Diagnóstico y manejo del síndrome antifosfolípido.

Shruti Chaturvedi y Keith R McCrae

Blood Rev. 2017 Nov; 31 (6): 406–417.

Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por trombosis y / o complicaciones del embarazo en presencia de anticuerpos antifosfolípidos persistentes (APLA). El diagnóstico de laboratorio de APLA depende de la detección de un anticoagulante lúpico, que prolonga las pruebas de anticoagulación dependientes de fosfolípidos, y / o anticardiolipina (aCL) y anti-β *2*-Glicoproteína-1 (β2GPI) anticuerpos. Los APLA se dirigen principalmente hacia las proteínas de unión a fosfolípidos.

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la trombosis y la pérdida del embarazo en SAF incluyen la activación celular inducida por APLA, la inhibición de los sistemas anticoagulantes y fibrinolíticos naturales y la activación del complemento, entre otros.

Existe una alta tasa de trombosis recurrente en el SAF, especialmente en pacientes triple positivos (pacientes con anticoagulantes lúpicos, anticuerpos aCL y anti-β2GPI), y la anticoagulación indefinida con un antagonista de la vitamina K es el tratamiento estándar para el SAF trombótico.

Actualmente no hay pruebas suficientes para recomendar el uso rutinario de anticoagulantes orales directos (DOAC) en el SAF trombótico. La aspirina con heparina de bajo peso molecular o no fraccionada puede reducir la incidencia de pérdida del embarazo en el SAF obstétrico.

Los conocimientos recientes sobre la patogenia de la SAF han llevado a la identificación de nuevas intervenciones terapéuticas potenciales, incluidas las terapias antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Se necesita investigación adicional para comprender mejor los efectos de APLA en la activación de vías de señalización en células vasculares, para identificar biomarcadores más predictivos que definen a los pacientes con mayor riesgo de un primer evento clínico relacionado con APLA o recurrente, y para determinar la seguridad y eficacia de DOACs y nuevas terapias antiinflamatorias e inmunomoduladoras para SAF refractario.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido, anticuerpos antifosfolípidos, trombosis, anti-beta *2*glicoproteína-1, dominio 1 anti-β *2* -glicoproteína-1

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune sistémico caracterizado por trombosis recurrente y / o morbilidad obstétrica junto con anticuerpos antifosfolípidos persistentes (APLA), incluido el anticoagulante (LA) del lupus, el anti-β2-glicoproteína I (anti-β2GPI) y / o anticuerpos anti-cardiolipina (aCL). [1 El]

SAF es una de las trombofilias adquiridas más comunes y, a diferencia de la mayoría de las trombofilias genéticas, se asocia con la trombosis venosa y arterial. Las venas profundas de las extremidades inferiores y la circulación arterial cerebral son los sitios venosos y arteriales más comúnmente afectados, respectivamente. [2]

La trombosis también puede ocurrir en lugares más inusuales como las venas hepáticas, venas viscerales o circulación venosa cerebral; de hecho, el desarrollo de la trombosis en sitios inusuales debe incitar una evaluación para los anticuerpos antifosfolípidos ya que los estudios positivos pueden informar la terapia. Un pequeño número de pacientes (<1%) desarrollan un síndrome catofosfólico anti-fosfolípido (CAPS), [1,3,4] definido como trombosis de vasos pequeños en tres o más órganos en menos de una semana en presencia de APLA, con confirmación histopatológica de Trombosis de pequeños vasos en ausencia de inflamación. [4] CAPS, que a menudo se desencadenan por un evento precipitante como una infección, [5,6]se asocia con una alta mortalidad (50%), principalmente debido a trombosis cerebral y cardíaca, infecciones y fallo multiorgánico. [3,7]

La morbilidad obstétrica en el SAF incluye la muerte inexplicable de uno o más fetos morfológicamente normales en o después de la décima semana de gestación, el nacimiento prematuro de uno o más recién nacidos morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación, ya sea por eclampsia o preeclampsia severa y / o tres o más abortos espontáneos consecutivos sin explicación antes de la décima semana de gestación. [1] Otras asociaciones clínicas 'no-criterios' de APLA incluyen trombocitopenia, livedo reticularis, úlceras en la piel y ataques isquémicos transitorios. [7] Estos síntomas, junto con la trombosis o la pérdida del embarazo, deben alertar a los médicos sobre este diagnóstico.

Si bien se ha adquirido mucho conocimiento sobre las manifestaciones clínicas de SAF, la patogenia de este trastorno sigue siendo poco conocida. Por ejemplo, es difícil predecir quién desarrollará SAF o por qué. Aunque las características serológicas específicas de APLA proporcionan información sobre qué pacientes con estos anticuerpos tienen más probabilidades de desarrollar manifestaciones clínicas, nuestra capacidad para estratificar con precisión a los pacientes con estos anticuerpos sigue siendo limitada. Finalmente, se ha informado sobre una serie de mecanismos por los cuales el APLA puede inducir la trombosis, aunque sigue siendo difícil de determinar si estos son realmente distintos, reflejan la heterogeneidad de los anticuerpos o representan diferentes manifestaciones de una vía central única que no se ha definido.

2. DIAGNÓSTICO DE SAF

Los criterios de clasificación de Sapporo para SAF se propusieron por primera vez en 1999, [8] y se actualizaron en el Undécimo Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos en Sydney en 2006 [1]. Si bien estos a menudo se usan en la práctica como criterios de diagnóstico, se debe tener en cuenta que originalmente se desarrollaron para definir una cohorte uniforme de pacientes con SAF para estudios clínicos en lugar de proporcionar un sistema para el diagnóstico clínico. El paciente debe tener criterios clínicos y de laboratorio para cumplir con el diagnóstico de SAF.

Los criterios clínicos incluyen trombosis venosa, arterial o de vasos pequeños objetivamente confirmada, o morbilidad obstétrica que incluye la muerte inexplicable de uno o más fetos morfológicamente normales en la décima semana de gestación o más allá, el nacimiento prematuro de uno o más neonatos morfológicamente normales antes de la 34a. semana de gestación y / o tres o más abortos espontáneos consecutivos sin explicación antes de la décima semana de gestación (Tabla 1). [1]

Dado que estas manifestaciones clínicas son prevalentes en la población general y pueden tener una etiología multifactorial, las investigaciones de laboratorio son fundamentales para el diagnóstico de SAF. El esquema actualizado de clasificación de Sydney también requiere criterios de laboratorio específicos: un anticoagulante de lupus detectado según las pautas publicadas por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) (Tabla 2), [9, 10]anticuerpos anticardiolipina (aCL) (IgG o IgM) que superen los 40 unidades antifosfolípidas IgG o IgM, o anti-β_2 Anticuerpos contra GPI (IgG o IgM) a niveles superiores al percentil 99, medidos mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA).

Para minimizar el riesgo de realizar un diagnóstico basado en anticuerpos transitorios de ntiposfolípidos, las recomendaciones son realizar ensayos en dos ocasiones separadas, con al menos doce semanas de diferencia. [9, 10] Los principales cambios realizados en la revisión de 2006 de los criterios de Sapporo fueron que se incluyó el anticuerpo anti-β_2 GPI por primera vez y se recomendó clasificar a los pacientes en aquellos con un solo APLA positivo y en aquellos con dos o tres. APLA [1] positivo , basado en información acumulada que sugiere que la positividad en más de un solo ensayo se asoció con un mayor riesgo trombótico. [11]

tabla 1. Resumen de la Declaración del Consenso de Sydney sobre Clasificación de SAF. *

El síndrome de anticuerpo antifosfolípido (SAF) está presente si se cumple al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio.

Criterios clínicos

1. **Trombosis vascular**
   Uno o más episodios documentados de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños en cualquier tejido. La trombosis debe ser confirmada por criterios objetivos validados. Para la confirmación histológica, la trombosis debe estar presente sin una inflamación significativa de la pared del vaso.
2. **Morbilidad del embarazo** [a]
   i. Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal en la décima semana de gestación o más allá , con morfología fetal normal documentada por ecografía o examen directo del feto, o
   ii. Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normales antes de la 34 [a] semana de gestación debido a eclampsia o preeclampsia se diagnostica mediante las definiciones estándar, o las características de la insuficiencia placentaria reconocido o
   iii. Tres o más abortos espontáneos consecutivos sin explicación antes de la décima semana de gestación, con anomalías maternas u hormonales, y causas cromosómicas maternas y paternas excluidas.

[a] Se recomienda encarecidamente a los investigadores que clasifiquen los sujetos con morbilidad obstétrica según los grupos a, byc en poblaciones de pacientes con más de un tipo de morbilidad por embarazo.

Criterios De Laboratorio [B]

1. Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society of Thrombosis and Hemostasis.
2. Anticardiolipin antibody (aCL) of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (>40 GPL or MPL, or > the 99th percentile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA.
3. Anti- β_2 glycoprotein-I antibody (anti- β_2GPI) of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma with a titer > the 99th percentile, on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA.

[b] Se recomienda encarecidamente a los investigadores que clasifiquen a los pacientes con SAF en una de las siguientes categorías:

I - más de un criterio de laboratorio presente (cualquier combinación)

IIa - LA presente solo

IIb - aCL presente solo

IIc - anti-β_2 GPI presente solo

* Adaptado de Miyakis et al. J Thromb Haemost. 2006; 4: 295–306 [1]

Tabla 2. Sociedad internacional sobre criterios de trombosis y hemostasia para la identificación de laboratorio del anticoagulante lúpico [9] .

Prueba de detección positiva (ensayo de coagulación dependiente de fosfolípidos)
- Se recomiendan dos o más pruebas de detección: Diluir el tiempo de veneno de la víbora de Russell (DRVVT) y un aPTT sensible (fosfolípidos bajos con sílice como activador)

Evidencia de inhibición en estudios de mezcla (excluir la deficiencia de factor)
- La mezcla 1: 1 de plasma del paciente con plasma normal no corrige el tiempo de coagulación prolongado
- La AL no puede identificarse de manera concluyente si el tiempo de trombina es prolongado

Evidencia de que la inhibición es *dependiente de fosfolípidos.*
- Prueba (s) de confirmación realizadas mediante pruebas en las que el aumento de fosfolípidos corrige o reduce el tiempo de coagulación prolongado
- Ejemplos: confirmación DRVVT, fosfolípido en fase hexagonal, prueba de neutralización de plaquetas, otros

Exclusión de los inhibidores de la coagulación.
- Heparina

- Trombina directa o inhibidores del factor Xa (DOAC)
- Inhibidores del factor de coagulación (por ejemplo, inhibidor del factor VIII)

Cuando se utiliza como una herramienta de diagnóstico para SAF, los criterios de clasificación de "Sapporo" y "Sydney" subsiguientes tienen varios inconvenientes.

