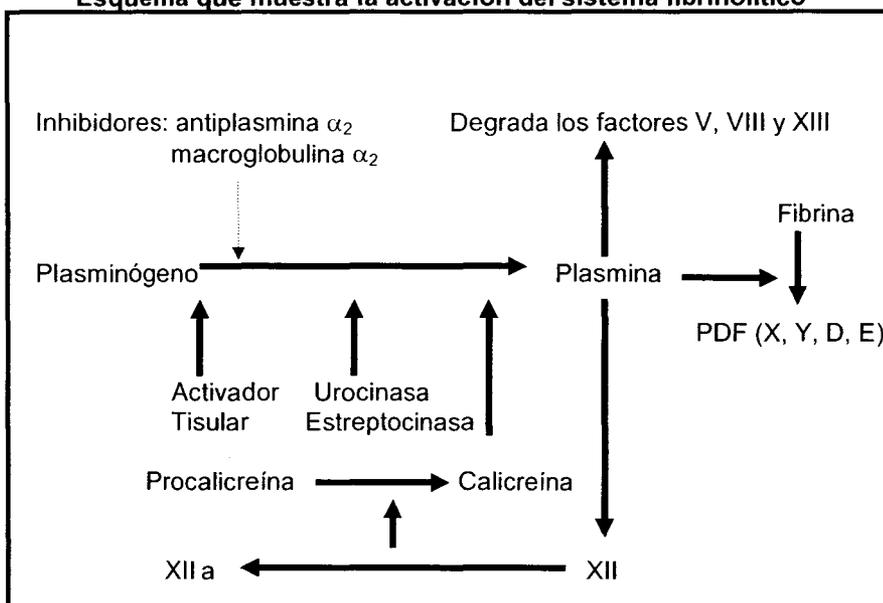
Proteína C: es un zimógeno dependiente de la vitamina K e inhibidor de la coagulación. Requiere de un cofactor, trombomodulina (tiene la propiedad de cambiar o modular la especificidad de la trombina de procoagulante a anticoagulante) y calcio para activarse. La trombomodulina se une a la trombina para ejercer su actividad de cofactor. La proteína C activada, contribuye a la regulación de la fibrinólisis; amplifica la liberación del activador del plasminógeno tisular.

La proteína S activada incrementa la acción de la proteína C activada, al favorecer su fijación a las superficies fosfolípicas. Después de su activación, la proteína C inhibe la función de los factores Va y VIIIa. Las deficiencias de esta proteína se acompañan de trombosis venosa. Esta proteína puede disminuir en personas que toman anticonceptivos orales.³

Sistema fibrinolítico

El sistema fibrinolítico se activa en respuesta al inicio de la cascada de la coagulación. La activación de la fibrinólisis produce una enzima proteolítica, plasmina, que es capaz de digerir (por proteólisis) la fibrina o el fibrinógeno, y también a otros factores de la cascada. La digestión de la fibrina por plasmina produce fragmentos, llamados productos de degradación de la fibrina (PDF), que perturban la formación de la fibrina catalizada por la trombina.³

Esquema que muestra la activación del sistema fibrinolítico³



El sistema fibrinolítico se puede activar por un componente extrínseco, el factor tisular (derivado de las células endoteliales), o por un activador intrínseco, caliceína. Los activadores exógenos, urocinasa y estreptocinasa, pueden activar también al sistema. La plasmina, controla la coagulación por degradación de los factores V y VIII, y digiriendo el coágulo de fibrina; puede causar digestión de numerosas proteínas de la coagulación y también de componentes de los sistemas de cininas y del complemento. Los activadores del plasminógeno pueden circular en la sangre (intrínsecos) y en numerosos tejidos (extrínsecos). Los inhibidores de la activación del plasminógeno son: antiplasmina α_2 y macroglobulina α_2 .³

TRASTORNOS PLAQUETARIOS

Los trastornos plaquetarios se clasifican según su naturaleza en: cuantitativos o cualitativos. Entre las manifestaciones comunes de estos trastornos son: petequias, sangrados gastrointestinales, pérdida excesiva de sangre de heridas superficiales, extracciones dentales y formación fácil de contusiones, equimosis. Los síntomas reflejan disminución de la capacidad de las plaquetas para formar un tapón hemostático primario.

Las anomalías cuantitativas de las plaquetas son aquellos en las que la cuenta de plaquetas es demasiado alta o demasiado baja. Cuando la cuenta de plaquetas es menor del límite inferior de los valores de referencia el estado se denomina trombocitopenia .

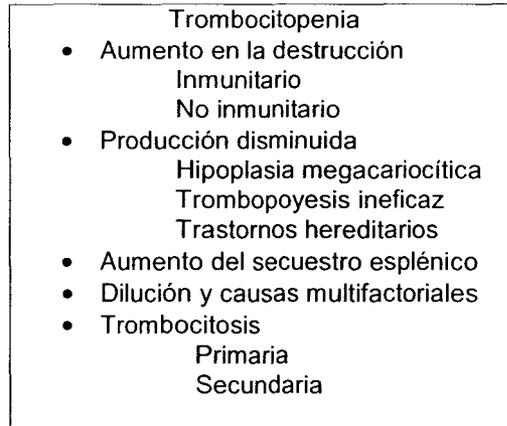
La trombocitosis describe una cuenta plaquetaria por arriba de los límites de referencia.³

Por lo general, las petequias son los primeros signos clínicos de una hemostasia alterada causada por un bajo número de plaquetas. A medida que el recuento de plaquetas cae a niveles muy bajos, pueden verse petequias y ampollas de sangre en las mucosas, en especial a lo largo de los márgenes de oclusión dental dentro de la boca; esta "púrpura húmeda" sugiere que el paciente posee un alto riesgo de hemorragias serias.²⁴

Causas de la Trombocitopenia

- Menor producción de megacariocitos por parte de la médula ósea
Infiltración de la médula ósea por células tumorales o fibrosis
Insuficiencia de la médula ósea: anemia aplásica o hipoplásica, efectos de fármacos
- Secuestro de plaquetas circulantes, por el bazo
Esplenomegalia por infiltración tumoral
Congestión esplénica por hipertensión porta
- Mayor destrucción de plaquetas circulantes
Destrucción no inmunitaria
Prótesis vasculares, válvulas cardíacas artificiales
Coagulación intravascular diseminada
Sepsis
Vasculitis
- Destrucción de origen inmunitario
Autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios
Anticuerpos vinculados a fármacos
Complejos inmunitarios circulantes (Lupus Eritematoso Sistémico, agentes víricos, sepsis bacteriana).²⁶

Clasificación de anomalías en el número de plaquetas



La trombocitopenia de tipo inmune se define como una mayor tasa de destrucción plaquetaria provocada por mecanismos inmunológicos. La sensibilización de las plaquetas por IgG es la principal causa de destrucción plaquetaria inmune.³

Destrucción de tipo inmunitaria:

Este tipo de destrucción está mediada por anticuerpos (es la más común). Se conoce como Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI), debido a que por lo general el anticuerpo se dirige contra autoantígenos del paciente. La PTI es una enfermedad causada por anticuerpos antiplaquetas. Estos anticuerpos también provocan destrucción plaquetaria en pacientes con trastornos linfoproliferativos, incluyendo la enfermedad de Hodgkin y leucemia linfocítica crónica, así como en enfermedades autoinmunes como LES.^{3,24}

Existen tres formas principales de la enfermedad que ocurren de acuerdo con su duración: aguda, crónica e intermedia.

Los corticoesteroides actúan de diversas maneras sobre el sistema inmunológico para reducir el secuestro de plaquetas sensibilizadas por el bazo. Como el bazo es el sitio principal de producción de anticuerpos y destrucción plaquetaria, se aconseja la esplenectomía para todos los pacientes con ITP crónica.³

Entre los fármacos que alteran la función plaquetaria se encuentran:

- Antiinflamatorios no esteroideos
- Antibióticos beta-lactámicos
- Otros fármacos

Existen además condiciones sistémicas que afectan la función plaquetaria, como son:

- Enfermedades renales crónicas
- Anticuerpos antiplaquetarios
- Coagulación intravascular diseminada

Pruebas preoperatorias de laboratorio del mecanismo hemostático ³

Prueba	Valor normal
Tiempo de protrombina (TP) valora la vía extrínseca de la coagulación (factores II, V, VII y X, vía común y formación del coágulo)	12 a 14 segundos o 80 a 100%
Tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) valora vía intrínseca de la coagulación (IX, VIII y vía común)	25+- 10 segundos
Cuenta de plaquetas	250,000 +- 150,000/mm ³
Tiempo de sangrado (Ivy) (valora la función vascular y plaquetaria y del factor de Willebrand, tapón plaquetario)	3-7 minutos
Tiempo de coagulación de trombina (TCT)	12 a 15 segundos
Productos de degradación de la fibrina (PDF)	>1:8 y < 1:16

TROMBOSIS

La trombosis es una activación inapropiada de los procesos hemostáticos, como la formación de un coágulo sanguíneo (trombo) en la vasculatura no lesionada o la oclusión trombótica de un vaso tras una lesión.²²

En el sistema arterial o venoso, puede producirse una trombosis aunque la estructura y significado clínico de los trombos difieren. Los trombos arteriales se forman por lo general en el sitio de lesiones vasculares existentes, muy a menudo debido a aterosclerosis, y pueden producir isquemia e infarto tisular. El resultado depende del tamaño y localización de los trombos y de la disponibilidad de circulación colateral. Una trombosis es el suceso final en muchos pacientes con una aterosclerosis significativa y puede ocasionar un infarto agudo de miocardio, un accidente cerebrovascular o una gangrena en las extremidades

El principal riesgo de una trombosis venosa es el desarrollo de émbolos hacia los pulmones, lo cual ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes con trombosis venosa documentada. La mayoría de los émbolos pulmonares clínicamente significativos y letales se originan en trombos en las venas proximales (poplíteas, femorales o iliacas) de las piernas.

Factores de riesgo para la trombosis ²⁶

Factores de riesgo congénitos	Factores de riesgo adquiridos
1.-Inhibición deficiente de los factores de coagulación	Enfermedades y síndromes
Deficiencia de proteína C y S	Síndrome de anticoagulante lúpico o anticuerpo contra cardiopina
Deficiencia de antitrombina III	Cánceres
Factor V de Leiden (resistente a la inhibición, por parte de la proteína C activada)	Trastorno mieloproliferativo
Mutación del gen de protrombina (G20210A)	Púrpura trombocitopénica
	Administración de estrógenos
	Hiperlipidemia
	Diabetes mellitus
2.- Lisis deficiente del coágulo	Hiperviscosidad
	Síndrome nefrótico
Disfibrinogenemia	Insuficiencia cardíaca congestiva
Deficiencia de plasminógeno	
Deficiencia de t-PA	Estados fisiológicos
Exceso de PAI-1	
Homocistinuria	Embarazo
	Obesidad
	Estado posoperatorio
	Inmovilización
	Senectud

Patogenia

Estímulos de diversos tipos y origen pueden actuar para transformar a la sangre de su estado líquido en un tapón hemostático o trombo intravascular. Este proceso dinámico involucra a ciertos componentes de la pared vascular, plaquetas, factores de la coagulación y sistema fibrinolítico. El suceso iniciador con frecuencia es una lesión en la pared vascular que estimula la adherencia de plaquetas en el sitio de la lesión; luego se produce agregación plaquetaria y el agregado de otras plaquetas forma un tapón hemostático primario. En forma simultánea, se activa el sistema de coagulación a través de la vía intrínseca y extrínseca. Esta activación del sistema de coagulación, junto con el desarrollo de la actividad procoagulante plaquetaria, produce la formación de trombina, que convierte al fibrinógeno en un gel de fibrina, el cual estabiliza el tapón plaquetario y forma un tapón hemostático o trombo.²⁴

Existen trombos de diversos tipos según los constituyentes, los cuales reflejan por lo general el efecto de la velocidad del flujo. Los trombos que se forman en sistemas con flujo rápido, como arterias, consisten principalmente en plaquetas, mientras que aquellos que se forman en sistemas de flujo lento como venas y vasos parcialmente obstruidos consisten principalmente en eritrocitos incluidos dentro de una red de fibrina. La activación del sistema fibrinolítico involucra la liberación del activador tisular del plasminógeno desde el endotelio u otros sitios y produce formación de plasmina para lisar fibrina en el trombo. El desarrollo de un trombo está influido sobre todo por el daño en la pared vascular, la estasis y las alteraciones de la sangre.²⁴

Tratamiento antitrombótico

El tratamiento puede consistir en medidas para inhibir la coagulación, interferir con la reactividad plaquetaria, estimular el sistema fibrinolítico o prevenir la estasis del flujo sanguíneo. El tratamiento de la trombosis arterial, consiste en el uso de agentes antiplaquetarios que en algunas ocasiones se suplementan con anticoagulantes. En pacientes con trombosis venosa resulta más apropiada la inhibición del sistema de coagulación y la prevención de la estasis del flujo sanguíneo.²⁴

Fármacos anticoagulantes.

La heparina es un fármaco que inhibe la coagulación sin provocar una deficiencia de factores de la coagulación, mientras que la warfarina y otros anticoagulantes orales alteran la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K y provocan una deficiencia de los factores II, VII, IX y X, así como de las proteínas C y S.

Fármacos antiplaquetarios

Las clases de fármacos empleados han incluido prostaglandina I₂ (PGI₂), análogos que aumentan el monofosfato de adenosina cíclico en las plaquetas, agentes antiinflamatorios como la aspirina que inhiben a la ciclooxigenasa plaquetaria, inhibidores específicos como tromboxano sintetasa, antagonistas de receptores de tromboxano.²⁴

Entre estos fármacos se encuentran:

- La aspirina que inhibe la síntesis de PG₁₂ por parte de las células endoteliales, y esto se considera importante ya que la PG₁₂ es un

potente inhibidor de la agregación plaquetaria y también es vasodilatador.

- Dipyridamol: es un vasodilatador que tiene un débil efecto antiplaquetario y que se usa mejor en combinación con la aspirina. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa plaquetaria. Se administra con una dosis de 50 a 75 mg dos o tres veces al día /en adultos).
- Ticlopidina: se ha demostrado que una dosis de 500mg/día, es levemente más efectiva que la aspirina para reducir los accidentes cerebrovasculares. Los efectos colaterales incluyendo una neutropenia reversible, son más severos que aquellos producidos por la aspirina.
- Anticuerpos monoclonales para las glicoproteínas de la membrana plaquetaria (receptor GP IIb/IIIa) son efectivos para inhibir la agregación plaquetaria y la trombosis arterial.

Tratamiento trombolítico

El tratamiento trombolítico consiste en la aplicación de agentes fibrinolíticos en el control de pacientes con enfermedades trombóticas agudas. La trombolisis eficiente parece ser regulada por la adsorción del activador tisular de plasminógeno a la superficie de fibrina y la generación local de plasmina fuera del alcance de la α_2 -antiplasmina. Una vez agotado el inhibidor, α_2 -antiplasmina, diversas proteínas plasmáticas son degradadas por plasmina (fibrinógeno, factor V, factor VII), causando una tendencia hemorrágica. Los activadores específicos de fibrina del plasminógeno constituyen los mejores agentes trombolíticos. La principal complicación del tratamiento fibrinolítico

es una hemorragia debido a una severa hipofibrinogenemia, intensa fibrinólisis sistémica y alteraciones de la función plaquetaria.²⁴

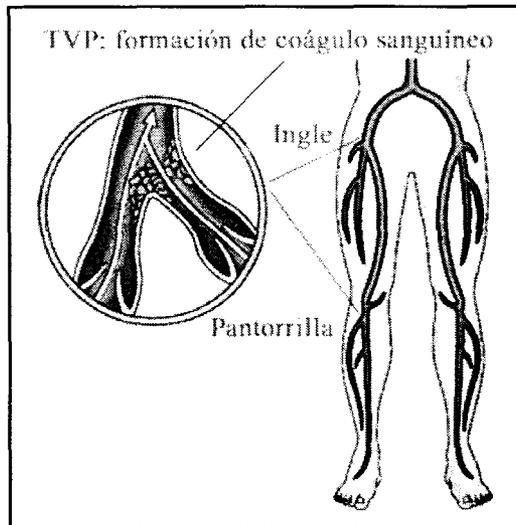
TROMBOEMBOLISMO VENOSO

El tromboembolismo venoso (TEV) comprende diversas condiciones clínicas con mecanismos fisiopatológicos comunes como son la formación de trombos o coágulos sanguíneos en la circulación venosa, los procesos inflamatorios que la acompañan y las complicaciones, que están dadas en especial por el desprendimiento y arrastre de los coágulos por el torrente circulatorio de retorno hacia el corazón, desde donde son bombeados hacia los pulmones ocasionando obstrucción de las arterias pulmonares en forma proporcional al tamaño y número de los émbolos.²⁷

Las tres complicaciones más importantes de la tromboembolia venosa son: embolia de pulmón, trombosis venosa recurrente y el síndrome postflebítico. Este último es causado por una hipertensión venosa, que es el resultado de la destrucción de válvulas venosas o de la obstrucción persistente del reflujo venoso por trombos residuales

Son cuatro las formas de presentación del TEV:

- 1.- La trombosis venosa profunda (TVP) que hace referencia a la formación de trombos en las venas de las piernas o de la pelvis.
- 2.- El síndrome post-trombótico, la complicación más frecuente.
- 3.- La embolia pulmonar (EP).
- 4.- El tromboembolismo venoso crónico, infrecuente pero con alta morbimortalidad.²⁷



Formas de presentación del Tromboembolismo venoso²⁷

Las embolias pulmonares se originan de trombos formados en las venas profundas de los miembros inferiores en un 90% o más de los casos.²⁴

Factores de riesgo para la tromboembolia²⁶

- Deficiencia o disfunción de la antitrombina III
- Deficiencia de la proteína C y S
- Disfibrinogenemia
- Plasminógeno disminuido o anormal
- Anomalías de los mecanismos de activación del plasminógeno
- Homocistinuria
- Deficiencia de cofactor heparínico II
- Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno

Condiciones asociadas o predisponentes en la tromboembolia

- Antecedentes de tromboembolias venosas
- Cardiopatía (insuficiencia cardíaca), arritmias auriculares, infarto al miocardio, trombos murales
- Neoplasias
- Traumatismos y cirugía mayor
- Anticonceptivos orales y estrógenos
- Edad avanzada (por lo general en asociación con insuficiencia cardíaca o cáncer)
- Inhibidor Lúpico
- Prótesis valvulares cardíacas
- Trastornos hematológicos (policitemia, hemoglobinuria paroxística nocturna, macroglobulinemia de Waldstrom)
- Drogas o modalidades terapéuticas (concentrados de complejo protrombínico, heparina)
- Obesidad

Patogenia.

Los trombos venosos generalmente se desarrollan en zonas de flujo lento y comienzan como pequeños depósitos de plaquetas, fibrina y eritrocitos en las bolsas de cúspides valvulares o en los senos intramusculares de las venas de los miembros inferiores o en segmentos venosos que han sido expuestos a traumatismos directos. Los factores patogénicos que predisponen al desarrollo de trombosis venosa son: estasis venosa y lesiones vasculares.²⁵

También se ha asociado a estados de hipercoagulabilidad como:

- Congénitos: deficiencias de Antitrombina III, Proteína C, Proteína S, mutación Leyden del factor V, disfibrinogenemia.
- Trastornos hematológicos: policitemia, drepanocitosis, trombocitosis.
- Enfermedades del colágeno, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad.²⁴

Signos y síntomas

Dependiendo de la magnitud de la TVP pueden aparecer dolor, inflamación, calor y cambios de coloración en las piernas, en especial las pantorrillas e inflamación de uno o ambos pies.

Si la trombosis afecta las venas de la pelvis los síntomas son menos específicos, pero pueden aparecer dolores y sensación de inflamación en la parte baja del abdomen.

En los casos de EP, las manifestaciones dependerán también del tamaño y cantidad de émbolos que lleguen al corazón y a las arterias pulmonares, dando un espectro muy amplio, desde pasar desapercibidos hasta cuadros súbitos y dramáticos de insuficiencia respiratoria o ahogo severo, taquicardia, dolor en el pecho, colapso y muerte.²⁴

Entre las pruebas auxiliares para el diagnóstico se puede contar con: venografía, pletismografía de impedancia (o ecografía venosa con modo-B) presenta ventajas potenciales dado que no es un método invasivo y puede repetirse las veces que sea necesario; electrocardiograma puede ser útil para establecer una diferenciación entre embolia pulmonar y un infarto al miocardio, pero en estos casos tiene baja sensibilidad y baja especificidad; radiografía de tórax; centellogramas pulmonares de perfusión permite descartar la prevalencia de una embolia pulmonar clínicamente subjetiva, angiografía pulmonar es la prueba estándar para el diagnóstico de embolia pulmonar.²⁴

Tratamiento.

El tratamiento inicia con heparina intravenosa seguido de un tratamiento anticoagulante a largo plazo durante 3 meses o más es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos de trombosis venosa aguda o embolia pulmonar. La heparina intravenosa administrada en dosis que prolongan el tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT). Si el curso inicial de la heparina intravenosa no es seguido por un tratamiento prolongado adecuado, los pacientes con trombosis venosa profunda corren un alto riesgo (40-50%) de tromboembolias recurrentes.

El tratamiento con anticoagulante oral con warfarina sódica durante 3 meses (o más en algunos pacientes) es el enfoque a largo plazo preferido en la mayor parte de los pacientes con trombosis venosa proximal o embolia pulmonar.

Se indica un curso terapéutico más prolongado en pacientes con tromboembolias venosas recurrentes y en pacientes en quienes persiste un factor de riesgo de tromboembolismo venoso. En los pacientes en quienes persiste el factor de riesgo para el desarrollo de tromboembolias venosas potencialmente reversible, el tratamiento anticoagulante tiene que continuar hasta que el factor de riesgo desaparezca.²⁴

Los anticoagulantes orales (warfarina sódica) inhiben el efecto de la vitamina K sobre la síntesis hepática de los factores II, VII, IX y X, lo que trae como consecuencia la síntesis de formas biológicamente inactivas de las proteínas de la coagulación.

En presencia de contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante el paciente deberá ser tratado con heparina intravenosa continua. La heparina

se administra en la forma de un bolo intravenoso inicial de 5000 U, seguido de una dosis de mantenimiento de 30,000 a 40,000 U/24 horas mediante infusión intravenosa continua.²⁴

Contraindicaciones del tratamiento anticoagulante²⁴

Contraindicaciones absolutas

- Hemorragia subaracnoidea o cerebral
- Hemorragia activa seria (postoperatoria o asociada a un traumatismo)
- Cirugía reciente: cerebral, ocular o de la médula espinal
- Hipertensión maligna

Contraindicaciones relativas

- Hemorragia gastrointestinal activa
- Diatesis hemorrágica
- Accidente vascular encefálico reciente
- Cirugía mayor reciente
- Hipertensión grave
- Endocarditis bacteriana
- Insuficiencia renal grave
- Insuficiencia hepática grave

EPIDEMIOLOGÍA DEL SAF

La prevalencia de los aFL incrementa con la edad, especialmente en personas con enfermedades crónicas. Entre los pacientes con LES la prevalencia de los aFL es más alta con índices del 12 al 30% para aCL y del 15 al 34% para los anticuerpos AL. Un 30-40% de pacientes con LES tienen aFL positivos y parece ser que un 50% de estos pacientes desarrollarán trombosis en los siguientes 10-20 años a la determinación positiva de aFL.⁶

Muchos pacientes presentan datos de laboratorio a aFL pero sin manifestaciones clínicas de SAF. El SAF puede desarrollarse de un 50 al 70% de los pacientes con LES. Sin embargo, el 30% de los pacientes con LES y aCL no presentan evidencias clínicas de SAF.

Es más frecuente en mujeres (80 %) y se puede presentar a cualquier edad, aunque es más frecuente entre los 20 y los 40 años. El 5 al 8 % de la población aparentemente sana puede presentar aFL y aproximadamente el 14% de las mujeres con SAF han experimentado 3 o más pérdidas fetales consecutivas. La asociación entre el aFL y la trombosis varía entre diferentes estudios, sin embargo, una prueba positiva de AL parece estar asociada más específicamente a la trombosis en el 2.5% a 5%.²⁹

Hamstem y colaboradores determinaron, que en pacientes jóvenes con infarto del miocardio, la presencia de aFL era del 21%. De igual manera, un porcentaje importante de accidentes cerebrovasculares en personas menores de 40 años se ha asociado al SAF. La presencia de estos anticuerpos ha sido descrita en otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, dermatopolimiositis y vasculitis sistémicas.⁵⁰

En los últimos años se han aportado un número creciente de casos de SAF, informando sobre la prevalencia y el significado clínico de los aFL en la edad pediátrica.

ETIOLOGÍA DEL SAF

Trabajos recientes sobre el origen del SAF asumen que los aFL son inducidos por un estímulo antigénico en personas que poseen un fondo genético particular. También han sido implicados agentes ambientales en algunos tipos de aFL posinfeccioso, (sífilis, VIH, etc). El factor genético de riesgo mas importante, se encuentra el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH).¹

Existe evidencia que sugiere la distribución de anticuerpos y enfermedad autoinmune; sin embargo, estudios recientes indican que, como en otras enfermedades de este tipo, muchos genes pueden contribuir a esta patología.

- CMH clase II asociado SAFF: estudios realizados en diferentes etnias han demostrado el incremento en los siguientes alelos: DR4, DR53, DQB1, *0301-(DQ7) y DQB1 *0302; en 13 canadienses se encontró frecuencias de incremento en el alelo DR4, en 19 españoles en DQ7, y en mexicanos alelo DR5.²⁰
- Alelos DQB1-CMH: este alelo oligonucleótido es un factor de riesgo para desarrollar aFL; codifica para siete residuos consecutivos en la tercera región hipervariable localizada fuera del dominio DQB1: en esta localización ejerce influencia sobre la respuesta inmune, afectando la presentación de antígeno al receptor del linfocito T.
- Deficiencias de los alelos del complemento (C4): las deficiencias del cuarto componente del complemento (C4) están asociadas con SAFF. Los haplotipos que contienen deficiencias de los alelos C4 se han

asociado con LES y con otras muchas enfermedades autoinmunes, estos halotipos pueden contribuir a una autoinmunidad no específica que incluye la producción de aFL. Además, C4b, que se activa por las proteínas C4A y C4B, compite con la proteína S. Estos niveles bajos de C4 causados por deficiencias genéticas pueden provocar trombosis por incremento en la disponibilidad de los sitios de unión para la proteína S, con la consecuente reducción de los niveles de la fracción libre de la proteína S. La deficiencia adquirida por la proteína S se ha asociado con aFL y con estados procoagulantes en pacientes con LES.¹

- Inducido por drogas: Algunas drogas inducen aFL sin complicaciones clínicas, aunque síntomas tipo LES inducido por drogas se han relacionado con eventos tromboembólicos. Algunas de estas drogas pueden ser: Fenotiazidas, fenitoina, quinidina, procainimida, hidrolazina^{1,12}
- Asociado a enfermedades infecciosas: infecciones virales: VIH, varicela, hepatitis C; infecciones bacterianas: sífilis.⁷
- Otros factores: la hipertensión arterial, el uso de anticonceptivos orales y fumar que por sí solos se consideran de alto riesgo para desarrollar vasculopatía isquémica.¹

FACTORES DE RIESGO PARA LA TROMBOSIS EN PACIENTES CON SAF

En un estudio realizado por el Physicians Health determinó que los títulos elevados de aCL incrementan el riesgo para desarrollar trombosis venosa en presencia de enfermedad autoinmune (LES).

Estudios prospectivos han demostrado la asociación de aFL con el primer episodio de trombosis venosa, infarto al miocardio. Se ha considerado como factor de riesgo primordial en el desarrollo de trombosis la presencia de altos títulos de aCL y LA.⁶

En contraste, Ness en 2002 realizó un estudio prospectivo en el cual no encontró evidencia de que los altos títulos de aFL representen un riesgo para desarrollar trombosis, ya que los aFL pueden presentarse después de un episodio trombótico y en pacientes aFL positivos asintomáticos.¹³

En un estudio realizado por el Departamento de Reumatología del Hospital de Cirugía en Nueva York, en 77 pacientes con SAF y 56 pacientes aFL positivos, se determinó que los factores de riesgo para desarrollar trombosis son principalmente el embarazo (por los altos niveles de estrógenos) y los procedimientos quirúrgicos en presencia de trombocitopenia se aumenta aún más el riesgo.²⁸

Branch reportó que en 19 pacientes con SAF (86% de las pacientes presentaban historia de trombosis) presentaron uno o más eventos trombóticos durante el embarazo, en el periodo post parto y en aquellas pacientes que utilizaban anticonceptivos orales, ya que incrementan el riesgo de desarrollar trombosis venosas , arteriales y un primer episodio de

tromboembolismo venoso en pacientes con deficiencias de antitrombina y probablemente también por deficiencias de las proteínas C y S. Entre el 14% y 20% de los pacientes con SAF pueden presentar un primer evento vascular cuando consumen anticonceptivos orales y cigarro.

El riesgo para desarrollar trombosis en el periodo transoperatorio no solo se presenta en pacientes con SAF sino también en pacientes con estados de hipercoagulabilidad hereditarios. Los pacientes con SAF son considerados como de alto riesgo para desarrollar trombosis durante el periodo post operatorio.

La trombosis durante el periodo trans operatorio ocurre por: suspensión de warfarina; exacerbación catastrófica del SAF; incremento de la hipercoagulabilidad a pesar de llevar una terapia óptima con warfarina y heparina, por lo que se ha determinado que los procedimientos quirúrgicos son un factor desencadenante para desarrollar eventos trombóticos en pacientes aFL positivos asintomáticos.²⁸

Las enfermedades malignas pueden causar un aumento en la producción de aFL: las infecciones pueden desencadenar eventos trombóticos especialmente en pacientes con SAF catastrófico. La hipertensión maligna, hiperlipidemia y niveles elevados de homocisteína incrementan el riesgo de trombosis en pacientes con aFL positivos. Verro reportó que títulos elevados de aCL IgG estaban asociados en pacientes fumadores y con hiperlipidemia. Levine estudió las enfermedades neurológicas y cerebrovasculares asociadas con aFL en 48 casos de pacientes con SAF y demostró que los eventos trombóticos recurrentes se presentaban con más frecuencia en pacientes que regularmente consumían cigarro y que presentaban hiperlipidemia.