Por ejemplo, existe incertidumbre acerca de si los pacientes con manifestaciones de SAF "sin criterio" distintas de la trombosis o la morbilidad del embarazo, como trombocitopenia inmune, ataques isquémicos transitorios, livedo reticularis, engrosamiento y / o vegetaciones de las válvulas cardíacas no bacterianas y autoinmunidad la anemia hemolítica, entre otros, [7] y aquellos con trombosis venosa profunda pero solo títulos bajos a moderados de anticuerpos anti-β2GPI y / o ACL deben considerarse como poseedores de SAF.

Además, la importancia clínica de IgA aCL o anti-β_2Los anticuerpos GPI siguen siendo inciertos. Finalmente, la asociación de anticuerpos dirigidos contra antígenos como la fosfatidilserina, fosfatidietanolamina u otros fosfolípidos polares o aniónicos con manifestaciones clínicas de SAF sigue siendo incierta.

Además, los problemas analíticos también se suman a los desafíos de las pruebas APLA. Existe una variabilidad interlaboratorios significativa, particularmente en ensayos de fase sólida para anticuerpos anti-β2GPI y aCL. [12 - 15] Los factores del paciente también afectan las pruebas. Por ejemplo, la anticoagulación con heparinas o anticoagulantes orales directos (DOAC, por sus siglas en inglés) puede conducir a pruebas falsas positivas para LA, incluso en presencia de un APTT [16]normal . [17 , 18]

Martinuzzo et al. informaron que la prolongación del APTT, SCT (tiempo de coagulación con sílice) y DRVVT en pacientes en tratamiento con rivaroxaban, dabigatran o LMWH, que tuvieron pruebas negativas de AL al inicio del estudio, tuvo. LMWH se asoció con frecuencia con la prolongación de DRVVT (81-100%), mientras que la prolongación de APTT y SCT fue menos prevalente (13% a 100% según la dosis). [19 La] warfarina afecta de manera variable los índices de tiempo de coagulación en los ensayos de LA. Estos problemas han llevado a recomendaciones discrepantes dentro de diferentes pautas. [20]

Muchos autores abogan por la realización de estudios de AL utilizando una mezcla 1: 1 de plasma normal y paciente, para reducir los efectos de la reducción inducida por warfarina en los niveles de factor de coagulación en la prueba de LA (aunque la protrombina carboxilada (des) puede tener su propio efecto anticoagulante) . El veneno de la serpiente Taipan es un reactivo más "específico de AL" que se puede usar para el diagnóstico de AL incluso en presencia de warfarina o rivaroxaban; sin embargo, estas pruebas no están ampliamente disponibles en la práctica clínica. [21 , 22]

Los tres tipos de pruebas de laboratorio para detectar anticuerpos APLA pueden tener especificidades distintas o superpuestas. Los anticuerpos dirigidos contra β_2 GPI o protrombina son la causa más común de una prueba de AL positiva. B Anti-$_2$ GPI están asociados con un mayor riesgo de trombosis. [12 , 23 , 24]

En un estudio reciente, un mayor riesgo de trombosis se asoció fuertemente con AL dependiente de β_2 GPI [Odds Ratio (OR) 42.3; Intervalo de confianza del 95% (IC) 9.9–194.3] pero no con AL dependiente de GPI no β_2 (OR 1.6; IC 95% 0.8–3.9). [25] [La]especificidad del epítopo también parece ser importante.

Los datos emergentes sugieren que APLA con especificidad hacia el dominio 1 de $\beta_{2\ EI}$ GPI puede asociarse más estrechamente con la trombosis y la pérdida del embarazo que los detectados con anticuerpos para β2GPI intacto. [26] Se encuentra disponible un inmunoensayo comercial para estos anticuerpos (Quanta Flash β 2 GPI-domain1, Inova Diagnostics), pero no se ha adoptado ampliamente en la práctica clínica.

Los pacientes que tienen trombosis o pérdida fetal, a menudo con otras manifestaciones no relacionadas con los criterios, pero con estudios de laboratorio de diagnóstico de APLA ausentes o por debajo del umbral a veces se denominan como "SAF seronegativo". [27 , 28] Este es un trastorno mal definido con una relación incierta con el SAF, y recomendamos su uso rutinario hasta que se defina mejor su patogenia. Algunos individuos con 'SAF seronegativo' reportado tienen anticuerpos IgA contra aCL o β_2 GPI, [28 - 32] o APLA específicos para la fosfatidiletanolamina y otros antígenos, [33 - 35.] aunque la frecuencia de estas pruebas positivas en comparación con las personas normales es incierta.

3. PATOGENIA DEL SAF.

3.1 Anticuerpos antifosfolípidos

Originalmente se pensaba que los APLA reaccionaban con los fosfolípidos aniónicos como la cardiolipina, sin embargo, ahora se sabe que la mayoría de los APLA se dirigen contra las proteínas de unión a fosfolípidos expresadas en, o unidas a, una superficie apropiada, como una membrana celular. [36] Los anticuerpos anti-β2GPI parecen ser fundamentales para la patogénesis de la SAF [12 ,37 ,] aunque se han descrito otras dianas antigénicas, como la protrombina. [12 , 38 , 39] Los anticuerpos anti-β2GPI purificados por afinidad de pacientes con SAF potencian la trombosis en un modelo de ratón, [40] y / o anticuerpos anti-β2GPI, están asociados con un mayor riesgo de trombosis que los anticuerpos aCL o anti-protrombina. [12, 23]

La beta-2-glicoproteína I es una glicoproteína plasmática que consta de 5 dominios de 'sushi'. El primer dominio contiene el sitio de unión para la mayoría de APLA anti-β2GPI, mientras que el quinto dominio se une a fosfolípido aniónico. [41,42] Agar et al. propuso dos conformaciones diferentes para β2GPI: una forma "circular" circulante en la que domain1 no está expuesto y se asocia con el dominio 5, y una conformación "anzuelo" desplegada en la que se expone la región antigénica dentro del dominio 1 (Figura 1). El predominio de la forma circular de β2GPI en la circulación puede explicar la ausencia de complejos inmunes que contienen β2GPI circulantes en pacientes con APLA. El despliegue de β2GPI con el supuesto de la conformación de "anzuelo" y la exposición del dominio 1 probablemente ocurra al unirse al fosfolípido, aunque los mecanismos que regulan el cambio conformacional de β2GPI no se entienden bien. [41,41]

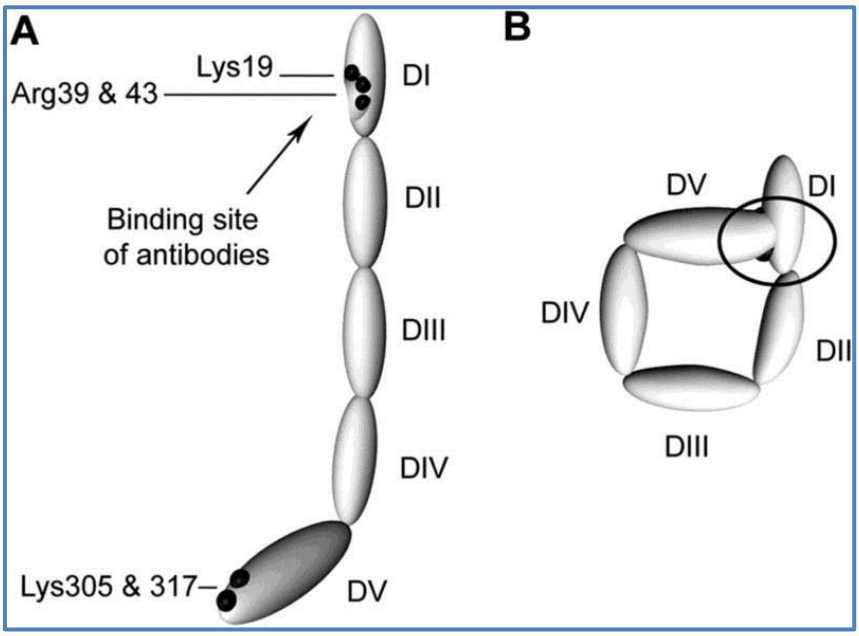


Figura 1. Estructuras propuestas de las formas abiertas y cerradas de β2GPI.

DI-DV representa los 5 dominios de β2GPI. (A) La estructura β2GPI en la forma "abierta", como se identifica por su estructura cristalina. En esta conformación, a menudo referida a la conformación "anzuelo", se expone un epítope que contiene Lys19, Arg39 y Arg43 que es reconocido por anticuerpos anti-β2GPI de dominio 1. La β2GPI incubada a pH alto adopta esta conformación y se propone que la unión de fosfolípidos aniónicos dé lugar a cambios conformacionales similares. (B) La forma "circular" de β2GPI. Esta conformación se sugiere mediante microscopía electrónica de plasma circulante β2GPI. En esta conformación, los epítopos reconocidos por los anticuerpos anti-β2GPI dominio 1 no están disponibles, lo que se piensa explica el hecho de que los complejos inmunes circulantes no están presentes en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos.

La evaluación de sueros de pacientes con SAF, así como de individuos con el llamado 'SAF seronegativo', reveló autoanticuerpos dirigidos contra otras dianas antigénicas que incluyen fosfatidilserina, fosfatidil etanolamina, anexina II, [43,44] anexina A5, [45] y complejos de vimentina / cardiolipina. [28,39] Sin embargo, la importancia de estos anticuerpos no se comprende completamente, ya que los ensayos para su medición no están estandarizados, su incidencia en la población general es incierta y los anticuerpos contra algunos antígenos como los complejos de vimentina / cardiolipina pueden ser comunes en pacientes con Enfermedad reumatológica. Por lo tanto, la medición de dichos anticuerpos generalmente se desaconseja fuera del alcance de un estudio clínico.

3.2 Interacciones con los sistemas de coagulación y fibrinolíticos.

La inhibición de la actividad anticoagulante natural, particularmente la del sistema de la proteína C, fue el primer mecanismo protrombótico identificado de APLA. [46 - 49 Los] APLA impiden la activación de la proteína C, así como la capacidad de la proteína C activada para inactivar los factores V y VIII. [50,51] Estas actividades están mediadas por anticuerpos contra β2GPI y / o protrombina, [52 - 55] y la fosfatidiletanolamina desempeña un papel fundamental. [56] APLA o anticuerpos asociados también inhiben la unión de heparina y la activación de antitrombina, [57] y la actividad del inhibidor de la vía del factor tisular. [58]Los anticuerpos antifosfolípidos también neutralizan la capacidad de β2GPI para estimular la actividad del activador del plasminógeno de tipo tisular, que inhibe la fibrinólisis. [59] También se ha informado que los anticuerpos anti-β2GPI perjudican la capacidad de β2GPI para inhibir la agregación de plaquetas dependiente de VWF, [60] y complemento activación. [61] Finalmente, los niveles elevados de factor de coagulación XI son un factor de riesgo para la trombosis en la población general [62] , y un informe indicó que los pacientes con SAF tienen niveles más altos de la forma activa de tiol libre del factor XI en comparación con los controles pareados por edad y sexo. [63]

La anexina A5 se une a la fosfatidilserina y forma una red bidimensional, o "escudo anticoagulante", sobre bicapas de fosfolípidos, [64] que inhibe la actividad procoagulante mediada por fosfolípidos. Si bien este fenómeno se ha estudiado

principalmente in vitro, se han observado cantidades sustanciales de anexina A5 en la superficie de las vellosidades placentarias, [65,66] aunque no se han informado hallazgos similares con respecto al endotelio vascular. En presencia de anticuerpos β2GPI y anti-β2GPI, la red de anexina V se rompe, exponiendo la fosfatidilserina procoagulante. [67,68] Los experimentos in vitro indican que la hidroxicloroquina protege el escudo de anexina V, [69,70] y tiene eficacia contra la trombosis mediada por APLA en un modelo murino. [La] pérdida de anexina A5 en los trofoblastos de la placenta y las células endoteliales es un mecanismo potencial para la pérdida de embarazo inducida por APLA. [65,66] El anticuerpo anti-β2GPI también se une a β2GPI en trofoblastos placentarios resultantes del factor tisular y la activación de neutrófilos mediada por complemento, lesión de trofoblasto, inhibición del crecimiento y diferenciación, y pérdida fetal en modelos animales. [72]

3.3 Activación celular

APLA, particularmente anti-β_2 GPI, activar las células vasculares, incluyendo las células endoteliales, [73-75] monocitos, [76,77] neutrófilos, [78] y plaquetas. [79-81] La activación de células endoteliales transforma la superficie endotelial normalmente anticoagulante en un fenotipo procoagulante. [82] Las células endoteliales activadas muestran un aumento en la expresión de moléculas de adhesión (E-selectina, VCAM-1, ICAM-1), [74,83,84] von Willebrand Factor [85] , factor tisular (TF), [86] y citoquinas proinflamatorias, [87] la disminución de los niveles de óxido nítrico derivado de células endoteliales [88] y la liberación de micropartículas con propiedades proinflamatorias y procoagulantes [89] , [90,91 La] activación de monocitos también puede ser importante en la patogenia de la SAF. Los primeros estudios demostraron que los anticuerpos anti-β2GPI activan los monocitos de una manera dependiente de la anexina A2 a través de una vía que involucra al receptor 4 similar a Toll (TLR4) en balsas de lípidos. [77] Estudios más recientes también han implicado a otros miembros de la vía TLR, como TLR2 y TLR7. [92,93] Al igual que las células endoteliales, los monocitos activados expresan factor tisular y elaboran citoquinas inflamatorias, [77] y los monocitos circulantes en pacientes con SAF muestran una firma genética activada. [94] Los neutrófilos son activados por APLA, liberando trampas extracelulares de neutrófilos (NETS) [78] , y expresando una firma génica de interferón [78] . Las interacciones de β2GPI y APLA con plaquetas no están tan bien caracterizadas. No hay pruebas convincentes de la unión de los anticuerpos β2GPI o anti-β2GPI a las plaquetas no estimuladas. Sin embargo, en condiciones de flujo, APLA induce la adhesión de plaquetas al colágeno en una glicoproteína plaquetaria 1b y apoER2 de manera dependiente, [79,80] mientras que en condiciones sin flujo, APLA potencia la activación plaquetaria en presencia de trombina por debajo del umbral. [81]

In vivo, los ratones deficientes en anexina A2, TLR4 o apoER2, o tratados con un inhibidor de NF-B están relativamente protegidos de la trombosis después de la inyección de APLA derivado del paciente. [95-98] Sin embargo, no se han descrito modelos en los que los ratones desarrollen trombosis espontánea después del tratamiento con APLA, lo que lleva a algunos a postular que la trombosis asociada con APLA puede implicar un proceso de "dos golpes". Por ejemplo, el APLA circulante puede proporcionar el primer golpe al inducir un estado procoagulante generalizado debido a la inhibición de las actividades anticoagulantes y / o fibrinolíticas naturales, o la activación de células endoteliales vasculares y leucocitos circulantes que conducen a niveles elevados de micropartículas, ADN extracelular u otro procoagulante. materiales En este escenario, un segundo golpe puede consistir en una lesión vascular localizada adicional, tal vez un estímulo infeccioso o inflamatorio, lo que lleva al desarrollo de un trombo. Alternativamente,

3.4 Activación del complemento

Un papel importante de la activación del complemento en SAF se demostró por primera vez en modelos murinos de pérdida de embarazo asociada a APLA. [99,100] Se creía que los productos del complemento C3a y C5a causaban inflamación placentaria y los ratones deficientes en los receptores C3, C4, C5 o C5a estaban protegidos de la pérdida fetal inducida por la IgG de APLA. [101] Posteriormente, se ha demostrado que la activación del complemento contribuye a APLA trombosis mediada en ratones como se demuestra por la capacidad de los inhibidores de C5 para prevenir la trombosis en animales que recibieron infusión de anti-β_2 GPI. [102-104] La activación del complemento por APLA conduce a la generación de la anafilotoxina C5a, que recluta monocitos y neutrófilos, activa las células endoteliales e induce la expresión del factor tisular. [105,106] Sin embargo, aunque se han detectado niveles aumentados de productos de activación del complemento en pacientes con SAF, no se ha demostrado que estos se correlacionen con la trombosis. [107] El factor H del complemento (CFH), un homólogo de β_2 GPI, también se une a los fosfolípidos aniónicos y algunos pacientes con SAF tienen anticuerpos contra la CFH; [108] sin embargo, su papel en la patogénesis de la trombosis no se ha demostrado. Existe evidencia que respalda la activación de las vías de complemento clásica y alternativa en pacientes con SAF catastrófico, [109] y eculizumab (anticuerpo monoclonal anti-C5a humanizado) se ha utilizado con éxito en el CAPS y el SAF que complican el trasplante renal. [110-114]

3.5 Interrupción de la inmunidad innata y generación de APLA.

El origen de APLA sigue siendo enigmático, pero se cree que se debe a una pérdida de tolerancia inmune y perturbaciones de la inmunidad innata, posiblemente provocadas por un estímulo infeccioso. APLA puede ser inducida en ratones sensibilizados con un CMV derivado de péptido, [115] y de la proteína H de Streptococcus pyogenes ha sido demostrado que se unen β_2 GPI y exponer los epítopos ocultos que pueden inducir la producción de anti-β_2 GPI. [116,117] La oxidación de β_2 GPI por oxígeno reactivo y especies nitrosativas también aumenta su inmunogenicidad. [118] En un modelo murino, los ligandos de TLR4 pueden desencadenar una ruptura en la tolerancia inmune e inducir la producción de APLA y una enfermedad similar a LES. [119] TLR7,

TLR8 y TLR9 también pueden contribuir al desarrollo de APLA patógeno al influir en la autorreactividad de las células B. [120 - 123] La inhibición de estos receptores es un objetivo terapéutico potencial en pacientes con LES y APLA.

4. EVALUACIÓN DEL RIESGO TROMBOTICO EN SAF

La predicción del riesgo trombótico en SAF es un reto. Si bien se puede obtener información suficiente de las pruebas de laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos para proporcionar una odds ratio aproximada para la predicción de la trombosis, la extrapolación directa de estas proporciones a un individuo específico es difícil. Un problema importante en el campo del SAF es la identificación de biomarcadores clínicos y de laboratorio robustos y fácilmente medibles que predicen con precisión el riesgo de eventos cardiovasculares.

4.1 Perfil APLA y trombosis.

Las pruebas actuales para APLA detectan anticuerpos que pueden tener especificidades distintas o superpuestas. La positividad de AL está más fuertemente asociada con la trombosis arterial y venosa que los anticuerpos aCL o anti-β2GPI. [6] Sin embargo, existe una variación significativa en la fuerza de esta asociación en diferentes estudios que podrían deberse a diferencias en la metodología, incluidos los métodos utilizados para detectar AL y la inclusión variable de AL que no fueron persistentemente positivas. Los estudios retrospectivos y prospectivos no muestran una asociación consistente entre trombosis y aCL. [12, 124] Dado que β_2 GPI es el antígeno primario en SAF, el anti-β_2Anticuerpo GPI se propuso inicialmente como el APLA más clínicamente relevante y predictivo y varios estudios retrospectivos primeros mostró que anti-β_2 GPI de hecho se correlacionan con el riesgo trombótico; [125 - 127] , aunque estos resultados no han sido universalmente confirmado y estudios recientes sugieren que el riesgo trombótico conferida por anticuerpos anti-β2GPI puede ser modesta, con o entre 1/5 a 2/5. [125]

De manera más definitiva, los pacientes que tienen dos o más tipos de APLA (LA, aCL y / o anti-β_2 GPI) parecen tener un mayor riesgo de desarrollar trombosis. En el estudio La warfarina en el síndrome antifosfolípido (WAPS, por sus siglas en inglés), los pacientes con anticuerpos contra el GPI de AL y anti-β_2 tuvieron un riesgo significativamente mayor de trombosis (OR 4.1, IC 95% 1.3–13.5). [12] En un análisis retrospectivo de 160 pacientes con SAF positivos para LA, aCL y anti-β_2 GPI, llamados pacientes "triple positivos", la incidencia acumulada de trombosis recurrente fue de 12.2%, 26.1% y 44.2% después de 1, 5 y 10 Años de seguimiento, respectivamente. [11]En un estudio prospectivo multicéntrico de 102 pacientes 'triple positivos', la tasa de primera trombosis fue de 5.3% por año, con una incidencia acumulada de 37.1% en 10 años. [128] De manera similar, la tasa anual de un primer evento trombótico en mujeres portadoras de APLA con doble o triple positividad (1.27%) fue dos veces más alta que en mujeres con positividad única (0.65%). [129] En un estudio prospectivo de casos y controles, la triple positividad también fue un factor de riesgo para el fracaso del embarazo [OR 4.1 (IC 95% 1.o-16.7) en mujeres con SAF primario. [130]Dichos resultados pueden reflejar no solo la presencia de los tres tipos de anticuerpos, sino también el hecho de que estos pacientes tenían niveles altos de anticuerpos que cumplían completamente con los criterios positivos definidos por el esquema de clasificación de Sydney. De hecho, se ha sugerido que la triple positividad para APLA puede reflejar no solo especificidad, sino niveles altos de anticuerpos con título y actividad suficientes para causar positividad en los tres ensayos.