Hansen demostró que pacientes con hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia y fumadores presentaban tendencia a desarrollar estados trombóticos arteriales en pacientes con SAF, pero estos factores no eran determinantes para desarrollar trombosis venosas.²⁸

ETIOPATOGENIA DEL SAF

Diversas hipótesis han tratado de explicar los mecanismos moleculares y celulares por los que los aFL producen trombosis.⁶

La primera implica la activación de las células endoteliales. La mayoría de las hipótesis convergen hacia una alteración de las propiedades antitrombogénicas del endotelio vascular. La unión de los aFL induce la activación de las células endoteliales, lo que aumenta la regulación de la expresión de las moléculas de adhesión, secreción de citocinas y metabolismo de prostaciclina. Los aFL reconocen la β_2 GP1 unida a las células endoteliales.^{6,7}

La segunda teoría se enfoca hacia un daño oxidativo del endotelio vascular. La lipoproteína de baja densidad LDL es tomada por los macrófagos y produce un daño en las células endoteliales. Los anticuerpos para las LDL oxidadas aparecen en asociación con aCL y algunos de estos anticuerpos reaccionan con LDL oxidadas. Además, los aCL sólo se unen a cardiolipinas oxidadas, lo que sugiere que los aCL sólo reconocen fosfolípidos oxidados.^{6,7}

La tercera teoría se basa en la acción de los aFL sobre fosfolípidos involucrados en la regulación de la coagulación unidos a proteínas. Propone que los aFL interfieren con la modulación de la función del complejo fosfolípido-proteína relacionados con la regulación de la coagulación. Además alteran la función de la β_2 GP1 que actúa como anticoagulante natural.^{6,7}

Aún no está claro porque los fosfolípidos celulares y los fosfolípidos unidos a proteínas son el blanco de los anticuerpos. Puede ser necesario un daño a la membrana celular para que los aFL se unan a las células. Así, algunos aFL reaccionan con plaquetas activadas y células en apoptosis que exponen fosfolípidos aniónicos en su superficie al haber sufrido una pérdida de la función normal de los fosfolípidos de la membrana.⁷

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DEL SAF

Las características histopatológicas del SAF reflejan una combinación de procesos fisiopatológicos como: microangiopatía trombótica, isquemia secundaria a embolias o trombosis, embolización periférica de venas y arterias. La microangiopatía trombótica es una secuencia de eventos microvasculares que no son específicos del SAF, y se han visto relacionadas a otras entidades patológicas como el síndrome urémico-hemolítico, Púrpura trombocitopénica, hipertensión maligna, escleroderma y varios tipos de microangiopatías trombóticas inducidas por drogas (ciclosporinas, agentes quimioterapéuticos como la mitomicina C).⁷

La microangiopatía trombótica presenta cambios agudos como la congestión capilar y trombos intracapilares. Los cambios crónicos incluyen la hipoperfusión que conlleva a atrofia y fibrosis. Durante la fase aguda los trombos ocluyen la luz del vaso sanguíneo. La vasculitis se observa principalmente en el SAF primario. En el SAF secundario la vasculitis se atribuye a LES y no al SAF.⁷

FISIOPATOLOGÍA DEL SAF

Tres componentes contribuyen al SAF: aFL (títulos altos), β_2 - GP1 y la activación del endotelio o plaquetas. ¹

Plaquetas y SAF: 40% de los pacientes con aFL presentan además anticuerpos contra las glicoproteínas de la membrana GPIIb-IIIa y GPIb-IX, proporción similar a la encontrada en los pacientes con PTI.

La reacción entre plaquetas y complicaciones trombóticas no está claramente definida ya que, los aFL se unen a fosfolípidos cargados negativamente, los cuales se encuentran en la cara interna de las membranas citoplasmáticas, poniéndose de manifiesto cuando las plaquetas son activadas por diferentes agonistas acompañándose de formación de microvesículas, por lo tanto las plaquetas de los pacientes con SAF deberían circular de manera activada para permitir la unión de los aFL.

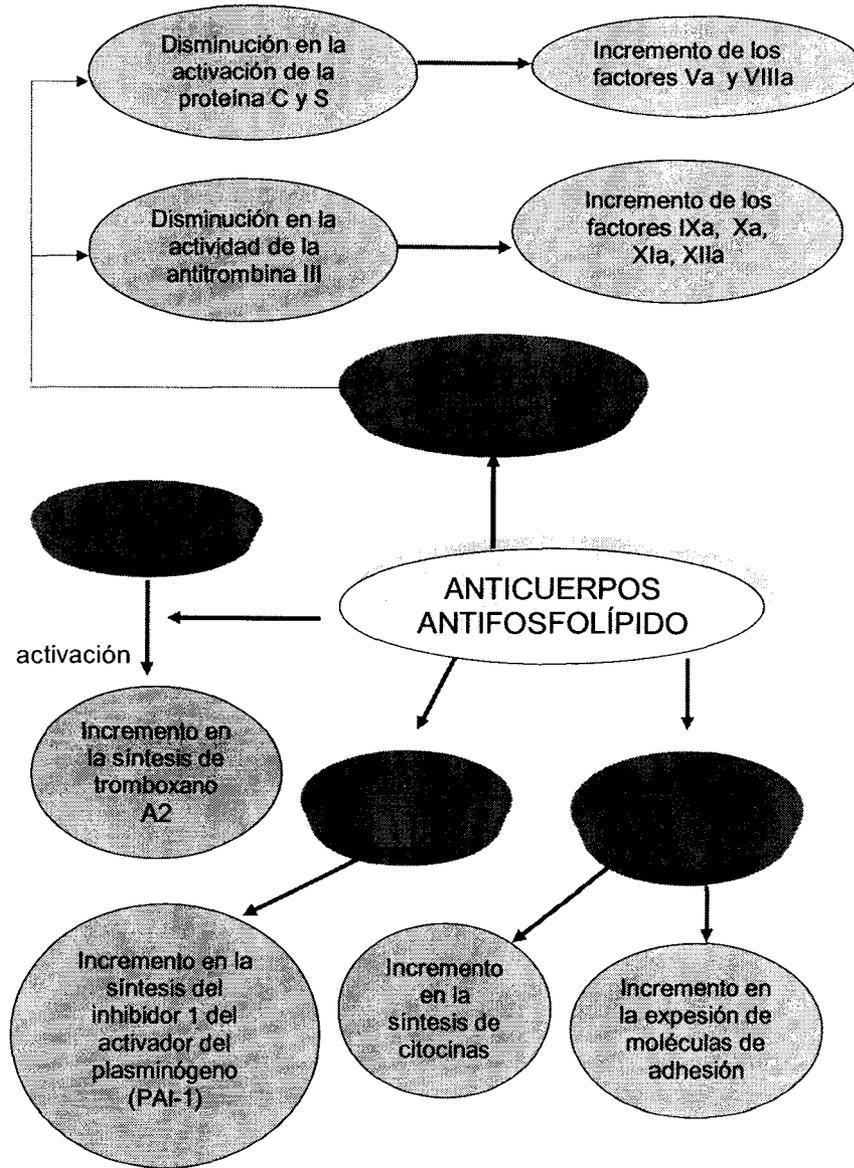
Célula endotelial: Experimentos in vitro han demostrado que los aFL disminuyen la liberación de Pgl₂ (un desequilibrio en la relación TxA₂/Pgl₂ podría facilitar la trombosis en pacientes afectados). Por parte del endotelio; probablemente responsable de las complicaciones trombóticas, incremento en la actividad del factor tisular, disminución en la actividad de la proteína C y/o actividad de la proteína S y/o actividad de la antitrombina III, incremento en el factor activador plaquetario, incremento en la expresión de moléculas de adhesión.

Proteína C y proteína S: Recientemente se ha comprobado que el anticoagulante lúpico compromete la actividad catalítica de la proteína C activada, probablemente evitando la formación del complejo esencial para la

proteólisis del factor Va, cuyos niveles elevados en sangre aumentan los estados de hipercoagulabilidad.^{1,17}

Un ensayo para detectar el papel que los aFL desempeñan en la patología del SAF es la demostración de que los fosfolípidos dependientes de proteínas prolongan el tiempo de coagulación. La prolongación del tiempo de coagulación es una indicación de un desorden hematológico y no un riesgo para desarrollar trombosis. En ensayos realizados *in vivo* se observa un estado de hipercoagulación e *in vitro* un estado de hipocoagulación. Los mecanismos por los cuales se sugiere el papel que desempeñan los aFL con el complejo proteína-proteína o proteína fosfolípido es esencial para la regulación de la hemostasia.²¹

Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípido³⁰

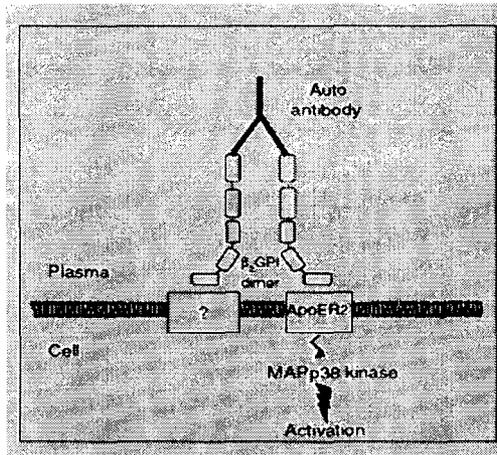


Solo después de la dimerización por los anticuerpos, la β_2 -GP1 es capaz de unirse a plaquetas, células endoteliales y monocitos. La interacción de la unión del complejo β_2 -GP1 anticuerpo resulta en la activación de las células endoteliales y monocitos que produce la expresión del factor tisular (activador de la coagulación) y en las plaquetas produce la agregación. Este complejo es capaz de inducir estados protrombóticos *in vitro*.

Las interacciones electrostáticas entre los dominios de β_2 -GP1, los aminoácidos con carga positiva y los carbohidratos cargados negativamente ayudan a conservar la estructura de la β_2 -GP1. Al unirse a la superficie celular, el complejo anticuerpo- β_2 -GP1, interrumpe las interacciones electrostáticas de la proteína, y se produce una exposición del epítopo antigénico.²¹

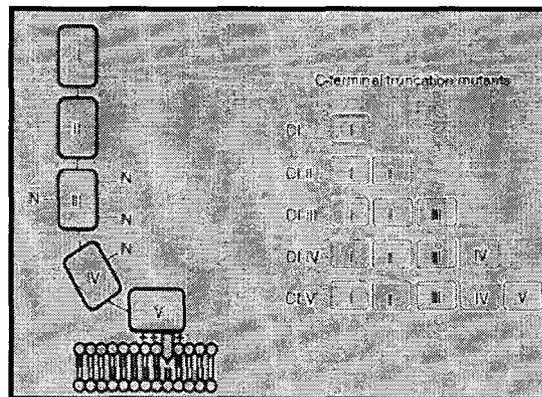
La unión de la β_2 -GP1 a la superficie celular no es capaz de producir la activación celular, entonces es necesario que existan receptores que trasladen la señal al núcleo de la célula. Estos receptores en las células endoteliales son los receptores toll-like, en monocitos y células endoteliales el receptor anexina A₂ y en las plaquetas apoER₂. Para que se lleve a cabo la activación de las células endoteliales se necesita de dos receptores: la anexina A₂ lleva a cabo la unión de β_2 -GP1 a las superficies fosfolipídicas y el segundo receptor toll-like realiza los procesos de transducción de señales.²¹

Después de unirse a la superficie celular, probablemente vía heparan sulfato, la β_2 -GP1 interactúa con el receptor apoER₂ (receptor para el complejo anticuerpo- β_2 -GP1, es un miembro de la familia de receptores LDL, y presenta un potencial en los procesos de señalización).²¹



Modelo que describe como el anticuerpo anti-β₂-GP1 sensibiliza la plaqueta. Los anticuerpos inducen un cambio en la configuración de β₂-GP1, probablemente vía heparan sulfato. La interacción con apoER₂ produce la activación celular.²¹

Experimentos han demostrado que la delección en el dominio V de la β₂-GP1 presenta los sitios de unión para componentes de los receptores LDLR (apoER₂).



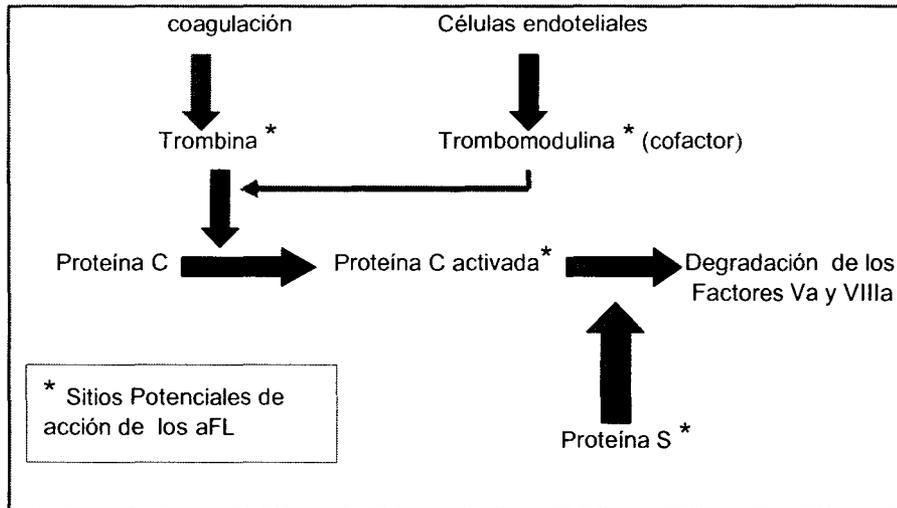
Esquema que muestra los dominios de la β₂-GP1. El dominio V se une a los fosfolípidos aniónicos, mientras que el dominio I contiene los epítopos antigénicos para los anticuerpos anti-β₂-GP1.²¹

La interacción de la β₂-GP1 con apoER₂ resulta en la fosforilación de apoER₂ por la enzima MAPp38 cinasa y la formación de tromboxano A₂ (potente agregante plaquetario y vasoconstrictor).

Forasteiro, Martinuzzo y Jankowski, reportaron que pacientes con SAF presentaban niveles elevados de metabolitos del tromboxano TA_2 , lo que indicaba que las plaquetas activadas estaban presentes en la circulación de estos pacientes.