IgG anti-beta $_2$ anticuerpos GPI-dominio1 parecen estar más fuertemente asociada con una historia de trombosis y morbilidad obstétrica en comparación con los anticuerpos para otras regiones de la proteína. [26, 131] Pengo et al. demostraron que los anticuerpos IgG anti-β_2 GPI de dominio 1 tenían más probabilidades de persistir a las 12 semanas, se asociaron con triple positividad y se correlacionaron con el riesgo trombótico. [132] En un estudio reciente, anti-beta $_2$ anticuerpos GPI-dominio1 predijo sucesos clínicos con una OR de 17 (95% CI, 7,1 a 40,5) aunque no se suman a la exactitud diagnóstica del panel estándar APLA. [133]

4.2 Puntuaciones de riesgo clínico.

Además del perfil APLA, se han desarrollado varias puntuaciones de riesgo que combinan hallazgos clínicos y / o de laboratorio en un intento de identificar mejor a las personas con riesgo de trombosis relacionada con SAF. La puntuación de antifosfolípidos (aPL-S) incluye la positividad y títulos de LA, aCL y anti-β_2 GPI, y se desarrolló para predecir el riesgo de eventos clínicos relacionados con el SAF en pacientes con trastornos autoinmunes [134] y posteriormente se validó en dos grupos independientes de pacientes con Enfermedades autoinmunes. [134] La puntuación global del síndrome antifosfolípido (GAPSS) se desarrolló inicialmente para predecir tanto la trombosis relacionada con el SAF como la pérdida del embarazo en una cohorte de pacientes con LES. [135]En contraste con el aPL-S, el GAPSS incluyó factores de riesgo cardiovascular convencionales además de los perfiles APLA; los puntos asignados sobre la base de un modelo de predicción multivariable fueron: 3 para hiperlipidemia, 1 para hipertensión arterial, 5 para aCL IgG / IgM, 4 para anti-β2GPI IgG / IgM, 3 para anti-fosfatidilserina / protrombina IgG / IgM y 4 para LA) y pareció mejorar la predicción de eventos clínicos relacionados con SAF en comparación con el perfil APLA solo; una puntuación de los valores de GAPSS ≥10 tuvo la mejor precisión diagnóstica. Los autores posteriormente validaron esta puntuación en una cohorte de pacientes con SAF primario. [136]El puntaje se validó prospectivamente en un grupo de pacientes con SAF y LES, en los que un GAPSS> 16 predijo la trombosis. La validación independiente del GAPSS en una cohorte japonesa de pacientes con enfermedad autoinmune, así como el SAF primario también confirmó puntuaciones más altas en pacientes con trombosis, con una precisión diagnóstica máxima para GAPSS> 6, pero no pudo verificar su valor predictivo para la pérdida del

embarazo. [137]Además, el corte óptimo en la puntuación de GAPSS fue diferente en todos estos estudios, lo que puede atribuirse a las diferencias en las características de referencia de la cohorte. Si bien la puntuación GAPSS puede aumentar la utilidad de APLA para predecir la trombosis en APS, aún debe validarse en pacientes con APLA asintomática y su superioridad a las pruebas estándar de APLA solo requiere una confirmación adicional. Además, esta puntuación incluye anti-fosfatidilserina / protrombina IgG / IgM que no se realizan de forma rutinaria, lo que limita su aplicación generalizada.

4.3 Otros factores de riesgo trombóticos

La presencia de otros factores de riesgo cardiovascular es de gran importancia para predecir el riesgo de trombosis en pacientes con APS, ya que pueden 1) aumentar el riesgo de trombosis y 2) ser modificables. Si bien la persistencia y los altos niveles de APLA son el principal factor de riesgo para la trombosis en el SAF [1] , estos pacientes también pueden tener otros factores de riesgo que contribuyen al riesgo de trombosis. Por ejemplo, en el estudio RATIO, un gran estudio multicéntrico que examinó los factores de riesgo de trombosis arterial en mujeres menores de 50 años, la presencia de AL (relación DRVVT ≥ 1.15) se asoció con un OR de 5.3 (IC 95% 1.4 –20.8) para el infarto de miocardio y 43.1 (IC 95% 12.2-152) para el accidente cerebrovascular. [124]Sin embargo, en mujeres con AL que toman anticonceptivos orales, el OR para estos eventos aumentó dramáticamente; para MI, 21.6 (IC del 95%: 1.9–242.0), y para ictus, 201.0 (IC del 95%: 22.1–1828.0). Se observaron aumentos similares en el OR para eventos arteriales en mujeres con AL que fumaban. Múltiples otros factores de riesgo, como la presencia de LES, trombofilia hereditaria, inmovilización, embarazo y enfermedad cardiovascular aterosclerótica también pueden aumentar el riesgo de trombosis.

5. GESTIÓN DE LA TROMBOSIS EN SAF.

Dado que la mayoría de los estudios implican una alta tasa de trombosis recurrente en pacientes con SAF, la anticoagulación a largo plazo con un antagonista de la vitamina K (AVK) es el tratamiento estándar para los pacientes que desarrollan trombosis. [138] Garcia et al. realizó una revisión sistemática cuidadosa de 8 estudios prospectivos que evaluaron pacientes con un primer evento trombótico relacionado con SAF e informó que la tasa de trombosis recurrente después de detener la anticoagulación en pacientes con APLA fue 40% más alta que en aquellos con TEV no relacionados con APLA [parientes no ajustados riesgo 1.4 (IC 95% 0.99–2.36)]. [139]La calidad general de los estudios fue deficiente debido a la gran variedad de criterios de inclusión y exclusión, el uso de puntos de corte no estándar para la positividad de APLA y las pruebas de laboratorio que no cumplieron con los criterios ISTH. Aún así, estos resultados apoyan una mayor tasa de trombosis recurrente después de detener la anticoagulación en pacientes con SAF. Además, una proporción significativa de pacientes con SAF desarrollan trombosis recurrente mientras reciben anticoagulación terapéutica. [7, 11] Los pacientes con SAF trombótico tienen un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular posterior que los pacientes sin estos anticuerpos [138]En el estudio SAF de Viena, una cohorte observacional prospectiva, pacientes con AL positivos, con o sin trombosis, tuvieron una mayor mortalidad a los 10 años (supervivencia relativa acumulada 87%) en comparación con una población de referencia emparejada por edad, sexo y año de inclusión. [140]

Aunque los anticoagulantes orales directos (DOAC) se utilizan cada vez más en pacientes con trombosis asociada con APLA, los antagonistas de la vitamina K (AVK) siguen siendo el estándar de atención. Sin embargo, los médicos deben ser conscientes de que, debido a los efectos sutiles de la AL en el INR, la monitorización de AVK puede no ser confiable en un subconjunto de estos pacientes, lo que conduce a una anticoagulación inadecuada a pesar de los INR terapéuticos aparentes. [141] El INR en pacientes con AL puede ser altamente dependiente de la tromboplastina utilizada en el ensayo, [142] , y la mayoría de los pacientes de AL tienen un INR leve al inicio del estudio cuando se analizan contra un panel de tromboplastinas. [142]Un informe encontró que aproximadamente el 10% de los pacientes con AL tratados con AVK puede tener un INR falsamente prolongado, cuando los rangos terapéuticos se compararon directamente con un ensayo de factor X cromogénico [141] . Se ha sugerido que una vez que los pacientes con AL tratados con VKA logren un INR terapéutico (2.0–3.0), se deben controlar los niveles de protrombina para asegurar niveles terapéuticos en el rango de 25 a 35%. [143] También se pueden considerar otros ensayos que incluyen ensayos de efectos cromogénicos para monitorizar el AVK en pacientes con AL. Los resultados de las pruebas de generación de trombina se correlacionan con la actividad de LA, [144]y estos también pueden resultar ser una herramienta útil para monitorear la adecuación de la anticoagulación. Efthymiou et al. observó que el potencial de trombina endógeno y la generación máxima de trombina se correlacionaban inversamente con el INR; sin embargo, uno de cada cinco pacientes con SAF tuvo un aumento en la generación de trombina que superó la esperada en relación con la intensidad de la anticoagulación evaluada por el INR. [145]

5.1 Trombosis venosa

El tratamiento estándar para el SAF trombótico es la anticoagulación inicial con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular que se convierte en un AVK, comúnmente warfarina, que se continúa indefinidamente. Se recomienda un índice normalizado internacional (INR) objetivo de 2.5 (2.0–3.0). Debido a que un subconjunto significativo de estos pacientes desarrolla trombosis recurrente a pesar de la anticoagulación, se ha cuestionado la adecuación de este objetivo de INR. Sin embargo, dos ensayos aleatorios que compararon la intensidad estándar (INR 2.0–3.0) versus la intensidad alta (INR 3.0–4.0) anticoagulación con warfarina en pacientes con SAF no encontraron diferencias en las tasas de trombosis recurrente o hemorragia mayor, lo que respalda el uso de intensidad estándar anticoagulación [146, 147]La duración óptima de la

anticoagulación no está clara, la recomendación actual es que la anticoagulación para la profilaxis secundaria debe continuarse indefinidamente. [148] Si bien los autores están de acuerdo con esta recomendación, enfatizamos que todos los casos deben considerarse de forma individual, y la duración de la anticoagulación debe ser dictada por la relación riesgo / beneficio específico del paciente, sopesando el riesgo de trombosis recurrente, contra la probabilidad De sangrado, caídas y acatamiento. La anticoagulación a corto plazo (de 3 a 6 meses) puede ser adecuada para los pacientes con APLA que desarrollan trombosis en el contexto de un factor de riesgo reversible, o aquellos que posteriormente obtienen un resultado negativo para APLA. [148]Si bien los niños pueden desarrollar APLA y trombosis, su tasa de trombosis recurrente es inferior a la de los adultos y es posible que no requieran anticoagulación a largo plazo. [149 La] Tabla 3 resume las recomendaciones de tratamiento para SAF y APLA.