También se ha planteado la inhibición del sistema anticoagulante de la proteína C como posible causa de la trombosis en pacientes con aFL. Esta inhibición puede tener lugar fundamentalmente a nivel de la activación de la proteína C o de la proteína C activada sobre sus sustratos, ya que se ha observado que los aFL aislados de algunos pacientes pueden inhibir a la proteína C activada, y que estos anticuerpos probablemente alteren el enlace tanto de la proteína C activada como de la proteína S a los fosfolípidos de las células endoteliales. Comp y colaboradores describieron un efecto inhibitorio de la fracción inmunoglobulínica del plasma de un paciente con AL que fue atribuido a un anticuerpo antitrombomodulina. Por otra parte se demostró que un AL tipo IgM era capaz de neutralizar al efecto de los fosfolípidos en la actividad de la trombomodulina. Otros autores, sin embargo no encontraron ningún efecto inhibitorio del suero o de la fracción IgG de pacientes con LES con o sin aFL sobre la activación de la proteína C mediada por las células endoteliales, incluso tras la adición de β_2 -GP1.^{1,10, 17, 38}

Activación y actividad de la proteína C³



En un estudio que incluyó a 30 pacientes con aFL y trombosis, se demostró que las IgG inhibitorias estaban dirigidas a una combinación de fosfolípidos y proteína C activada con o sin proteína S; esos resultados sustentan la hipótesis actual de la existencia de varias subpoblaciones dentro de los aFL dirigidos contra una combinación de fosfolípidos y diferentes proteínas plasmáticas, y se plantea que la identidad de la proteína involucrada pudiera determinar el mecanismo patogénico que causa trombosis.¹⁰

Otro de los mecanismos por los cuales se puede producir trombosis en el SAF es por deficiencias en el sistema fibrinolítico. Este se desarrolla cuando existe la formación continua de fibrina en la luz de los vasos sanguíneos y cuando existe una síntesis continua del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).³¹

Cano y colaboradores utilizando una prueba de oclusión venosa, obtuvieron una respuesta fibrinolítica reducida o ausente en 24 de 28 pacientes con LES, de ellos 12 con AL, 5 habían padecido episodios trombóticos. También

se han encontrado valores altos de PAI-1 en jóvenes con LES e historia de trombosis o abortos recurrentes asociados frecuentemente con AL, y en pacientes con enfermedades del colágeno y AL.¹⁰

En el LES, la artritis reumatoide y otras enfermedades del colágeno puede haber una alteración del sistema fibrinolítico expresada por reducción en la liberación del t-PA o aumento en los niveles de PAI-1 sin correlación con la presencia de aFL o de trombosis.¹⁰

Para determinar el mecanismo protrombótico asociado a los aFL, se llevó a cabo un estudio en donde se determinó que los aFL anti-células endoteliales conducían una deficiencia en la actividad fibrinolítica, lo que contribuía a desarrollar estados trombóticos. Además también se determinó que el desplazamiento de la anexina V de las células endoteliales producía un aumento en la formación de fibrina.³¹

Los efectos en la formación de fibrina y la lisis fue examinada en un cultivo de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC). Se colocó PAI-1 en sobrenadante. Los aFL produjeron una prolongación del tiempo de lisis del coágulo de fibrina, que condujo a una deficiencia de la actividad fibrinolítica endotelial. Se determinó que la secreción de PAI-1 estaba fuertemente correlacionada con el tiempo de lisis del coágulo en las HUVEC incubadas con aFL anti células endoteliales.

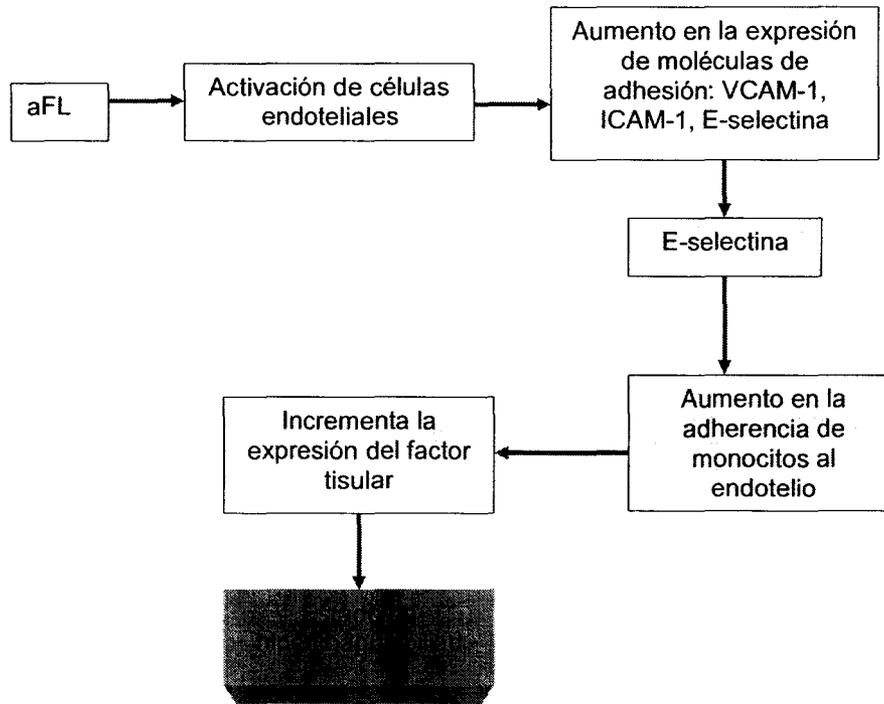
Bordon (1998) determinó que los anticuerpos anti-células endoteliales producen la lisis de las células endoteliales.³¹

Hill (1998) menciona que los aFL pueden unirse a componentes de la membrana de células endoteliales y producir su activación. Pierangeli &

Harris (1993) documentaron que la activación de las células endoteliales induce la expresión de las moléculas de adhesión.³⁴

Las principales moléculas de adhesión son: moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1); moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM-1); E-selectina (E-sel). Un aumento en la expresión de estas moléculas produce un incremento en la adherencia monocítica al endotelio con un aumento en la síntesis de factor tisular produciendo un estado de hipercoagulabilidad. En dos estudios recientes se encontraron niveles altos de VCAM-1 e ICAM-1 en el plasma de pacientes con SAF y trombosis recurrente. E-selectina presenta un dominio lectin terminal que se une a carbohidratos ligados expresados en los leucocitos en la primera fase de migración. Los neutrófilos aparecen en las etapas tempranas de la inflamación aguda y esta fase está controlada por las citocinas de E-selectina en la superficie del endotelio.³²

Esquema que muestra como los aFL producen estados de hipercoagulabilidad por aumento en la expresión de moléculas de adhesión.⁵⁸



Estudios recientes sostienen que una activación incontrolada de la cascada del complemento produce muertes fetales en ratones tratados con aFL. Los aFL producen la activación del complemento que induce estados de trombosis, activación de células endoteliales y pérdidas fetales (principalmente los componentes C3 y C5); la deficiencia de estos componentes produce estados de trombofilia en pacientes con aFL. La activación de las células endoteliales produce estados procoagulantes al actuar contra elementos de la cascada de la coagulación.^{32,33}

Cuando se lleva a cabo la activación de la cascada del complemento, los aFL pueden amplificar estos efectos por la generación de potentes mediadores en la activación de células endoteliales y plaquetas, incluyendo C3a, C5a y C5b. La activación de estos productos produce trombosis, inflamación e hipoxia. Cuando las células inflamatorias son activadas por los productos proteolíticos de C3 y C5, responden con una producción de activadores procoagulantes, iniciando con la activación de la cascada de la coagulación. La interacción del componente C5 con el receptor C5aR es necesaria para que se produzca la trombosis de la vasculatura placentaria.³³

Los anti- β_2 -GP1 estimulan a los monocitos para generar una potente actividad del factor tisular. En pacientes con SAF se presenta una regulación aumentada de la expresión del factor tisular monocítico que se ha asociado a estados trombóticos. Sin embargo, la relación entre aFL y el factor tisular monocítico no ha sido totalmente esclarecida. En años recientes se ha demostrado que los pacientes con LES positivos a aFL presentan un aumento en orina de 8-epi-PGF2 alfa (marcador en la peroxidación de lípidos) que se encuentra asociado con títulos elevados de aCL. Además un aumento en el estrés oxidativo se relaciona de manera directa con la generación de trombina. En estudios de intervención, se determinó que los antioxidantes reducen la formación de trombina *in vivo*. Esto sugiere que el estrés oxidativo puede estar asociado a títulos altos de aFL y la activación de la cascada de la coagulación.³⁴

Los anticuerpos anti- β_2 - GP1 producen un incremento en la producción de radicales libres. Aquellos pacientes que reciben tratamiento antioxidante (vitamina E) presentan una reducción en la expresión del factor tisular monocítico en pacientes con cirrosis hepática. Esto sugiere que el estrés oxidativo representa un mecanismo por el cual se produce la activación del

sistema de coagulación en otras entidades patológicas en las que se presenta inflamación crónica.³⁴

FORMAS CLÍNICAS DEL SAF

Existen cuatro formas clínicas del SAF:

- 1.- Primario (SAFP): Cuando no se asocia a otro proceso inmune. ⁶
- 2.- Secundario (SAFS): Cuando se asocia a otras condiciones clínicas como enfermedades crónicas inflamatorias especialmente el LES y otras enfermedades de naturaleza autoinmune. ^{1,6}
- 3.- SAF asociado a enfermedad semejante a LES: abarca a aquellos pacientes con cuadro sugerente de LES, pero no reúnen cuatro de los criterios establecidos por la American College of Rheumatology para ser considerado como tal. ⁶
- 4.- SAF Catastrófico: Una minoría de pacientes con SAF presentan un síndrome agudo y devastador caracterizado por múltiples oclusiones vasculares simultáneas por todo el organismo, que conduce a la muerte en muchas ocasiones. ⁶

Condiciones clínicas asociadas con Anticuerpos Antifosfolípido. ¹²

Síndrome Antifosfolípido Primario

Manifestaciones tales como:

- Tromboembolismo venoso y arterial
- Endocarditis (no bacteriana) con embolismo
- Fracasos recurrentes en el embarazo

Síndrome Antifosfolípido Secundario asociado a desórdenes de tejido conectivo y enfermedades reumáticas.

Donde la trombosis y/o abortos recurrentes, ocurren en asociación con aFL.

- Lupus Eritematoso Sistémico
- Artritis reumatoide
- Esclerosis
- Síndrome de Behcet
- Síndrome de Sjögren
- Artropatía Psoriásica
- Otros

Otras asociaciones.

- En infecciones virales: VIH, varicela, hepatitis C.
- Infecciones bacterianas: sífilis
- Infecciones parasitarias: malaria
- Trombocitopenia autoinmune
- Anemia hemolítica autoinmune
- Livedo reticularis
- Síndrome de Guillain-Barré
- Uso de drogas por vía intravenosa

En enfermedades linfoproliferativas

- Linfoma
- Paraproteinemias

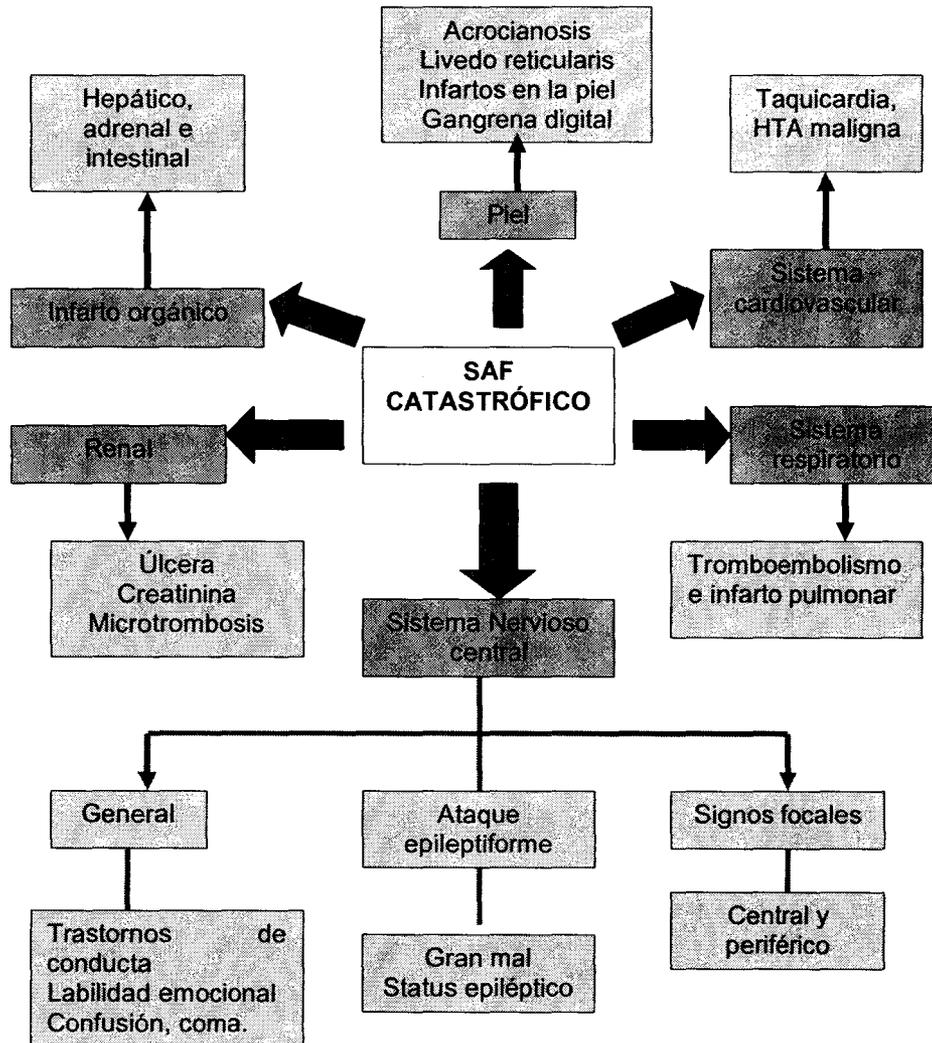
Por exposición a drogas

- Fenotiazidas
- Fenitoina
- Quinidina
- Procainamida
- Hidrolazina

El SAF catastrófico se define por la afectación de, por lo menos, tres diferentes órganos sistémicos en un periodo de días o semanas con una histopatología de múltiples oclusiones de grandes y pequeños vasos. El riñón es el órgano más afectado, seguido de los pulmones, el sistema nervioso central, el corazón y la piel. En el 25% de los pacientes con este síndrome ocurre coagulación intravascular diseminada. Las manifestaciones microvasculares incluyen microangiopatía trombótica renal, distrés respiratorio del adulto, microinfartos cerebrales y microtrombosis miocárdicas. La mayoría de los pacientes con afectación renal (78% de los pacientes) tienen hipertensión, frecuentemente maligna, y requiere diálisis en un 25% de los casos y generalmente es por fallo multiorgánico, seguido de los pulmones (66%), sistema nervioso central (56%), corazón y piel (50%).²⁷

El SAF catastrófico se puede desencadenar por infecciones, suspensión de la terapia anticoagulante y uso de fármacos como anticonceptivos orales.^{6,28}

SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA DEL SAF CATASTRÓFICO ¹



DESÓRDENES HEMATOLÓGICOS ASOCIADOS AL SAF

Trombosis

El cuadro clínico va de lo subagudo a lo severo, y las manifestaciones están determinadas principalmente por las complicaciones trombóticas que afectan tanto al lecho venoso como al arterial, sin importar el calibre del vaso y sin respetar ningún órgano. ¹

Las manifestaciones clínicas del SAF son las mismas, sin importar que el síndrome sea primario o secundario, como sus correlaciones patológicas de las secuelas de la enfermedad vaso-oclusiva recurrente, ya sea arterial o venosa. ¹

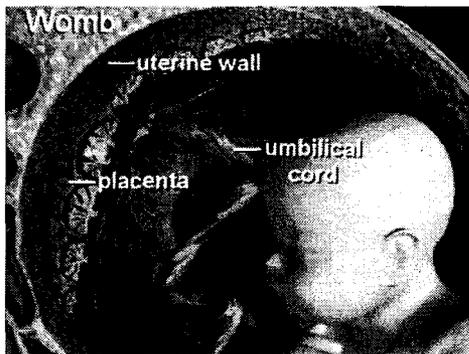
La trombosis venosa (especialmente de piernas) es la manifestación más común del SAF; ocurre del 29 al 55% de pacientes que lo presentan. La mitad de estos pacientes presentan embolia pulmonar.