Tabla 3. Resumen de recomendaciones de tratamiento para SAF y APLA.

Entorno clínico	Recomendación	Comentarios adicionales
Primera trombosis venosa en SAF	Anticoagulación con VKA (INR 2–3)	No hay beneficio claro de la anticoagulación de alta intensidad
		Datos insuficientes para apoyar el uso rutinario de DOAC
Trombosis arterial en SAF	Anticoagulación de intensidad estándar ASA + con VKA (INR 2–3), o	Un estudio no mostró beneficios de ASA + VKA sobre ASA en SAF con accidente cerebrovascular; los resultados no son generalizables ya que APLA se probó solo al inicio del estudio y con un INR objetivo más bajo
	Anticoagulación VKA de alta intensidad (INR 3–4) en pacientes de alto riesgo	
Trombosis recurrente en SAF	Confirmar que se mantiene el INR terapéutico.	No hay datos de ensayos clínicos. Basado en la observación clínica y la opinión de expertos.
	Puede considerar LMWH o anticoagulación de alta intensidad con VKA (INR 3–4).	
	Considere la adición de hidroxicloroquina, estatina	
SAF obstétrico (sin trombosis previa)	ASA + LMWH	
	Dosis profiláctica LMWH continuó hasta 6 semanas después del parto	
Obstetric SAF con trombosis previa	Aspirina de baja dosis con dosificación terapéutica de HBPM.	Iniciar LMWH (y detener el VKA) en o antes del diagnóstico de embarazo.
	Después del embarazo, puede volver a la VKA para continuar la anticoagulación de forma indefinida.	
SAF catastrófico	HNF más dosis altas de esteroides (metilprednisolona 1000 mg / kg / día durante 3 o más días)	Los datos de observación apoyan el uso de eculizumab, rituximab, plasmaféresis y defibrotide.
APLA asintomática	Considere la aspirina para pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular	Ningún papel de la profilaxis primaria con aspirina en ausencia de factores de riesgo cardiovascular
	Hidroxicloroquina para pacientes con LES concomitante	
	Tromboprophylaxis en situaciones de alto riesgo, como cirugía u hospitalización.	
	Abordar los factores de riesgo reversibles, como la obesidad, el	

Entorno clínico	Recomendación	Comentarios adicionales
	tabaquismo y los anticonceptivos orales combinados	

5.2 Trombosis arterial

El estudio Antifosfolípidos Anticuerpos y Accidentes Cerebrovasculares (APASS, por sus siglas en inglés), un subgrupo del Estudio de Accidentes Cerebrovasculares Recurrentes de Warfarina-Aspirina (WARSS), evaluó la presencia de warfarina versus aspirina para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular en pacientes con APLA.

La tasa de ictus recurrente fue similar en los grupos de warfarina (INR 1.4–2.8) y aspirina; [150] sin embargo, estos resultados pueden no ser generalizables a todos los pacientes con SAF y accidente cerebrovascular, ya que los APLA se probaron solo una vez al inicio del estudio, y se incluyeron los anticuerpos aCL de bajo título.

Un pequeño ensayo aleatorizado que informó tasas más bajas de accidente cerebrovascular recurrente en pacientes tratados con aspirina más warfarina versus aspirina sola, [151]sin embargo, este estudio tuvo una tasa de incidencia inesperadamente alta de accidente cerebrovascular recurrente (8 de 11 en el brazo de aspirina y 3 de 11 en el brazo de combinación) durante un seguimiento medio de aproximadamente 4 años. No hay otros ensayos prospectivos de prevención de accidente cerebrovascular secundario en SAF.

El informe de 2011 por un grupo de trabajo de la 13 º Congreso Internacional de APLA sugiere que los pacientes con SAF definidas y trombosis arterial deben ser tratados con warfarina en un INR> 3,0 o combinados anti-plaquetaria y anticoagulante (INR 2,0-3,0) terapia. [148] Sin embargo, no hubo consenso sobre el uso de la anticoagulación de alta intensidad y varios miembros del grupo de trabajo opinaron que la anticoagulación de intensidad estándar (INR 2–3) es adecuada para la tromboprofilaxis secundaria de eventos arteriales. [148] En el contexto de datos inadecuados sobre la eficacia y la seguridad, creemos que la anticoagulación de alta intensidad se debe usar con mucha prudencia, si es que se aplica en los pacientes con SAF, y se debe reservar para aquellos con un perfil de alto riesgo de APLA y factores de riesgo cardiovascular adicionales en los cuales beneficio supera el riesgo de sangrado.

5.3 Anticoagulantes orales directos.

El uso de AVK es problemático en algunos pacientes debido a la necesidad de un monitoreo frecuente y numerosas interacciones de alimentos y medicamentos, así como los efectos directos de la AL en el monitoreo preciso del INR. Por lo tanto, en teoría, los anticoagulantes orales directos (DOAC) presentan una alternativa atractiva. Hasta hace poco, los datos publicados sobre su uso en SAF se limitaban a informes anecdóticos en estudios de casos y series de casos con resultados variables. [152] - [155]

Tres series de casos que incluyen un total de 69 (35, 26 y 8) pacientes con SAF trombótico informaron perfiles de seguridad aceptables para DOAC con tasas bajas de trombosis recurrente. [156] - [158]Sin embargo, otras series informaron altas tasas de trombosis recurrente que incluyen eventos arteriales en pacientes con TEV trombótico que se cambiaron a un DOAC, lo que genera mayores preocupaciones sobre la eficacia. Estas series representaron una población seleccionada de pacientes que no pudieron mantener los INR terapéuticos con VKA o la terapia con VKA fallida, y muchos de los que tenían trombosis recurrente tenían SAF de alto riesgo con APLA triple positivo o antecedentes de eventos arteriales. [152] , [153] , [159]

El recientemente informado Rivaroxaban en el estudio de SAF (RAPS) fue un ensayo de no inferioridad de fase 2/3 que asignó al azar a pacientes con SAF trombótico que tomaban warfarina a rivaroxaban o continuaron con warfarina. [160]El criterio de valoración principal del estudio fue una evaluación de laboratorio de la eficacia de la anticoagulación mediante la medición del potencial de trombina endógena desde la aleatorización hasta el día 42. Rivaroxaban no alcanzó el umbral de no inferioridad para el objetivo primario; de hecho, el potencial de trombina endógeno fue mayor en el grupo de rivaroxaban. Sin embargo, no hubo eventos trombóticos ni sangrado clínicamente significativo en ninguno de los grupos durante los 6 meses de seguimiento. [160]

En base a esto, los autores sugirieron que rivaroxaban es una alternativa segura y efectiva a la warfarina en el SAF trombótico. Si bien estos datos son prometedores, debe notarse que seis meses es un tiempo de seguimiento relativamente corto para estos pacientes.

Además, con solo 54 y 56 pacientes en los grupos de rivaroxaban y warfarina, respectivamente, y la falta de un punto final clínico, este estudio no tuvo poder para evaluar la eficacia clínica. Se requerirán ensayos clínicos adicionales, actualmente en curso, para evaluar la eficacia de DOAC en pacientes con SAF. Mientras tanto, no se puede recomendar generalmente en estos pacientes, y su uso debe limitarse a las personas que fallan o son intolerantes a un AVK o a una heparina de bajo peso molecular.

5.4 Tratamiento del SAF trombótico refractario.

Se han notificado tasas de trombosis recurrente en exceso del 30% incluso en pacientes anticoagulados con APLA. [7] El manejo de estos casos es difícil y no hay pruebas suficientes para prescribir enfoques estandarizados. El primer paso es garantizar que el paciente esté adecuadamente anticoagulado con un INR objetivo en el rango terapéutico, así como un nivel de factor X terapéutico. [148, 161] La anticoagulación de mayor intensidad se usa a veces en pacientes con trombosis venosa recurrente. Los datos limitados apoyan el uso de heparina de bajo peso molecular como una alternativa eficaz a la warfarina en el SAF; [162] esto se puede usar como una alternativa en pacientes que no pueden lograr un INR terapéutico o que tienen trombosis recurrente a pesar de la anticoagulación de alta intensidad (INR> 3). Para pacientes aún refractarios, se pueden considerar terapias complementarias no anticoagulantes como la hidroxicloroquina, las estatinas y el rituximab; [148] sin embargo, no hay estudios clínicos bien diseñados que respalden su uso. Estos agentes se discuten a continuación.

6. TRATAMIENTO DE SAF CATASTROFICO.

Los CAPS pueden ser un diagnóstico difícil de realizar en pacientes sin un historial conocido de APLA. Un retraso en el diagnóstico puede tener consecuencias letales. El diagnóstico temprano es esencial para rescatar a los pacientes con esta afección potencialmente progresiva y rápidamente mortal. No se han realizado ensayos prospectivos para tratamientos de CAPS, y no se esperan para este trastorno raro. El tratamiento óptimo de CAPS es desconocido. Sobre la base de los datos de observación y la opinión de los expertos, la anticoagulación con heparina y los esteroides en dosis altas (1000 mg de metilprednisolona al día durante 3 días o más) son el pilar de la terapia. Las recomendaciones adicionales incluyen la búsqueda y el tratamiento de cualquier factor precipitante, como la infección y el desbridamiento / amputación de tejidos necróticos para limitar la inflamación. Se ha demostrado que el intercambio de plasma mejora la mortalidad en el registro CAPS. [3] La inmunoglobulina intravenosa sola no parece ser beneficiosa en pacientes con CAPS. [3]

Se ha informado que eculizumab trata con éxito a pacientes con CAPS refractario, [110 - 114] y un estudio en curso de la fase 2 está evaluando la eficacia de eculizumab en la prevención de CAPS recurrentes después del trasplante renal (clinicaltrials.gov # NCT01029587). Eculizumab aumenta el riesgo de infección meningocócica y los pacientes deben vacunarse antes de comenzar el tratamiento. [163] El antiagonista del receptor de adenosina, Defibrotide, tiene efectos antitrombóticos, profibrinolíticos y antiinflamatorios en las células endoteliales vasculares y también bloquea la expresión del factor tisular de los neutrófilos. Defibrotide está aprobado para el tratamiento del síndrome de obstrucción sinusoidal hepática después del trasplante de células madre. Se cree que actúa disminuyendo la inflamación endotelial y se ha utilizado para tratar CAPS refractarios. [164]