Las trombosis arteriales son más comunes que las venosas y frecuentemente se manifiestan con isquemia o infartos y ataques de isquemia transitoria. ⁷

Los principales órganos y sistemas afectados por la trombosis en el SAF se encuentran los siguientes:

Reproductivo

Las mujeres con aFL presentan un alto porcentaje de pérdidas fetales, embarazos prematuros asociados a la hipertensión e insuficiencia uteroplacentaria. Ocurren a partir de la décima semana de gestación, aunque estudios más recientes han extendido los efectos de los aFL a mujeres con pérdidas recurrentes preembrionarias y embrionarias. Los aFL se presentan hasta en un 10-20% de las pacientes con SAF.^{6,7}



Los mecanismos patogénicos de las pérdidas fetales recurrentes son:

- Trombosis progresiva de la microcirculación de la placenta que podría llevar a insuficiencia placentaria, aunque no se han hallado áreas de infartos en todas las placentas. Los aFL pueden también dañar la invasión trofoblástica y la producción hormonal, lo que da lugar a pérdidas preembrionarias, embrionarias y fetales.

- Los anticuerpos anti- β_2 -GP1 producen trombosis en pacientes con SAF y participan al inhibir la proliferación del trofoblasto. La expresión de β_2 -GP1 por el sincitotrofoblasto y tejido conectivo de las vellosidades placentarias se ha observado desde la séptima semana de gestación y se reduce su expresión en mujeres con SAF ^(29, 36)
- Es posible que los anticuerpos anti- β_2 -GP1 estén implicados en la predisposición para la trombosis útero-placentaria y posiblemente anormalidades placentarias. ^{6, 14, 29}

Sistema nervioso

La trombosis en estos pacientes lleva a una isquemia cerebral, los vasos más afectados son los venosos, pero cuando se afecta el lecho arterial puede aparecer enfermedad cerebrovascular multifocal.

Síndromes neurológicos asociados al SAF ¹

Isquemia cerebrovascular

- Apoplejía
- Ataques isquémicos transitorios
- Trombosis de seno.

Isquemia Ocular

Demencia

- Encefalopatía isquémica aguda
- Con Síndrome de Sneddon
- Sin Síndrome de Sneddon

Eventos de migraña atípica

Corea

Mielopatía transversa

Síndrome de Guillain-Barré

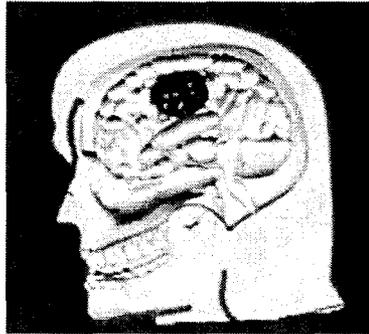
Amnesia transitoria global

Desórdenes psiquiátricos

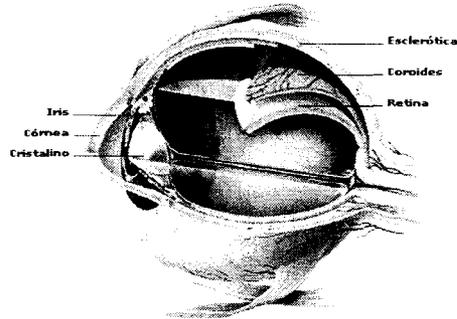
Hipotensión ortostática

Depresión

Isquemia cerebral: es la manifestación trombótica arterial más común asociada a aFL. Se ha observado en pacientes de cualquier edad, afectando más a mujeres que a hombres. ^{1,6}



Isquemia ocular: las manifestaciones isquémicas oftalmológicas comúnmente asociadas a aFL incluyen neuropatía óptica isquémica anterior, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria ciliarretinal, oclusiones venosas y arteriales combinadas. ¹



Demencia: se han asociado a aFL ataques recurrentes en pacientes con Livedo reticularis (Síndrome de Sneddon), este síndrome se acompaña frecuentemente de demencia, probablemente como consecuencia de los múltiples infartos. ^{1,6,7}

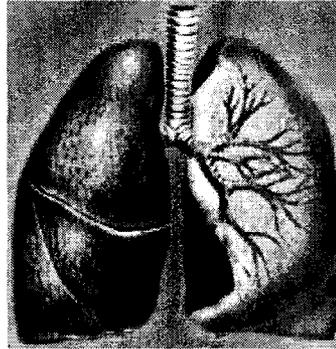
Migraña: el SAF se ha asociado a migraña relacionado con eventos neurológicos transitorios eventuales. En pacientes con LES la prevalencia de migraña y aFL se encuentran incrementados. ^{1,6}

Mielopatía transversa: es una de las complicaciones más siniestras del síndrome. Esta patología ocurre en el 1% de los pacientes con LES. En esta patología se propuso al mecanismo isquémico como causante del daño espinal y también, como en el caso de la corea, epilepsia y otras alteraciones de los movimientos, se propuso como causa, a la acción directa de los aFL sobre el sistema nervioso. ^{1,37}

Pulmonares

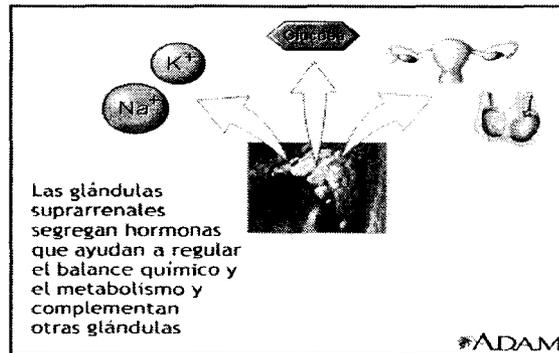
Las complicaciones reportadas son tromboembolismo e infarto pulmonar. La asociación entre SAF y distress respiratorio del adulto (SDRA) es reciente y la mayor parte de los casos, se presenta formando parte del SAF catastrófico. Hasta abril de 1998 se reportaron seis casos y solo en uno de

ellos, se asoció simultáneamente con insuficiencia suprarrenal. El mecanismo es por un incremento agudo de la presión hidrostática post-oclusión, provocando el pasaje de líquido desde el espacio intravascular al parénquima o bien que este pasaje hacia el alvéolo sería secundario al daño pulmonar provocado por microembolias múltiples.^{12, 34}



Endocrinología

Los pacientes con SAF, pueden desarrollar enfermedad de Addison. El hipoadrenalismo, se ha relacionado como la manifestación inicial en pacientes con SAF primario; cuya patogénesis parece ser la trombosis de los vasos que nutren a la glándula suprarrenal que produce isquemia y necrosis de la misma.

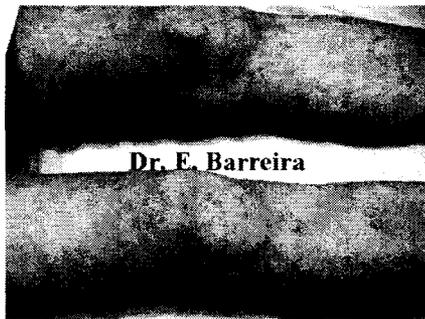


Las coagulopatías están comúnmente asociadas con enfermedad tiroidea. El hipertiroidismo representa un factor de riesgo para desarrollar tromboembolias que se asocian con un alto índice de mortalidad. Los aFL son detectados frecuentemente en pacientes con enfermedad de Graves que puede facilitar el desarrollo de tromboembolismo. ^{1,6}

Dermatología

La trombosis venosa profunda es la manifestación oclusiva más común observada en pacientes con aFL. Otras manifestaciones cutáneas son nódulos en la piel, púrpura necrotizante, livedo reticularis, enfermedad de Degos (papulosis maligna atrófica), tromboflebitis. La livedo reticularis es el resultado de una reducción del flujo sanguíneo de forma irregular, focal y persistente, causado por la oclusión arterial. ^{1,6,7,37}

Paciente con livedo reticularis



Enfermedad de Degos ⁵⁹

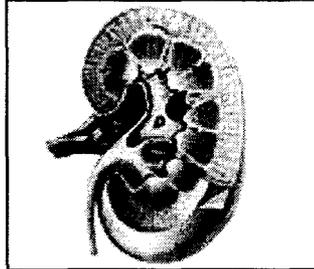


Nefrología

Puede ocurrir trombosis renal arterial o venosa, y ocasionalmente es bilateral. La oclusión arterial se manifiesta como hipertensión arterial maligna acompañada de falla renal sin que exista evidencia de nefritis lúpica. La

microangiopatía trombótica se ha reportado en pacientes con SAF; es frecuente en pacientes embarazadas. La frecuencia de trombosis glomerular se incrementa en pacientes con LES y con AL.

60



La enfermedad renal parece ser consecuencia de trombosis y estenosis de las arterias renales y depósitos de fibrina en los glomérulos. La clínica varía desde proteinuria inferior a 2 g/día, con función renal normal; fallo subagudo con proteinuria y alteración del sedimento.^{1,6}

Enfermedades reumatológicas

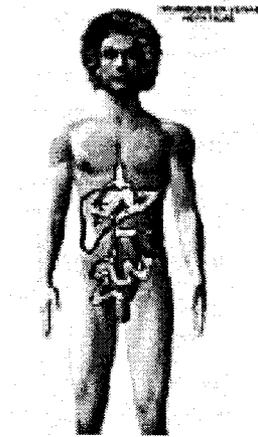
Se ha visto aFL en el 20% de las polimialgias reumáticas y arteritis de células gigantes, aunque su presencia en estos pacientes no se asocia con un incremento del riesgo de trombosis.⁶

Polimialgia reumática



Gastroenterología

Isquemia del estómago y trombosis sin circulación hepática ocurren presentando hematemesis asociada con trombosis de la vena hepática. El síndrome de Budd-Chiari está fuertemente relacionado con la presencia de aFL, siendo esto la segunda causa más común de la enfermedad hepática. También puede ocurrir oclusión trombótica e isquemia de los vasos mesentéricos dejando amplias áreas de necrosis y ser la primera manifestación de SAF primario. ^(1,7)



**Síndrome de Budd-Chiari
(trombosis de la vena hepática) ⁶¹**

EVENTOS TROMBÓTICOS POR REGIÓN ³⁷

<p align="center">Trombosis Venosa TVP 46% , TEP 27%</p>	<p align="center">Trombosis Arterial 44 % Miembros superiores arterias: braquial, cubital, radial y digital.</p>
<p align="center">Tórax 9,5% Trombosis de la vena subclavia, yugular y cava superior</p>	<p align="center">Aorta Torácica 2,9%</p>
<p align="center">Abdomen y Pelvis 17,5% Trombosis hepática y portal. Trombosis renal y esplénica. Trombosis mesentérica superior. Trombosis vena cava inferior. Trombosis ilíaca y ovárica</p>	<p align="center">Abdomen y Pelvis 32,5% Ilíaca mesentérica superior, renal, esplénica.</p>
<p align="center">Miembros Inferiores 20,6% Femoral y poplítea.</p>	

La trombosis en pacientes con niveles elevados de aFL se asocia a un riesgo creciente para las complicaciones tromboembólicas venosas en pacientes con SLE.^{15,35}

Se realizaron varios estudios retrospectivos sobre la distribución de las trombosis sistémicas en pacientes con aCL y AL positivo. Los hallazgos neuroradiológicos (TAC-RNM), fueron anormales en el 54% de los pacientes, incluyendo extensas áreas de infartos cerebrales en territorios arteriales (22%) y casos de trombosis del seno sagital superior. La distribución de las lesiones fuera del SNC, demostró una alta incidencia de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y trombosis en regiones relativamente poco frecuentes comparadas con la población general. Las oclusiones venosas pueden hacerse evidentes, después de procedimientos intravenosos (colocación de catéteres centrales o marcapasos).³⁶

En tres estudios retrospectivos se determinó que la trombosis recurrente se presentó en el 52%, 89% y 51.8% en pacientes con SAF en un periodo de seguimiento de 5, 6 y 6.4 años respectivamente. Schuman y colaboradores determinaron que el primer acontecimiento de tromboembolismo venoso y el riesgo para desarrollar trombosis recurrente era del 29% en pacientes con aCL y AL a los 6 meses de suspendida la terapia anticoagulante.²⁹

Trombocitopenia

La prevalencia de la trombocitopenia es del 20 al 50% en pacientes con aFL para las formas moderadas ($50.000 - 100.000/ \text{mm}^3$) y de 5 a 10% para las formas severas (menos de $50.000/\text{mm}^3$), siendo esta última menos frecuente. En general no se presentan con hemorragias e inclusive hay autores que opinan que si un paciente con aFL se manifiesta con púrpuras hemorrágicas, se debe sospechar una deficiencia de algún factor de la coagulación, PTI, sobredosis de anticoagulantes, uremia, leucemia. En algunos pacientes la trombocitopenia es la única manifestación del SAF, por lo que pueden ser diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática mientras no desarrollen trombosis o pérdidas fetales. La trombocitopenia es más frecuente en pacientes con SAF y LES que en pacientes que solo presentan SAF. Algunos pacientes con aFL y trombocitopenia también desarrollan anemia hemolítica con prueba de Coombs directo positivo (síndrome de Evans).^{4, 6, 12, 37}

Petequias por trombocitopenia⁶²



Petequias en mucosa labial⁶³



Los datos referentes a asociaciones clínicas de la trombocitopenia en pacientes con SAF siguen siendo escasos. Se evaluaron a 307 pacientes con SAF, en donde se encontró que 90 pacientes presentaban trombocitopenia. Los índices de trombocitopenia fueron similares en varones (29.2%) y (29.3%) en mujeres. Las asociaciones encontradas fueron significativas entre la trombocitopenia, afectación de las válvulas y disfunción cardiaca, epilepsia, corea, artritis, livedo reticularis y ulcera en la piel. En contraste, los índices de episodios trombóticos así como las complicaciones obstétricas eran similares en pacientes con y sin trombocitopenia. Estos datos sugieren que la trombocitopenia puede ser un factor de riesgo para las complicaciones cardiacas, neurológicas, articulares y cutáneas en el SAF.³⁹

Investigaciones recientes han mostrado que la prevalencia de trombocitopenia en pacientes con SAF primario es similar a la de los pacientes con SAF asociado a LES. La patogenia de la trombocitopenia se atribuye a diferentes mecanismos: activación del complemento, mecanismo mediado por anticuerpos antiplaqueta y la consiguiente identificación y eliminación por el sistema inmune del huésped. Muchos de estos anticuerpos son dirigidos contra la superficie de glicoproteínas IIb-IIIa, Ib-IX, Ia-IIa y glicoproteína V.^{35,38}

En la trombocitopenia de tipo inmune (ITP) los autoanticuerpos reaccionan en contra de los antígenos específicos de las plaquetas lo que induce la destrucción de éstas, dando como resultado trombocitopenia y diátesis hemorrágica.³⁹

En un estudio realizado por Bidot en 40 pacientes aFL positivos que presentaban trombocitopenia, se determinó que los aFL en los estadios de remisión y exacerbación de la PTI producían un aumento en la destrucción

plaquetaria. La incidencia de aFL en la PTI es alta en la exacerbación donde predomina IgG, mientras que en la PTI estable predomina la IgM.⁴¹

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SAF

1.- Síndrome Antifosfolípido Primario:

Los International Concensus Statment sobre los criterios preliminares para la clasificación del Síndrome Antifosfolípido son:

Criterios Clínicos

1.-Trombosis vascular

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa, de pequeños vasos, en cualquier tejido, órgano. La trombosis tiene que ser confirmada por criterios objetivos válidos (estudios apropiados o por histopatología). Para la confirmación histopatológica tiene que presentarse sin evidencia significativa de inflamación en los vasos afectados.

2.- Complicaciones en el embarazo.

a) Una o más muertes inexplicadas de fetos morfológicamente normales durante o después de la 10ª semana de gestación con morfología fetal normal documentada por un ultrasonido o la examinación directa del feto o,

b) Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales durante o antes de la 34ª semana de gestación por: preclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria severa.

c) Uno o más abortos espontáneos continuos inexplicables antes de la 10ª semana de gestación.⁴²

Criterios de laboratorio

1.- Anticoagulante lúpico: presente en el sangre en más de dos ocasiones en menos de 12 semanas según los parámetros de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia .

2.- Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM presentes en niveles medios o elevados en sangre (i.e. > 40 GPL o MPL o >99%) en 2 o más ocasiones con un intervalo mayor de 12 semanas, por ELISA para aCL dependiente de β_2 GP1

3.- Anti β_2 -GP1 de IgG y/o IgM en el plasma (en> 99%) presentes en 2 o más ocasiones en menos de 12 semanas determinada por ELISA, según los procedimientos recomendados.

Existen otros criterios clínicos y de laboratorio que no se incluyen en la clasificación y son:

- Clínicos: enfermedad valvular cardiaca, livedo reticularis; trombocitopenia; nefropatía, manifestaciones neurológicas; IgA a aCL; IgA anti- β GPI; anticuerpos antifosfatidilserina (aPS); anticuerpos antifosfatidiletanolamina (aPE); anticuerpos contra protrombina (aPT-a).

El diagnóstico definitivo de SAF requiere la presencia de por lo menos uno de los criterios clínicos y uno de laboratorio.⁴²

Existen otros criterios diagnósticos propuestos por Alarcón Segovia (en México) para el diagnóstico del SAF:

Criterios diagnósticos del SAF (Alarcón Segovia) ¹

Criterios Mayores	Pérdidas fetales recurrentes, trombosis venosas o arteriales, úlceras de miembro inferior, livedo reticularis, anemia hemolítica, trombocitopenia, y altos niveles de Anticoagulante lúpico positivo.
Criterios menores	Migraña, Corea
Diagnóstico definitivo	2 o más síntomas con alto título de anticuerpos antifosfolípidos.
Diagnóstico probable	Una manifestación clínica y altos niveles de anticuerpos antifosfolípidos.
Diagnóstico dudoso	Dos o más manifestaciones clínicas con bajos títulos de anticuerpos antifosfolípidos.
	Anticuerpos antifosfolípidos altos.
	Un síntoma clínico más títulos bajos de anticuerpos antifosfolípidos.

Criterios de clasificación de SAF primario por Asherson ¹

- Clínico
 - Trombosis venosa y arterial
 - Pérdida fetal recurrente
 - Trombocitopenia
- Laboratorio
 - IgG a aCL (niveles moderados/altos)
 - IgM a aCL (niveles moderados/altos)
 - Anticoagulante lúpico positivo
- Condiciones
 - Pacientes con el Síndrome deben tener un criterio clínico menor más un hallazgo de laboratorio durante su enfermedad.
 - Las pruebas para aFL en dos ocasiones en más de 3 meses.
 - Seguimiento >5 años, está recomendado fuera de norma el desarrollo subsecuente de LES o alguna otra enfermedad autoinmune.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de laboratorio de los aFL puede plantearse de dos maneras:

- 1) La primera es utilizar técnicas de coagulación para detectar la presencia de inhibidor lúpico (IL). Esta prueba es un análisis funcional en el que se cuantifica la capacidad de aFL de prolongar la coagulación a través de la inhibición de la conversión de la protrombina, o la activación del factor X. ⁷

- 2) Utilizar un método inmunológico ELISA que evidencia la presencia de aCL y otros fosfolípidos aniónicos.¹

El diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos que se unen a fosfolípidos o a complejos fosfolípido-proteína. La división en estos anticuerpos está basada en el método de detección.¹

Dentro de los que se detectan más comúnmente son los anticuerpos anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti β_2 - GP1.⁷

1.- Anticoagulante lúpico: la detección de AL se efectúa mediante técnicas coagulométricas funcionales que ponen de manifiesto la presencia de anticuerpos dirigidos contra la fracción fosfolipídica del complejo activador de la protrombina. Para asegurar la presencia de AL se deben cumplir las siguientes condiciones:

a) Prolongación de al menos un tiempo de coagulación dependiente de fosfolípidos. Existen diversas pruebas, para evaluar la vía intrínseca de la coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada -TTPA-, tiempo de tromboplastina parcial activada diluida, tiempo de coagulación con caolín), la vía extrínseca (tiempo de protrombina diluido), o la vía final común (tiempo del veneno de víbora de Russell diluido -TVVR-, tiempo de textarina y ecarina. La ausencia de una prolongación del TTPA (>10 segundos respecto al control), el test más empleado, no excluye la existencia de un AL si se utiliza un reactivo poco sensible a los aFL. En tales circunstancias se recurre a otra prueba de coagulación que evalúe una porción distinta de la cascada enzimática (por ejemplo TVVR).

b) Fallo para corregir el tiempo de coagulación prolongado, después de mezclar el plasma del paciente con plasma normal (relación 1:1). Con ello se excluyen deficiencias de factores de la coagulación, contenidos en el plasma normal.

c) Acortamiento o corrección del tiempo de coagulación prolongado tras la adición de un exceso de fosfolípidos sintéticos o procedentes de un lisado plaquetario (prueba confirmatoria).

d) Exclusión de otras coagulopatías si el test confirmatorio es negativo (inhibidores del factor VIII o del factor II). El AL prolonga los tiempos de coagulación *in vitro*, pero promueve la formación de coágulos *in vivo*.^{7,12,42}

2.- Anticuerpos anticardiolipina:

Inmunoensayos en fase sólida (usualmente ELISA) se realiza sobre placas cubiertas con cardiolipina, usualmente en la presencia de β_2 -GP1 de suero bovino. Los aCL de pacientes con SAF son β_2 -GP1 dependientes, los anticuerpos de pacientes con enfermedades infecciosas son β_2 -GP1 independientes. El diagnóstico se basa si la prueba es positiva, sobre todo al isotipo IgG a niveles medios o elevados. También se puede realizar la determinación del isotipo IgM, la cual puede resultar falso-positiva con mayor frecuencia que la IgG. En cuanto a los valores de referencia de Harris y Pierangeli recomiendan utilizar medidas semicuantitativas, cuya definición se basa en la curva de calibración, donde bajo tiene un valor de 10-20 unidades GPL o MPL, medio es de 20-80 unidades y alto es de > 80 unidades GPL o MPL; el corte entre positivo y negativo es de 10 unidades GPL o MPL y representa un promedio de sujetos normales +3 desviaciones estándar.^{6,8}

La prueba actual de aCL es sensible y positiva en más de 80 al 90% de pacientes con SAF. ^{6, 7, 8, 12, 41}

3.-Anticuerpos anti- β_2 -GP1:

Inmunoensayos en fase sólida (ELISA) se realiza sobre placas cubiertas con β_2 -GP1 humana (usualmente de poliestireno γ - irradiado).

- Pruebas de anticuerpos anti- β_2 -GP1 detectan anticuerpos contra β_2 -GP1 humana, más que β_2 -GP1 bovina (como en una prueba de anticuerpos anticardiolipina). ^{7, 12, 42, 43}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SAF

El SAF presenta la particularidad de producir tanto trombosis arterial, como venosas. Otras entidades en las que también aparecen los dos tipos de trombosis, se deben excluir: la homocistinuria, trombocitopenia inducida por heparina, enfermedades mieloproliferativas y la hiperviscosidad. Éstos pueden detectarse a través de pruebas de laboratorio específicas y la anomalía principal en el paciente con SAF es la presencia de anticuerpos aFL.

Es importante hacer notar que la activación normal del tiempo parcial de tromboplastina, no excluye la presencia de LES y aFL, y un paciente que presenta un primer evento trombótico debe ser monitoreado en busca de aFL. El diagnóstico suele ser insospechado o incierto en aquellos pacientes en los que el SAF resulta crónico e indolente que conduce a la isquemia y pérdida de la función orgánica.⁷

Los factores de riesgo secundarios que incrementan la tendencia a la trombosis deben de llevar un seguimiento. Tales factores suelen ser la estasis, heridas vasculares, uso de medicamentos como anticonceptivos orales. Eliminar o disminuir el efecto de estos factores es de suma importancia, ya que se puede reducir la presencia de aFL y aún en pacientes con SAF diagnosticado es necesario eliminarlos.³⁰

TRATAMIENTO DEL SAF

El tratamiento se divide en 4 áreas principalmente:

- a) Profilaxis
- b) Prevención de trombos en grandes vasos
- c) Tratamiento para la microangiopatía trombótica aguda
- d) Vigilancia en los embarazos asociados a anticuerpos antifosfolípido

Profilaxis en pacientes sin trombosis

Se recomienda aspirina (81 mg/día) en pacientes que presentan de forma persistente títulos altos de aCL del isotipo IgG y AL, especialmente si existen otros factores de riesgo trombóticos adicionales (hipertensión arterial, hiperlipidemia, tabaquismo, sedentarismo), o en presencia de anticuerpos anti- β_2 -GP1. Es importante reducir y evitar cualquier factor que predisponga a trombosis.⁷

Es necesaria la profilaxis de las trombosis venosas con heparina en pacientes con aFL sometidos a intervenciones quirúrgicas y se debe aconsejar a las mujeres que no tomen anticonceptivos orales, especialmente con un alto contenido de estrógenos.⁷

Tratamiento después de un episodio trombótico.

El nivel de protección contra trombosis venosas y arteriales se correlaciona directamente con el nivel de anticoagulación. Un tratamiento con warfarina de intensidad intermedia (INR 2,0-2,9) o alta (INR igual o superior a 3,0)

reduce significativamente la trombosis con respecto a un tratamiento de baja intensidad (INR igual o inferior a 1,9). La aspirina sola es ineficaz en la reducción del rango de recurrencias de trombosis.^{6, 45}

Un tratamiento discontinuo con warfarina parece asociarse con un incremento en el riesgo de trombosis e incluso de muerte, sobre todo en los 6 primeros meses tras interrumpir la terapia anticoagulante, por lo que se debe de mantener la profilaxis de forma indefinida. En una pequeña serie de 19 pacientes con SAF, el índice de recurrencia a los 8 años fue del 0% para los pacientes que recibieron anticoagulantes orales. Los pacientes que recibieron terapia de anticoagulantes orales y los suspendieron, el índice de recurrencia fue del 50% a los 2 años y del 78% a los 8 años.^{6,7}

En un grupo de 70 pacientes con SAF, el tratamiento con warfarina de intensidad intermedia y alta, redujeron significativamente el índice de trombosis recurrente, mientras que con el tratamiento con warfarina de baja intensidad no brindó una protección significativa.⁷

Los pacientes con SAF y trombosis mayor (trombosis arterial o trombosis venosa profunda/embolismo pulmonar) o episodios recurrentes de trombosis, deben de recibir de por vida anticoagulación para mantener un INR superior o igual a 3,0. Si a pesar de la terapia anticoagulante hay episodios recurrentes de trombosis se debe de subir la dosis de acenocumarol/warfarina para elevar el INR, o añadir aspirina al tratamiento.⁶

En estudios recientes se ha determinado que el uso de warfarina de intensidad intermedia es efectiva para prevenir la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con aFL. Los pacientes con SAF pueden ser tratados con dosis convencionales de anticoagulantes orales y

fármacos anti-plaquetas ayudan en la prevención de eventos de isquemia cerebral transitoria (INR 1,4-2,8).⁴⁵

Las complicaciones que se presentan por la anticoagulación de alta intensidad en pacientes con aFL son hemorragias y hematoma subdural.⁴⁴

En estudio retrospectivo realizado en 109 pacientes con SAF, se determinó que el tratamiento con warfarina de alta intensidad (INR 3,0-4,5) no es superior a la terapia convencional (warfarina de intensidad intermedia INR 2,0-3,0 en 52 pacientes y aspirina sola de 100mg) en la prevención de trombosis recurrente en pacientes con SAF, además de presentarse complicaciones hemorrágicas menores.⁴⁵

Tratamiento con agentes inmunosupresores.

No está probada la utilidad de corticoides ni de drogas citotóxicas (ciclofosfamida). Los niveles de aCL parecen ser relativamente resistentes a la terapia inmunosupresora y existe poca evidencia de que estas drogas alteren el curso del estado de hipercoagulabilidad. No obstante, debe considerarse en pacientes que no respondan a terapia antitrombótica o con ciertos órganos afectados.^{1,6}

Tratamiento en situaciones específicas.

Enfermedad renal: El tratamiento es el mismo si tienen o no enfermedad renal. Los pacientes con evidencia de trombosis microangiopática en los glomérulos y pequeñas arterias o trombos en las grandes venas deben ser tratados.⁶

En la insuficiencia renal aguda se recomienda, aunque con resultados inciertos, plasmaféresis o corticoides y anticoagulación crónica (INR superior a 3) con o sin bajas dosis de salicilatos. Los pacientes dializados con SAF tienen mayor riesgo de trombosis.⁶

Embarazo.

Recientemente se ha visto que la asociación de heparina con dosis bajas de aspirina es más efectiva que la aspirina sola para conseguir nacimientos en gestantes con SAF, sin embargo la dosis sigue siendo debatida.

Las mujeres con pérdidas preembrionarias y embrionarias recurrentes y sin historia de tromboembolismo deben ser tratadas con 5,000 unidades de heparina dos veces al día, pero los expertos recomiendan que altas dosis son capaces de producir un efecto anticoagulante potente y aumentar la dosis si existe historia de tromboembolismo; en mujeres con pérdidas durante el periodo fetal pero sin historia de tromboembolismo, se recomienda trombopprofilaxis con 15,000-20,000 unidades de heparina diarias.^{6,44}

Se debe practicar un eco-doppler de la circulación umbilical si aparecen signos de oclusión de la arteria umbilical, y realizar una inducción del parto o una cesárea si ello ocurre.⁶

Manifestaciones hematológicas

Tratamiento de la trombocitopenia

- Trombocitopenia > 50.000/ml sin diátesis hemorrágica. No requiere tratamiento

- Trombocitopenia persistente < 50.000/ml sin diátesis hemorrágica. Prednisona vía oral o deflazacort (0,5-1 mg/kg/día) siguiendo pauta descendente según la respuesta del recuento plaquetario.
- Trombocitopenia con diátesis hemorrágica: Prednisona, deflazacort de forma similar al LES.
- Casos refractarios. Se puede administrar alguna de las opciones: inmunoglobulinas, danazol, esplenectomía, ciclofosfamida, ácido acetilsalicílico (AAS). Se ha observado que la aspirina bloquea la actividad inflamatoria por citocinas inducida por aFL.^{6,48,50}

Otros tratamientos

En estudios recientes, se observó que la fluvastina inhibe las propiedades trombogénicas y proinflamatorias de los aFL en modelos in vivo. La fluvastina inhibe la producción del factor tisular producido por los aFL en las células endoteliales e inhibe la adhesión de los monocitos a las células endoteliales. Estos efectos se producen a una dosis de 20-40mg al día.⁴⁹

ASPECTOS ODONTOLÓGICOS DEL SAF

En estudios recientes se ha comprobado la presencia de títulos elevados de aCL asociados con la enfermedad periodontal.