7. GESTIÓN DEL SAF OBSTÉTRICO.

El manejo del SAF obstétrico sigue siendo controvertido, en gran parte debido a que numerosos estudios observacionales y aleatorios utilizaron diferentes definiciones de aborto espontáneo recurrente, preeclampsia o insuficiencia placentaria, y se analizaron diferentes APLA, con variabilidad en los valores de corte para pruebas positivas y en los perfiles de APLA. Un estudio observacional prospectivo informó nacimientos vivos en el 71% de los embarazos tratados con aspirina en combinación con heparina o LMWH. [165] Dos estudios aleatorios que compararon la aspirina han demostrado una mayor tasa de nacidos vivos con aspirina y heparina no fraccionada en comparación con la aspirina sola, aunque se emplearon diferentes dosis de heparina. [166, 167] Sin embargo, dos estudios prospectivos que evaluaron la combinación de heparina de bajo peso molecular con aspirina versus aspirina sola no pudieron replicar estos resultados, debido principalmente a los resultados mejores a los esperados en el grupo de aspirina sola, que tuvo 72% de nacidos vivos. [168, 169] Una revisión reciente de Cochrane concluyó que no se ha demostrado que la aspirina sola mejore los resultados del embarazo en el SAF. [170] Un metaanálisis posterior concluyó que la combinación de aspirina y heparina no fraccionada mejora los resultados en el SAF obstétrico, mientras que la eficacia de la aspirina con HBPM no está demostrada. [171] El enfoque más común, respaldado por las directrices del American College of Chest Physicians es la combinación de heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular; dosis profilácticas o intermedias) y aspirina de dosis baja (75–100 mg) diariamente para mujeres que cumplen con los requisitos clínicos y serológicos. Criterios para el SAF obstétrico. [172] En mujeres con SAF y trombosis previa, aspirina y *dosis terapéutica.* LMWH debe ser empleado. Debido a que la warfarina se ha relacionado con malformaciones fetales, las mujeres que están anticoaguladas con VKA deben cambiarse a LMWH antes o al momento del diagnóstico de embarazo. La evidencia sobre cómo manejar a las mujeres que cumplen con los criterios serológicos para APLA pero que no cumplen con los criterios clínicos para el SAF obstétrico o, alternativamente, aquellas con tres o más abortos involuntarios y APLA de bajo título que no cumplen con los criterios serológicos para APLA se limita a los estudios observacionales con resultados contradictorios. [173, 174 La] terapia con aspirina y LMWH se podría considerar, de forma individual, para las mujeres con un perfil APLA de alto riesgo, LES concomitante o preeclampsia. Se necesitan más estudios clínicos para determinar el manejo óptimo de las mujeres con APLA positivo.

8. ENFOQUES TERAPÉUTICOS NO ANTICOAGULANTES

La información sobre los mecanismos patogénicos involucrados en el SAF ha identificado nuevos enfoques terapéuticos dirigidos que incluyen la inhibición de vías de señalización específicas y terapias inmunomoduladoras, que pueden ser particularmente útiles en pacientes con SAF trombótico refractario y LES subyacente. Los informes de casos de CAPS, así como los estudios en modelos animales, sugieren que las terapias dirigidas de intercambio de plasma, defibrotida y complemento también pueden ser efectivas.

8.1 Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina es una terapia establecida para el LES debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Se ha informado que reduce el riesgo de trombosis arterial y venosa en pacientes con LES, con y sin APLA. [175] Los mecanismos potenciales incluyen una disminución de la actividad del lupus, así como la modulación de los efectos de APLA. Se ha demostrado que la hidroxicloroquina inhibe los efectos protrombóticos de APLA inyectados en ratones [71] y se informó que inhibe la expresión de GPIIb / IIIa por plaquetas expuestas a un agonista del receptor de trombina en presencia de APLA de IgG humana (aunque no se emplearon anticuerpos dependientes de la activación). [176]Rand et al. demostraron que la hidroxicloroquina reduce la unión de APLA y restaura la expresión de la anexina V mediante sincitiotrofoblastos humanos cultivados. [177] Un estudio retrospectivo sugiere que el tratamiento con HCQ puede reducir los niveles de APLA en pacientes con SAF, aunque las diferencias en pacientes tratados y no tratados fueron mínimas. [178]

Un pequeño estudio prospectivo informó que la adición de hidroxicloroquina a la comparación de la anticoagulación con un AVK (fluindona) redujo el TEV en pacientes con SAF primario: 30% de los pacientes en el grupo de monoterapia, pero ninguno en el grupo con hidroxicloroquina desarrolló un TEV durante 36 meses de seguimiento. [179] Un estudio retrospectivo de cohorte de mujeres embarazadas con APLA informó tasas ligeramente más altas de nacidos vivos (67% versus 57%; P = .05) y una menor prevalencia de morbilidad del embarazo relacionada con APLA (47% versus 63%; P = .004) en mujeres que recibieron hidroxicloroquina durante 6 meses antes y continuaron durante todo el embarazo. [180]Se recomienda la administración de hidroxicloroquina para pacientes con APLA positivos con LES; sin embargo, actualmente no existe una calidad alta que respalde el uso de hidroxicloroquina en pacientes con SAF primario. Desafortunadamente, un ensayo multicéntrico y aleatorizado de hidroxicloroquina para la prevención de la trombosis primaria en pacientes con SAF primario (clinicaltrials.gov # NCT01784523) se terminó debido a la mala acumulación.

8.2 Estatinas

Desde hace tiempo se sabe que las estatinas tienen propiedades antiinflamatorias. Las estatinas bloquean la activación inducida por APLA de células endoteliales in vitro [181] , e inhiben la expresión del factor tisular inducida por APLA. [182] La simvastatina y la pravastatina inhiben la pérdida fetal inducida por APLA en un modelo murino. [72] Un pequeño estudio prospectivo demostró que el tratamiento con fluvastatina durante 3 meses redujo de manera reversible los niveles de biomarcadores inflamatorios y trombosis en pacientes con APLA. [183] Según los resultados del ensayo JUPITER, que demostraron que la rosuvastatina redujo la incidencia de trombosis venosa en individuos sanos sin hipercolesterolemia, [181]Se ha sugerido que las estatinas deben considerarse en pacientes con APLA y antecedentes de eventos arteriales e hiperlipidemia. [184] Se necesitan más estudios clínicos para establecer su papel en la tromboprofilaxis primaria y como terapia adyuvante en el SAF.

8.3 Terapia dirigida a células B

Informes anecdóticos han reportado un efecto beneficioso de Rituximab en los títulos de APLA. [185]Un estudio piloto reciente de Rituximab en SAF primario informó que Rituximab tenía cierta eficacia en el control de las manifestaciones no relacionadas con los criterios, como trombocitopenia, anemia hemolítica y úlceras en la piel, aunque no cambió sustancialmente el perfil de APLA. [186]

Hay datos equívocos sobre el uso de ritixumab en CAPS. Quince de veinte (75%) pacientes del registro de CAPS que recibieron rituximab en combinación con el tratamiento de primera línea debido a presentaciones graves o trastornos linfoproliferativos asociados, o como tratamiento de segunda línea debido a CAPS refractarios recuperados del episodio agudo. [187]Otras terapias dirigidas por células B han mostrado actividad en modelos murinos.

El bloqueo coestimulador con antígeno linfocítico T citotóxico 4 (CTLA4) Ig impidió la activación de células B y la producción de APLA si se administró antes del desarrollo de APLA, aunque no pudo disminuir los niveles de APLA establecido. En otro enfoque, la inhibición del factor activador de células B (BAFF) previno el inicio de SAF y prolongó la supervivencia en ratones autoinmunes. [188, 189] Estas vías son objetivos particularmente atractivos ya que un bloqueador de CTLA4 (Abatacept) y un antagonista de BAFF (Belimumab) están aprobados para su uso en otros trastornos autoinmunes.

8.4 Modulación de vías de señalización intracelular.

Como se señaló anteriormente, varias vías de señalización intracelular están involucradas en los efectos patógenos de APLA y presentan posibles dianas terapéuticas. Por ejemplo, la inhibición de NFκB inhibe la activación celular y la trombosis inducidas por APLA, [98] y la inhibición de TLR4 parece inhibir la expresión del factor tisular (TF) inducido por anti-β2GPI / β2GPI. [190] Sin embargo, no se han definido interacciones entre las múltiples vías de señalización implicadas en el SAF, y se necesitan más estudios para identificar los objetivos óptimos para la prevención de las respuestas de señalización patológica al APLA.

9. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS ASIMPOMÁTICOS

Los APLA asintomáticos están presentes en el 1% al 5% de los individuos sanos sin antecedentes de eventos trombóticos y hasta del 11% al 86% de los individuos con LES; estas amplias estimaciones reflejan en parte el uso de diferentes ensayos y enfoques

no estandarizados para la detección de APLA. Es difícil predecir la tasa de primera trombosis en estos pacientes, aunque un estudio prospectivo de portadores de APLA triple positivo informó una incidencia anual de tromboembolismo del 5,3% que no disminuyó con el uso de aspirina administrada de manera no controlada. [128]

Un ensayo aleatorizado que aborda el uso de aspirina en pacientes sin tratamiento previo con trombosis, el ensayo APLASA, finalizó antes de tiempo debido a una tasa inesperadamente baja de trombosis y, por lo tanto, no tenía suficiente poder, pero no detectó una reducción de la trombosis en pacientes tratados con aspirina.[191] Si bien actualmente no existe una fuerte evidencia que apoya el uso de la aspirina para los portadores de APLA y sin otra factores de riesgo cardiovascular[192] , el nivel de evidencia es pobre, y el 13º Congreso el grupo de trabajo anticuerpos antifosfolípido dio dosis bajas de aspirina una recomendación 2C grado de primaria Tromboprofilaxis en individuos con un perfil de APLA de alto riesgo, especialmente en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular. [148]

Una revisión sistemática reciente de 5 estudios con 154 embarazos también concluyó que la profilaxis primaria con aspirina no mejora los resultados obstétricos en mujeres sanas que son portadoras asintomáticas de APLA. [193]La profilaxis con HBPM o aspirina puede considerarse en períodos de alto riesgo como la cirugía y la hospitalización, aunque la anticoagulación en tales entornos probablemente sea más efectiva. [194]Los anticonceptivos orales que contienen estrógeno son un importante factor de riesgo de eventos trombóticos arteriales en mujeres jóvenes con APLA, como lo demuestra el ensayo RATIO, y deben evitarse. [124] .

10. CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

El SAF es un trastorno inflamatorio autoinmune asociado con una incidencia sustancial de trombosis, morbilidad del embarazo y complicaciones potencialmente devastadoras, como el SAF catastrófico. Los APLA son comunes en la población general y la identificación de individuos con mayor riesgo de eventos clínicos sigue siendo un gran desafío. Anti-β_2 GPI-Domain1 anticuerpos y β_2Los LA específicos para GPI son marcadores potencialmente más específicos de riesgo trombótico, pero no están ampliamente disponibles fuera del ámbito de la investigación. El estándar actual de atención para el SAF trombótico es la anticoagulación a largo plazo con un VKA y para el SAF obstétrico, la aspirina con LMWH (o UFH), aunque estas recomendaciones se basan en datos de baja calidad en general. Hay preguntas importantes que deben abordarse en los ensayos clínicos de pacientes con APLA, como por ejemplo, si los pacientes pueden tratarse de manera segura con anticoagulación de menor duración, la importancia, si hay, de APLA que no sea aCL y anti-β_2Los anticuerpos GPI, y el manejo óptimo de pacientes con manifestaciones sin criterios de SAF y APLA asintomática, y el papel del DOAC en la prevención de la trombosis secundaria en pacientes con SAF. Hay poca evidencia para guiar el tratamiento de los pacientes que desarrollan trombosis recurrente mientras están bajo anticoagulación estándar. Se están estudiando enfoques terapéuticos innovadores centrados en la modulación inmunitaria y la definición de vías de señalización inflamatoria, que pueden proporcionar avances terapéuticos muy necesarios para esta enfermedad devastadora.

En

Puntos de práctica

- Los criterios de clasificación de "Sydney" para la clasificación de SAF requieren la presencia persistente de un anticuerpo antifosfolípido acompañado de trombosis o morbilidad del embarazo.
- La evaluación de laboratorio de APLA puede ser un reto; Los ensayos APLA se ven afectados por factores del paciente (inflamación, anticoagulantes) y variabilidad interlaboratorios.
- La anticoagulación a largo plazo con un antagonista de la vitamina K es el tratamiento estándar para los pacientes con SAF trombótico.
- Se desconoce el manejo óptimo de los pacientes con APLA que desarrollan trombosis en el contexto de un factor de riesgo reversible o aquellos que posteriormente obtienen un resultado negativo para APLA.
- La aspirina de dosis baja junto con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular es el estándar actual de atención para prevenir la pérdida de embarazo en el SAF obstétrico.

AGENDA DE INVESTIGACIÓN

- Los esfuerzos continuos hacia la estandarización universal de los ensayos APLA.
- Desarrollo de biomarcadores mejorados con mejor valor predictivo para la trombosis primaria y recurrente, y resultados adversos del embarazo en pacientes con APLA.
- Caracterización mejorada de los mecanismos y vías de señalización que subyacen a las funciones celulares alteradas en el SAF, incluida la definición de interacciones entre diversas vías de señalización y la caracterización de los roles de múltiples receptores y cómo pueden interactuar.
- Investigación adicional sobre la seguridad y la eficacia de los DOAC y las nuevas terapias antiinflamatorias e inmunomoduladoras para el SAF refractario.
- Establecimiento de lineamientos óptimos para el manejo de APLA asintomáticos.

Expresiones de gratitud

SC y KRM redactaron y editaron el manuscrito y ambos autores aprobaron la versión final enviada para publicación. Este trabajo fue apoyado en parte por HL123416 y una subvención ASH Bridge (a KRM) y una ASH RTAF (a SC).

Notas al pie

Descargo de responsabilidad del editor: Este es un archivo PDF de un manuscrito no editado que ha sido aceptado para publicación. Como servicio a nuestros clientes, proporcionamos esta primera versión del manuscrito. El manuscrito se someterá a edición, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden descubrir errores que podrían afectar el contenido, y todas las exenciones de responsabilidad legales que se aplican a la revista pertenecen.

DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERES

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

Referencias

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. Declaración de consenso internacional sobre una actualización de los criterios de clasificación para el síndrome antifosfolípido definido (SAF) J Thromb Haemost. 2006; 4 : 295–306. [PubMed]

2. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Síndrome antifosfolípido: manifestaciones clínicas e inmunológicas y patrones de expresión de la enfermedad en una cohorte de 1.000 pacientes. Artritis reum. 2002; 46 : 1019–27. [PubMed]

3. Cervera R, Espinosa G. Actualización sobre el síndrome antifosfolípido catastrófico y el "Registro CAPS". Semin Thromb Hemost. 2012; 38 : 333–8. [PubMed]

4. Asherson RA, Cervera R, Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Síndrome antifosfolípido catastrófico: declaración de consenso internacional sobre criterios de clasificación y pautas de tratamiento. Lupus. 2003; 12 : 530–4. [PubMed]

5. Rodríguez-Pinto I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS): análisis descriptivo de 500 pacientes del Registro Internacional de CAPS. Autoimmun Rev. 2016 [PubMed]

6. Asherson RA. El síndrome antifosfolípido catastrófico, 1998. Una revisión de las características clínicas, posible patogénesis y tratamiento. Lupus. 1998; 7 (Suppl 2): S55–62. [PubMed]

7. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramon E, et al. Morbilidad y mortalidad en el síndrome antifosfolípido durante un período de 10 años: un estudio prospectivo multicéntrico de 1000 pacientes. Anales de las enfermedades reumáticas. 2015; 74 : 1011–8. [PubMed]

8. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. Declaración de consenso internacional sobre los criterios de clasificación preliminar para el síndrome antifosfolípido definido: informe de un taller internacional. Artritis reum. 1999; 42 : 1309–11. [PubMed]

9. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criterios para el diagnóstico de anticoagulantes lúpicos: una actualización. En nombre del Subcomité del Anticuerpo Anticoagulante / Antifosfolípido Lupus del Comité Científico y de Normalización de la ISTH. Thromb Haemost. 1995; 74 : 1185–90. [PubMed]

10. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Actualización de las pautas para la detección de anticoagulantes lúpicos. Subcomité de Anticuerpos Anticoagulantes / Antifosfolípidos Lupus del Comité Científico y de Normalización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. J Thromb Haemost. 2009; 7 : 1737–40. [PubMed]

11. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Curso clínico de pacientes de alto riesgo diagnosticados con síndrome antifosfolípido. J Thromb Haemost. 2010; 8 : 237–42. [PubMed]

12. Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, Marfisi RM, Finazzi G, Marchioli R, et al. Importancia clínica de los diferentes anticuerpos antifosfolípidos en el estudio WAPS (warfarina en el síndrome antifosfolípido). Sangre. 2007; 110 : 1178–83. [PubMed]

13. Willis R, Lakos G, Harris EN. Estandarización de las pruebas de anticuerpos antifosfolípidos: perspectivas históricas e iniciativas en curso. Semin Thromb Hemost. 2014; 40 : 172–7. [PubMed]

14. Kutteh WH, Franklin RD. Evaluación de la variación en los ensayos de anticuerpos antifosfolípidos (APA): comparación de los resultados de 10 centros. Estoy J Obstet Gynecol. 2004; 191 : 440-8. [PubMed]

15. Audrain MA, Colonna F, Morio F, Hamidou MA, Muller JY. Comparación de diferentes kits en la detección de autoanticuerpos contra cardiolipina y beta2glucoproteína 1. Reumatología (Oxford, Inglaterra) 2004; 43 : 181–5. [PubMed]

16. Eby C. Nuevos anticoagulantes y pruebas de laboratorio. Int J Lab Hematol. 2013; 35 : 262–8. [PubMed]

17. Merriman E, Kaplan Z, Butler J, Malan E, Gan E, Tran H. Rivaroxaban y pruebas de anticoagulante de lupus falso positivo. Thromb Haemost. 2011; 105 : 385–6. [PubMed]

18. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Mannucci PM. Diagnóstico de laboratorio de anticoagulantes de lupus para pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. Rendimiento del ensayo de veneno de víbora Russell diluido y el tiempo de coagulación con sílice en comparación con Staclot LA. Thromb Haemost. 2002; 88 : 583–6. [PubMed]

19. Martinuzzo ME, Barrera LH, MA Da, Otaso JC, Gimenez MI, Oyhamburu J. Frecuentes resultados positivos falsos de las pruebas de anticoagulantes de lupus en plasmas de pacientes que reciben los nuevos anticoagulantes orales y enoxaparina. Int J Lab Hematol. 2014; 36 : 144–50. [PubMed]

20. Moore GW. Recientes lineamientos y recomendaciones para la detección de laboratorio de anticoagulantes lupus. Semin Thromb Hemost. 2014; 40 : 163–71. [PubMed]

21. Parmar K, Lefkou E, Doughty H, Connor P, Hunt BJ. La utilidad del ensayo de veneno de la serpiente Taipan para evaluar el estado del anticoagulante lúpico en individuos que reciben o no un antagonista oral de vitamina K. Fibrinólisis De Coagul En Sangre. 2009; 20 : 271–5. [PubMed]

22. van Os GM, de Laat B, Kamphuisen PW, Meijers JC, de Groot PG. Detección de lupus anticoagulante en presencia de rivaroxaban utilizando el tiempo de veneno de la serpiente Taipan. J Thromb Haemost. 2011; 9 : 1657–9. [PubMed]

23. Devreese K, Peerlinck K, Hoylaerts MF. La evaluación del riesgo trombótico en el síndrome antifosfolípido requiere más que la cuantificación de los anticoagulantes lúpicos. Sangre. 2010; 115: 870–8. [PubMed]

24. De Laat B, Derksen RH, Reber G, Musial J, Swadzba J, Bozic B, et al. Una evaluación internacional multicéntrica de un nuevo ensayo para detectar específicamente anticoagulantes lúpicos que dependen de la presencia de autoanticuerpos anti-beta2-glicoproteína. J Thromb Haemost. 2011; 9 : 149–53. [PubMed]

25. de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG. El anticoagulante del lupus dependiente de la glicoproteína I beta2 está altamente relacionado con la trombosis en el síndrome antifosfolípido. Sangre. 2004; 104 : 3598–602. [PubMed]