Se llevó a cabo un estudio e donde se examinó el suero de 411 pacientes con enfermedad periodontal que fueron sometidos a pruebas para la determinación de anti- β_2 -GP1 dependientes de aCL. Los pacientes con periodontitis crónica y periodontitis agresiva generalizada presentaron pruebas positivas para anticuerpos aCL (16.2% y 19.3%, respectivamente) y se demostró que la prevalencia de estos anticuerpos era mayor que en el grupo de control (pacientes con periodonto normal) y en los pacientes con periodontitis agresiva (6.8% y 3.2 respectivamente). Los pacientes que presentaron niveles elevados de anticuerpos aCL presentaron profundidad creciente de la bolsa periodontal y pérdida de inserción gingival comparadas con los pacientes que presentaron bajos niveles de estos anticuerpos. Estos datos sugieren que los niveles elevados de aCL representan un factor de riesgo para desarrollar periodontitis agresiva generalizada.⁵¹

En un estudio realizado en 629 pacientes con periodontitis aguda generalizada (PAG) y periodontitis crónica (PC), se encontró que el 15% de los pacientes con PC y el 20% con PAG resultaron positivos a aCL, en contraste 7% de los pacientes sin periodontitis, y se determinó que la presencia de aCL en pacientes con enfermedad periodontal produce inflamación vascular.⁵²

Se ha observado que los aFL, reaccionan contra antígenos en el suero y fluido crevicular de los pacientes con periodontitis. Estos anticuerpos son inducidos por las bacterias de la placa bacteriana. El antígeno que más

comúnmente se encuentra en la placa bacteriana es la fosfatidilcolina (FC) en un 30-40%, y se han encontrado altas concentraciones de anticuerpos antifosforilcolina (anti-FC) en individuos con pérdida de inserción.⁵²

Los anticuerpos anti- β_2 -GP1 dependiente de anticardiolipina se han encontrado en niveles elevados en un 15 al 20% de los pacientes con periodontitis generalizada. Estos anticuerpos son inducidos por la interacción del complejo anticuerpo anti-FC- β_2 -GP1 con el epítopo antigénico de *Porphyromona gingivalis* (secuencia peptídica llamada arg-gingipain). Se cree que la interacción entre *P. gingivalis* con la β_2 -GP1 es por la presencia de una secuencia peptídica similar a la de β_2 -GP1 (hexapeptido TLRVYC). En un estudio realizado en 16 pacientes con periodontitis crónica generalizada, se encontró que en el fluido crevicular y en el suero del 42% de estos pacientes existían niveles elevados del anticuerpo anti-FC.^{51,52}

Los marcadores de la inflamación vascular principalmente ICAM-1 y E-selectina en pacientes con periodontitis agresiva están asociados con niveles elevados de aCL. Los subtipos de periodontitis en pacientes con niveles elevados de aCL incrementan el riesgo para las complicaciones obstétricas y cardiovasculares.⁵³

MANEJO DE LOS PACIENTES CON SAF EN EL CONSULTORIO DENTAL

Ya que los pacientes con SAF están bajo terapia de anticoagulantes orales como la warfarina a altas dosis para prevenir trombosis y en ocasiones presentan trombocitopenia moderada o severa, deben de tenerse en cuenta medidas para prevenir y manejar las posibles complicaciones hemorrágicas, que podrían presentarse durante y después de llevar a cabo un procedimiento quirúrgico en la práctica odontológica.

El riesgo de desarrollar sangrado peligroso que no pueda ser controlado con medidas locales después de extracciones dentales, alveoloplastias, o implantes dentales es tan bajo que no hay necesidad de suspender la warfarina, ya que se ha observado que aquellos pacientes que la suspenden, pueden desarrollar tromboembolismo.^{54,55}

En los pacientes que continúan tomando anticoagulantes orales para la cirugía dentoalveolar pueden desarrollar sangrado postoperatorio que no puede detenerse con sólo la presión, por lo que se puede requerir hemostasis local para poder controlar la hemorragia. En el día de la cirugía, el INR del paciente se debe obtener para verificar que está dentro o debajo del índice terapéutico (2.0 a 4.0). Después de cirugía, se deben de tomar las medidas locales para prevenir el sangrado postoperatorio. Los pacientes deben recibir indicaciones con respecto a la presión local para controlar el sangrado y de volver sí la presión local no detiene la hemorragia.⁵⁴

Técnicas hemostáticas

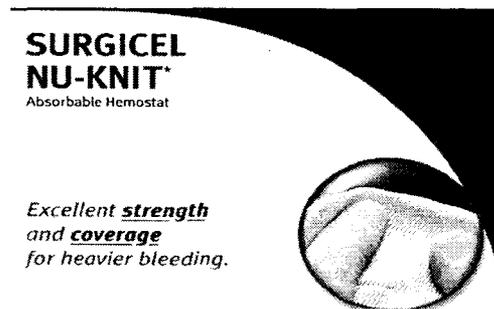
Entre las técnicas hemostáticas locales más eficaces se encuentran: una matriz hemostática de oxixelulosa, gelatina absorbible, o el colágeno con suturas, el uso de un vasoconstrictor como la epinefrina, Gelfoam con ácido aminocaproico se pueden utilizar para evitar el sangrado. Algunos clínicos han encontrado que la goma de fibrina puede disminuir el sangrado postoperatorio.^{54,55,56}



Cartuchos de epinefrina

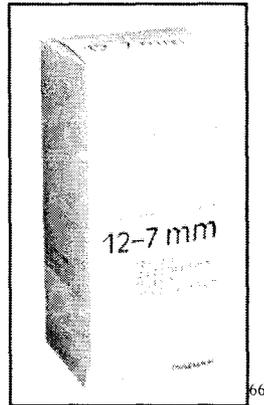
64

El Surgicel es una sustancia químicamente estéril, preparada por la oxidación de alfa-celulosa (oxixelulosa). El elemento básico del Surgicel es el ácido polianhidroglucurónico. Posee un pH entre 3 y 4; su modo de acción es principalmente físico, ya que no promueve la formación del coágulo a través de la adhesión o agregación plaquetaria, como los productos colágenos.⁵⁶



65

El Gelfoam con ácido aminocaproico inhibe la actividad de la fibrinólisis en la saliva y ayuda a la preservación de coágulo en el sitio de la extracción. El Gelfoam es una esponja gelatinosa insoluble en agua y biológicamente reabsorbible. Es colocada dentro del alveolo después de la extracción.⁵⁵



El uso de un agente antifibrinolítico como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico (5%) 4 veces al día por 2 minutos 4 a 5 días después de la cirugía, es recomendada por algunos clínicos para los pacientes que continúan con el uso de la warfarina. Se ha demostrado que el ácido tranexámico produce la disminución del sangrado en los pacientes que toman warfarina; impide la degradación proteolítica de la fibrina inhibiendo la conversión de plasminógeno a plasmina. El ácido aminocaproico inhibe la actividad fibrinolítica en la saliva y por eso ayuda a la conservación del coágulo en el sitio de la herida.^{54,55}

La aplicación de un vasoconstrictor como la epinefrina puede ser de gran ayuda para disminuir el sangrado. La epinefrina provoca vasoconstricción local al actuar sobre los receptores alfa 1 en la membrana de los vasos sanguíneos.^{55,56}

La cera de hueso puede ser colocada después de la extracción dental. El efecto hemostático de la cera para hueso es puramente mecánico, sin interferir en el mecanismo de la coagulación.⁵⁶

El sulfato férrico es un agente necrosante con un pH ácido (0.8 – 1.6) que ha sido ampliamente investigado para su utilización en cirugía periapical. Su mecanismo de acción es similar al cauterio; es decir, produce coagulación sanguínea por aglutinación de las proteínas de la sangre, al reaccionar con los iones sulfato y férrico en un medio ácido. Esta aglutinación ocluye los capilares.⁵⁶

Medicación post operatoria

El clínico debe seleccionar cuidadosamente las medicaciones postoperatorias para los pacientes que toman anticoagulantes orales. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos COX I y II deben ser evitados, ya que uno de los efectos de los agentes selectivos de COX I y II, es que pueden alterar el metabolismo de la warfarina. El acetaminofen puede utilizarse en bajas dosis, pero puede afectar el metabolismo de la warfarina en altas dosis. Los analgésicos narcóticos se pueden utilizar con seguridad en los pacientes que toman los anticoagulantes orales.⁵⁴

Los antibióticos postoperatorios como medida profiláctica, deben de evitarse lo más posible. Los dosis de antibióticos para prevenir la endocarditis bacteriana, es segura, pero en el transcurso de 5 a diez días después de la cirugía, el antibiótico puede alterar la flora bacteriana intestinal y disminuir la vitamina K, dando por resultado la elevación del INR. La dicloxacilina y nafcillina aumentan el metabolismo de la warfarina y disminuyen el INR.

El INR debe ser supervisado de cerca cuando los pacientes anticoagulados son prescritos con antibióticos después de la cirugía. La evidencia de

ensayos clínicos apoya la continuación de la anticoagulación oral para los pacientes que necesitan cirugía dentoalveolar.⁵⁴

Mientras el INR está dentro del índice terapéutico y se tomen las medidas hemostáticas locales después de la cirugía, estos pacientes tendrán poco riesgo de sangrado. La hemostasis local controlará el sangrado aquellos pacientes en los que se presente sangrado post quirúrgico.⁵⁴

CONCLUSIONES

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de aFL que ocasionan trombosis arterial y venosa en cualquier parte del organismo, es frecuente la trombocitopenia (se presenta en el 30% de los casos de SAF) y las complicaciones durante y después del embarazo. Dentro de las manifestaciones clínicas más importantes del SAF esta la trombosis, ya que puede producir alteraciones en diversos órganos y sistemas afectando principalmente: al riñón en el cual se puede producir insuficiencia renal crónica e infarto renal; cuando afecta al SNC produce demencia, migraña, isquemia cerebral transitoria, isquemia ocular, corea, amnesia global transitoria, mielopatía transversa; la trombocitopenia y la anemia hemolítica son las principales afectaciones al sistema hematológico; en la piel, la trombosis venosa profunda es la manifestación clínica oclusiva más común en pacientes con SAF, otras formas de presentación en la piel es la tromboflebitis, nódulos en la piel, úlceras crónicas en piernas, púrpura necrotizante, gangrena; las alteraciones en el sistema endócrino son la enfermedad de Addison y el hipertiroidismo; en el aparato digestivo produce el Síndrome de Budd-Chiari. Estas alteraciones son irreversibles y en muchas ocasiones pueden conducir al paciente a la muerte.

El grupo de edad más afectado por el SAF incluye desde jóvenes hasta adultos, y es más frecuente en mujeres, sin embargo se han reportado casos de SAF en niños y se ha observado un incremento de los aFL en pacientes con enfermedades crónicas. Los aFL no sólo se presentan en el SAF, sino también en otras patologías como la artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren, en enfermedades virales como el VIH, hepatitis C; infecciones bacterianas como la sífilis y la enfermedad de Lyme (borreliosis), por lo cual los niveles elevados de los aFL no pueden ser tomados como un criterio de

diagnóstico definitivo para el SAF, para el cual tienen que ser tomados en consideración parámetros clínicos como: pérdidas fetales recurrentes, trombosis venosas o arteriales, úlceras de miembro inferior, livedo reticularis, anemia hemolítica, trombocitopenia.

Los aFL pueden ser inducidos por diversos estímulos antigénicos como son: deficiencias de los alelos del componente C4 del complemento, incremento en los alelos DR4, DR53, DQB1, DQ7 y DQB1 del CMH clase II, por lo cual se ha considerado a los factores genéticos como el principal factor etiológico en el SAF; algunos medicamentos como interferon β , penicilinas sintéticas, fenitoina, fenotiazida y procesos infecciosos virales y bacterianos, son factores desencadenantes del SAF.

El SAF puede ser primario cuando sólo presenta las manifestaciones clínicas del estado hipercoagulable y cuando no está relacionado con otros padecimientos; el SAF secundario se encuentra asociado a enfermedades del tejido conectivo y enfermedades autoinmunes, principalmente el LES. El SAF puede desarrollarse en un 50 al 70% de los pacientes con LES, por lo que el LES podría considerarse como un criterio clínico primordial para el diagnóstico del SAF, además existen factores de riesgo importantes para desarrollar episodios trombóticos en pacientes con SAF como son la hipertensión arterial, el uso de anticonceptivos orales, en pacientes fumadores, procedimientos quirúrgicos en presencia de trombocitopenia, diabetes mellitas tipo II e hiperlipidemia; por lo cual es importante identificar y eliminar estos factores de riesgo para reducir la presencia de aFL, ya que se ha visto que las complicaciones clínicas más severas del SAF se han asociado a títulos altos de aFL.

Para llevar a cabo el diagnóstico del SAF, no solo se deben de considerar los parámetros clínicos, sino que también es necesario realizar pruebas

diagnósticas de laboratorio, y llevar a cabo un seguimiento de los pacientes que presentan pruebas positivas para aFL, ya que en ocasiones los pacientes suelen permanecer asintomáticos por años o los títulos altos de aFL pueden estar asociados a otras patologías. Lo anterior conlleva a que el diagnóstico del SAF puede ser complicado y llevar a un diagnóstico incorrecto o tardío que podría conducir a complicaciones más severas de la enfermedad, incluso la muerte.

Poco se conoce acerca del papel que desempeñan los aFL en cuanto a las manifestaciones clínicas en la cavidad oral. Recientemente se han realizado estudios en los cuales se han encontrado niveles elevados de aCL en el fluido crevicular y en el suero de pacientes con periodontitis crónica generalizada, en los que se ha observado un aumento en la pérdida de inserción y profundidad al sondeo. Se ha determinado que los patógenos periodontales *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* son las principales bacterias que pueden inducir la producción de aFL. Las bacterias Gram-, estimulan la producción de mediadores inflamatorios; respecto a las enfermedades cardiovasculares se ha observado que los aFL participan en la formación de placas de ateromas. Las pérdidas fetales en mujeres con SAF se incrementan cuando la paciente presenta periodontitis; aCL incrementa el riesgo de desarrollar infartos, aterosclerosis, por lo que la periodontitis podría ser considerado como factor de riesgo para el desarrollo de algunas de las manifestaciones clínicas del SAF, por lo cual sería importante realizar una terapia periodontal integral, para reducir o eliminar los niveles de placa en los pacientes con Periodontitis. También se ha encontrado que en pacientes con periodontitis agresiva, los marcadores de la inflamación vascular principalmente ICAM-1 y E-selectina están asociados con niveles elevados de aCL.

A través del conocimiento de los mecanismos patogénicos de los aFL podrían desarrollarse tratamientos innovadores como la vitamina E, que inhibe la acción del radical libre superóxido y la producción del factor tisular, inhibiendo la cascada de la coagulación, lo que ayudaría a prevenir trombosis en pacientes con SAF; fluvastina, inhibe la sobrerregulación del factor tisular en las células endoteliales, que podría reducir los efectos adversos producidos por la terapia anticoagulante.

El Cirujano Dentista, al tener el conocimiento acerca de las manifestaciones clínicas, complicaciones y tratamiento de los pacientes con SAF puede llevar a cabo un diagnóstico, plan de tratamiento y manejo adecuado para estos pacientes, ya que a través de la elaboración de una correcta y completa historia clínica, se pueden abordar datos importantes acerca del estado de salud actual del paciente, en el que el paciente puede referir, en el caso de mujeres en edad reproductiva, la presencia de abortos recurrentes; también es de gran importancia al tener especial consideración si los pacientes están bajo terapia anticoagulante, para evitar la administración de medicación post operatoria que pueda comprometer el estado de salud del paciente, al incrementar el riesgo de hemorragias durante y después de procedimientos quirúrgicos que van desde extracciones simples o múltiples hasta procedimientos quirúrgicos en los que exista un sangrado abundante, como extracciones quirúrgicas, cirugía periodontal, etc. En mujeres embarazadas, se debe de tener especial atención en la administración de analgésicos que produzcan un efecto anticoagulante potente, ya que podría producirse la inducción del parto. En ocasiones los pacientes suelen referir que en procedimientos quirúrgicos anteriores presentaron sangrado abundante o que tardo en detenerse, lo cual sería un indicio de que el paciente presenta alguna alteración hemostática, que podría ser confirmado mediante pruebas de laboratorio del mecanismo hemostático (TP, TPT, recuento plaquetario, tiempo de sangrado -Ivy-). Además, una manifestación clínica que podría

ayudar a un posible diagnóstico del SAF, es el signo clínico característico del LES "alas de mariposa" en el rostro, que sería un indicativo para llevar a cabo un interrogatorio más profundo y exploración física mas exhaustiva, ya que los pacientes con SAF presentan manifestaciones clínicas en la piel, principalmente la tromboflebitis de miembros inferiores. Generalmente los pacientes con SAF, presentan alteraciones del SNC, lo que al interrogatorio el paciente podría referir muchas veces como migraña, demencia. En cuanto a la exploración bucal, los pacientes con SAF que presentan trombocitopenia pueden presentar petequias principalmente en la mucosa labial; se ha observado que la Periodontitis Agresiva Localizada, se presenta principalmente en mujeres gestantes con SAF, lo que podría considerarse como una manifestación oral importante, pero no exclusiva del SAF, ya que puede estar asociada a otras condiciones sistémicas. Todas estas manifestaciones pueden llevar al Cirujano Dentista a realizar un diagnóstico presuntivo del SAF, ya que a pesar de ser una entidad patológica poco conocida, tiene grandes implicaciones clínicas que podrían producir complicaciones en la atención odontológica de estos pacientes y para poder prevenirlas, es necesario que el Odontólogo conozca las mínimas medidas necesarias al tratar a un paciente con terapia anticoagulante y trombocitopenia.

Las medidas mínimas necesarias que se tienen que considerar al tratar a un paciente con SAF para prevenir posibles complicaciones al realizar procedimientos quirúrgicos son las siguientes:

- Uso de anestésicos locales con epinefrina, que producen vasoconstricción y por lo tanto disminuyen el sangrado.
- Presión en el sitio de la herida para ayudar a detener el sangrado.

- Agentes reabsorbibles como el Gelfoam y Surgicel en el sitio de la extracción
- Uso de enjuagues de ácido tranexámico o aminocaproico 4 veces al día por 2 minutos 4 a 5 días después de la cirugía.
- Uso de goma de fibrina, que ayuda a la estabilización del coágulo.
- Uso de cera de hueso como agente mecánico para ayudar a la conservación del coágulo en el sitio de la herida.
- En el caso de que la hemorragia no sea detenida por los anteriores métodos esta recomendado el uso de electrocauterio y la colocación de suturas y el uso del láser ayuda a evitar el sangrado y esteriliza evitando el riesgo de infección.
- No es necesaria la suspensión de la terapia anticoagulante para la cirugía dentoalveolar, ya que cuando es suspendida podría producir tromboembolia en pacientes anticoagulados.
- El INR debe ser supervisado de cerca cuando los pacientes anticoagulados son prescritos con antibióticos después de la cirugía, ya que el antibiótico puede alterar la flora bacteriana intestinal y disminuir la vitamina K, dando por resultado la elevación del INR.
- La dicloxacilina y nafcillina son los antibióticos de elección para los pacientes con terapia anticoagulante ya que aumentan el metabolismo de la warfarina y disminuyen el INR.
- Los AINES COX I y II deben ser evitados. Uno de los efectos de los agentes selectivos de COX I y II, es que pueden alterar el metabolismo de la warfarina. Los analgésicos narcóticos son una buena opción para los pacientes que toman warfarina.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Barba J.R. *Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido*. Rev.Mex. Patol. Clin 2003; 50:20-32
- 2.-Goldsby R., Kindt T.J., Osborne B., Kubi J. *Inmunología*. 5ª .ed. Cd. México: Mc Graw Hill, 2005. P.p. 81-82, 316
- 3.-McKenzie S. *Hematología Clínica*. 1ª .ed. Cd. México: Editorial El Manual Moderno, 1991. P.p. 77-79, 384-409, 427-430
- 4.-Berg J.M., Tymoczko J.L.. *Bioquímica*. 5ª .ed. Barcelona, España: Reverte, 2003. P.p. 284-289
- 5.-Lehninger A. *Principios de Bioquímica*. 2ª e.d. Barcelona: Ediciones Omega, 1993. P.p. 247-249
- 6.-Gómez R., Monge N., Calvo A., Fraga S. *Síndrome antifosfolípido*. Revista SEGM. 2004; 62:157-163
- 7.-Levine J. S., Warie D., Rauch J. *The Antiphospholipid Syndrome*. New. Engl. J. 2002; 346: 752-762
- 8.-DE Groot P.G., Derksen H.W.M. *The importanance of measuring anticardiolipin antibodies*. J Throm Haemost 2006; 4:41-43
- 9.-Harris S.L., Jones D.W., Gallimore M.J., Nicholss P.J., Winter M. *The antigenic binding site(s) of antibodies to factor XII associated with the antiphospholipid Syndrome*. J Throm Haemost 2005; 3:969-975
- 10.-Díaz A. *El Síndrome Antifosfolípido*. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1998; 14:67-79
- 11.-Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. *Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature*. Blood 2003; 101:1827-1832
- 12.-Greer I., Horn E.H., Hunt B.J., Lush C.J., Murray A., Watts E.J., Winter M. *Guidelines on the investigation and management of Antiphospholipid Syndrome*. Br J Haematol 2000; 109:704-715
- 13.-Naess I.A., Christiansen S.C., Cannegieter., Rosendaal., Hammerstroem. *A prospective stydy of cardiolipin antibodies as a risk factor for venus*

thrombosis in a general population (the HUNT study). J Throm Haemost 2006; 4:44-49

14.-Arnold J., Holmes Z., Pickering W., Farmer C., Regan L., Cohen H. *Anti-beta 2 glycoprotein 1 and anti-annexin V antibodies in women with recurrent miscarriage.* Br J Haematol. 2001; 112:911-914

15.-Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. *Anti- β_2 -glycoprotein, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome.* Blood 2003; 102:2717-2723

16.-Miesbach W., Matthias T., Scharrer I. *Identification of thrombin antibodies in patients with Antiphospholipid Syndrome.* Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005; 1050:250-256

17.-Mackworth-Young C.G. *Antiphospholipid Syndrome: multiple mechanism.* Clin. Exp. Immunol 2004; 136: 393-401

18.- Esmon N., Safa O., Smirnov M., Esmon C.T. *Antiphospholipid antibodies and the protein C.* J Autoimmunity 2000; 15:221-225

19.-Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E., Futsukaichi Y., Yamanishi H., Machi T., Iwatani Y., Kanakura Y. *Association between the prevalence of antibodies to β_2 -glycoprotein 1, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications.* Clinical Chemistry 2001; 47:1008-1015

20-Guerin J., Sheng Y., Reddel S., Iverson G.M., Chapman M.G.,Krilis S. *A Heparin inhibits the binding β_2 -glycoproteina I to phospholipids and promotes the plasmin-mediated inactivation of this blood protein. Elucidation of the consequences of the two biological events in patients with the antiphospholipid syndrome.* J Biological Chemistry. 2002; 277:2644-2649

21.-De Groot P.G., Derksen R.H.W.M. *Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome.* J Throm Haemost 2005; 3:1854-1860

22.-Kumar V., Abbas A., Fausto N. *Patología funcional y estructural.*7^a ed. España: Editorial Elsevier, 2005. P.p. 64-65, 126-136

23.- Gartner L., James L. *Histología texto y atlas.*1^a .ed. CD. México. Mc Graw Hill, 1997. P.p. 206-207

24.-Kelley W. *Medicina Interna Vol I y II.* 1^a e.d. Buenos Aires, 1990. Editorial Médica Panamericana, 1990. P.p. 1516-1517, 1530-1537, 2090-2092

- 25.-Linch M.A., Vernon J., Martin S. *Medicina Bucal Diagnóstico y Tratamiento*. 9ª. ed. Cd. México. Mc Graw Hill, 2000. P.p. 552
- 26.-Kasper D.L., Braunwald E., Hauser S.L., Jameson J.L. Harrison *Principios de Medicina Interna*. 16ª ed. Cd. México: Mc Graw Hill, 2006. P.p. 383-385
- 27.http://www.cardiocaribe.com/newsite/folder/pacientes_tromboembolismo.htm -
- 28.-Erkan D., Yazici Y., Peterson M.G., Sammaritano L., Lockshin M.D. *A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome*. *Rheumatology* 2002; 41:924-929
- 29.-Doruk E., Lockshin M. *Antiphospholipid Syndrome*. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*. 52:3
- 30.-Tektonidou, M. *Antiphospholipid syndrome*. *Orphanet encyclopedia* 2004. 1-6
- 31.-Pattersin A.M., Ford I., Graham A., Booth N.A., Greaves M. *The influence of anti-endothelial-antiphospholipid antibodies on fibrin formation and lysis on endothelial cells*. *Br J Haematol* 2006; 133: 323-330
- 32.-Espindola R.G., Liu X., Colden M., May J., Harris E.N., Pierandeli S.S. *E-selectin mediates pathogenic effects of antiphospholipid antibodies*. *J Throm Haemost* 2003; 1:843-848
- 33.-Pierangeli S.S., Vega M., Liu X., Girardi G. *Complement activation. A novel pathogenic mechanism in the Antiphospholipid Syndrome*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1051:413-420
- 34.-Ferro D., Saliola M., Meroni P.L., Valesini G., Caroselli C., Pratico D., Fitzgerald G.A., Shoenfeld Y. *Enhanced monocyte expression of tissue factor by oxidative stress in patients with antiphospholipid antibodies: effect of antioxidant treatment*. *J Throm Haemost* 2003; 1:523-531
- 35.-Voss A., Jacobsen., Heegard N. *Association of β_2 -glycoprotein 1 IgG and IgM antibodies with thrombosis and thrombocytopenia*. *Lupus* 2001; 10:533-538
- 36.-Cucnik S., Bozic B., Kveder T., Tomsic M., Rozman B. *Avidity of Anti-B₂-Glycoprotein 1 and Thrombosis or Pregnancy Loss in patients with Antiphospholipid Syndrome*. *ANN. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1051:141-147

37- www.smiba.org.ar/revista/smiba_03/antifosfolo4.htm

38.-Shauna S., Folsom A.R., Tsai M.Y., Cushman M., McGovern P.D. *Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study. Br J Haematol.* 2002; 119:1005-1010

39.-Krause I., Blank M., Fraser A., Lorber M., Stojanovich L., Rovinsky J., Shoenfeld Y. *The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome.* 2005; 210:749-54

40.-Arnout J., Vermeylen J. *Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic disease. J Throm Haemost* 2003; 1: 931-942

41.-Bidot C., Wenche J., Horstman L., Ahn E., Jimenez J., Yaniz M., Lander G., Ahn Y. *Antiphospholipid antibodies in immune thrombocytopenic purpura tend to emerge in exacerbation and decline in remission. Br J Haematol.* 2004; 128: 366-372

42.-Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi E., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derksen R.H.W.M., De Groot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Kritis. *Internacional consensus statement on an update of the classification criteria for definite Antiphospholipid Syndrome (APS).* J Throm Haemost 2006; 4:295-306

43.-Nash M.J., Camilleri R.S., Kunka S., Mackie I.J., Machin S.J., Cohen H. *The anticardiolipin assay is required for sensitive screening for antiphospholipid antibodies. J Throm Haemost* 2004; 2:1077-1081

44.-Lockshin M.D., Erkan D. *Treatment of the Antiphospholipid Syndrome.* New Engl. J. Med 2003; 349:1177-1179

45.-Finazzi G., Marchioli R., Brancaccio V., Schinco P., Wisloff F., Musial J., Braudo F., Berrettini M., Testa S., D' Angelo A., Tognoni G., Barbiu T. *A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the Antiphospholipid Syndrome (WAPS)¹.* J Throm Haemost 2005; 3:848-853

46.-Derksen R.H.W.M., De Groot P.G. *Do we which patients with the antiphospholipid syndrome should receive long-term high dose anti-coagulation. J Autoimmunity* 2000; 15: 255-259

- 47.- Ortel T. *The Antiphospholipid Syndrome: What are we really measuring? How do we measure it? And how do we treat it.* J Thromb Thrombolysis 2006 ; 21:79-83
- 48.- Dunoyer S., Kruihof E.K.O., Boehlen F., Satta N., Reber G., De Moerloose P. *Aspirin inhibits endothelial cell activation induced by antiphospholipid antibodies.* J Thromb Haemost 2004; 2: 1176-1181
- 49.- Pierangeli S.S. *Fluvastatin inhibits up-regulation of tissue factor expression by antiphospholipid antibodies on endothelial cells.* J Thromb Haemost 2004; 2:1558-1563
- 50.- Galarza C., Cervera R., Urgilez H. *Síndrome Antifosfolípídico.* Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas Hospital Clínica Barcelona, Cataluña, España.
- 51.- Schenkein H.A., Burmeister J.A., Barbour S.E. *Anti-cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis.* J Dent Res 2003; 82:919-922
- 52.- Schenkein H. A. *The host response in periodontitis: antiphospholipid autoantibodies as a link between plaque bacteria and extraoral disease.* Oral Biosci Med 2005;2/3:221-225
- 53.- Schenkein H.A., Best A.M., Brooks C.N., Burmeister J.A., Kontos M.C., Tew J.G. *Anti-cardiolipin and increased serum adhesion molecule levels in patient with aggressive periodontitis.* J Periodontol 2007; 78:459-466
- 54.-Ross O. *Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery.* J Oral Maxillofac Surg 2005; 63:540-545
- 55.-Henderson J. M., Bergman S., Salama A., Koterwas G. *Management of the oral and maxillofacial surgery patient with thrombocytopenia.* J Oral Maxillofac Surg 2001; 59: 421-227
- 56.- www.aeped.es/protocolos/reumat/14.pdf
- 57.- <http://www.educared.net/concurso2003/334/Educared/lipido/fosfoli.htm>
58. Realizado por Fabiola Chávez Pedraya. Facultad Odontología UNAM, 2007
- 59.http://www.gfmer.ch/Genetic_diseases/Malignant_atrophic_papulosis/Malignant_atrophic_papulosis.htm

60. http://salud.medicinatv.com/consejo/muestra.asp?id_consejo=1177&id_paut=40

61.- http://www.iqb.es/Monografia/Sindromes/S004_01.htm

62.- <http://www.uaq.mx/medicina/mediuaq/reuma/lesclin.htm>

63.- <http://www.odontologia-online.com/casos/part/AL/AL07/al07.html>

64. http://www.laboratorioslife.com/vadecumhumano/epinefrina_estimulante_a_drenergi.htm

65. http://ecatalog.ethicon.com/ec_ecatalog/SurgicalWoundManagement/Content/CAT_162.htm

66. <http://www.net32.com/ec/gelfoam-in-envelopes-20-mm-x-60-d-49771>