26. de Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot PG. Los anticuerpos IgG que reconocen el epítopo Gly40-Arg43 en el dominio I de la beta 2-glicoproteína I causan ALC, y su presencia se correlaciona fuertemente con la trombosis. Sangre. 2005; 105 : 1540-5. [PubMed]

27. Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido (APS) con y sin anticuerpos antifosfolípidos (el llamado 'SAF seronegativo') Anales de las enfermedades reumáticas. 2012; 71 : 242–4. [PubMed]

28. Nayfe R, Uthman I, Aoun J, Saad Aldin E, Merashli M, Khamashta MA. Síndrome antifosfolípido seronegativo. Reumatología (Oxford, Inglaterra) 2013; 52 : 1358–67. [PubMed]

29. Ruiz-Garcia R, Serrano M, Martínez-Flores JA, Mora S, Morillas L, Martin-Mola MA, et al. Anticuerpos de IgA anti-beta2 glicoproteína I aislados en pacientes con criterios clínicos para el síndrome antifosfolípido. J Immunol Res. 2014; 2014 : 704395. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

30. Primos L, C pericleo, Khamashta M, Bertolaccini ML, Ioannou Y, Giles I, et al. Anticuerpos contra el dominio I de los anticuerpos antifosfolípidos beta-2-glicoproteína I e IgA en pacientes con síndrome antifosfolípido 'seronegativo'. Anales de las enfermedades reumáticas. 2015; 74 : 317–9. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

31. Mattia E, Ruffatti A, Tonello M, Meneghel L, Robecchi B, Pittoni M, et al. IgA anticardiolipina e IgA anti-beta2 glucoproteína I anticuerpo positividad determinada por inmunoensayo enzimático de fluorescencia en el síndrome antifosfolípido primario. Clin Chem Lab Med. 2014; 52 : 1329–33. [PubMed]

32. Conti F, Capozzi A, Truglia S, Lococo E, Longo A, Misasi R, et al. El mosaico del síndrome antifosfolípido "seronegativo". J Immunol Res. 2014; 2014 : 389601. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

33. Berard M, Chantome R, Marcelli A, Boffa MC. Anticuerpos antifosfatidiletanolamina como los únicos anticuerpos antifosfolípidos. I. Asociación con trombosis y enfermedades vasculares cutáneas. El diario de la reumatología. 1996; 23 : 1369–74. [PubMed]

34. Sanmarco M, Bardin N. La contribución de los anticuerpos antifosfatidiletanolamina en el diagnóstico del síndrome antifosfolípido. Lupus. 2012; 21 : 727–8. [PubMed]

35. Gris JC, Quere I, Sanmarco M, Boutiere B, Mercier E, Amiral J, et al. Síndromes antifosfolípidos y antiproteínicos en mujeres no trombóticas, no autoinmunes, con pérdida fetal temprana primaria recurrente inexplicable. El estudio de obstetras y hematólogos de Nimes - NOHA. Thromb Haemost. 2000; 84 : 228–36. [PubMed]

36. Bevers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF. Las IgG (AL) anticoagulantes de lupus no se dirigen solo a los fosfolípidos, sino a un complejo de protrombina humana unida a los lípidos. Thromb Haemost. 1991; 66 : 629–32. [PubMed]

37. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Los anticuerpos antifosfolípidos se dirigen contra un antígeno complejo que incluye un inhibidor de la coagulación que se une a los lípidos: beta 2-glicoproteína I (apolipoproteína H) Proc Natl Acad Sci US A. 1990; 87 : 4120–4. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

38. Bertolaccini ML, Sciascia S, Murru V, García-Fernández C, Sanna G, Khamashta MA. Prevalencia de anticuerpos para protrombina en fase sólida (aPT) y para fosfatidilserina-protrombina compleja (aPS / PT) en pacientes con y sin anticoagulante lúpico. Thromb Haemost. 2013; 109 : 207–13. [PubMed]

39. Ortona E, Capozzi A, Colasanti T, Conti F, Alessandri C, Longo A, et al. El complejo vimentina / cardiolipina como un nuevo objetivo antigénico del síndrome antifosfolípido. Sangre. 2010; 116 : 2960–7. [PubMed]

40. Los autoanticuerpos contra Arad A, Proulle V, Furie RA, Furie BC, Furie B. beta (2) -glicoproteína-1 de pacientes con síndrome antifosfolípido son suficientes para potenciar la formación de trombos arteriales en un modelo de ratón. Sangre. 2011; 117 : 3453–9. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

41. Agar C, van Os GM, Morgelin M, Sprenger RR, Marquart JA, Urbanus RT, et al. La beta2-glicoproteína I puede existir en 2 conformaciones: implicaciones para nuestra comprensión del síndrome antifosfolípido. Sangre. 2010; 116 : 1336–43. [PubMed]

42. Caza JE, Simpson RJ, Krilis SA. Identificación de una región de beta 2-glicoproteína I crítica para la unión de lípidos y la actividad del cofactor de anticuerpos anti-cardiolipina. Proc Natl Acad Sci US A. 1993; 90 : 2141-5. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

43. Salle V, Maziere JC, Smail A, Cevallos R, Maziere C, Fuentes V, et al. Anticuerpos anti-anexina II en enfermedades autoinmunes sistémicas y síndrome antifosfolípido. J Clin Immunol. 2008; 28 : 291–7. [PubMed]

44. Cesarman-Maus G, Rios-Luna NP, Deora AB, Huang B, Villa R, Cravioto Mdel C, et al. Autoanticuerpos contra el receptor fibrinolítico, anexina 2, en el síndrome antifosfolípido. Sangre. 2006; 107 : 4375–82. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

45. Becarevic M. Los isotipos IgG e IgM de anticuerpos anti-anexina A5: relevancia para el síndrome antifosfolípido primario. J Thromb Thrombolysis. 2016; 42 : 552–7. [PubMed]

46. Urbanus RT, los anticuerpos antifosfolípidos de Laat B. y la vía de la proteína C. Lupus. 2010; 19 : 394–9. [PubMed]

47. Rossetto V, Spiezia L, Franz F, Salmaso L, Pozza LV, Gavasso S, et al. El papel de los anticuerpos antifosfolípidos hacia el sistema proteína C / proteína S en la enfermedad tromboembólica venosa. Soy J Hematol. 2009; 84 : 594–6. [PubMed]

48. Wahl D, Membre A, Perret-Guillaume C, Regnault V, Lecompte T. Mecanismos de la trombosis inducida por antifosfolípidos: efectos sobre el sistema de la proteína C. Curr Rheumatol Rep. 2009; 11 : 77–81. [PubMed]

49. Esmon CT. Las funciones anticoagulantes y antiinflamatorias de la vía anticoagulante de la proteína C. J Autoimmun. 2000; 15 : 113–6. [PubMed]

50. Marciniak E, Romond EH. Función catalítica dañada de la proteína C activada: una nueva manifestación in vitro del anticoagulante lúpico. Sangre. 1989; 74 : 2426–32. [PubMed]

51. Borrell M, Sala N, Castellarnau C, Lopez S, Gari M, Fontcuberta J. Las fracciones de inmunoglobulina aisladas de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos previenen la inactivación del factor Va por la proteína C activada en células endoteliales humanas. Thromb Haemost. 1992; 68 : 268–72. [PubMed]

52. de Laat B, Eckmann CM, van Schagen M, Meijer AB, Mertens K, van Mourik JA. Correlación entre la potencia de un anticoagulante lupus dependiente de la beta2-glicoproteína I y el nivel de resistencia a la proteína C activada. Coagulación sanguínea y fibrinolisis: una revista internacional en hemostasia y trombosis. 2008; 19 : 757–64. [PubMed]

53. Galli M, Willems GM, Rosing J, Janssen RM, Govers-Riemslag JW, Comfurius P, et al. La IgG antiprotrombina de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos inhibe la inactivación del factor Va por la proteína C activada Br Br. Haematol. 2005; 129 : 240–7. [PubMed]

54. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Iwatani Y, Kanakura Y. Se adquirió resistencia a la proteína C activada asociada con anticuerpos IgG contra beta2-glicoproteína I y protrombina como un fuerte factor de riesgo para tromboembolismo venoso. Clin Chem. 2005; 51 : 545–52. [PubMed]

55. Izumi T, Pound ML, Su Z, Iverson GM, Ortel TL. La inhibición mediada por anticuerpos anti-beta (2) -glicoproteína I de la proteína C activada requiere la unión de la beta (2) -glucoproteína I a los fosfolípidos. Thromb Haemost. 2002; 88 : 620–6. [PubMed]

56. Smirnov MD, Triplett DT, Comp PC, Esmon NL, Esmon CT. Sobre el papel de la fosfatidiletanolamina en la inhibición de la actividad de la proteína C activada por los anticuerpos antifosfolípidos. J Clin Invest. 1995; 95 : 309-16. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

57. Shibata S, Harpel PC, Gharavi A, Rand J, Fillit H. Autoanticuerpos contra heparina de pacientes con síndrome de anticuerpo antifosfolípido inhiben la formación de complejos de antitrombina III-trombina. Sangre. 1994; 83 : 2532–40. [PubMed]

58. Liestol S, Sandset PM, Jacobsen EM, Mowinckel MC, Wisloff F. Disminución de la respuesta anticoagulante al inhibidor de la vía del factor tisular tipo 1 en plasmas de pacientes con anticoagulantes lúpicos. Br J Haematol. 2007; 136 : 131–7. [PubMed]

59. Bu C, Gao L, Xie W, Zhang J, He Y, Cai G, et al. La beta2-glucoproteína i es un cofactor para la activación del plasminógeno mediada por el activador del plasminógeno tisular. Artritis reum. 2009; 60 : 559–68. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

60. Hulstein JJ, Lenting PJ, de Laat B, Derksen RH, Fijnheer R, de Groot PG. La beta2-glicoproteína I inhibe la adhesión y agregación plaquetarias dependientes del factor de von Willebrand. Sangre. 2007; 110 : 1483–91. [PubMed]

61. Giannakopoulos B, Krilis SA. La patogenia del síndrome antifosfolípido. El diario Nueva Inglaterra de medicina. 2013; 368 : 1033–44. [PubMed]

62. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. Altos niveles de factor de coagulación XI como factor de riesgo para la trombosis venosa. El diario Nueva Inglaterra de medicina. 2000; 342 : 696–701. [PubMed]

63. Giannakopoulos B, Gao L, Qi M, Wong JW, Yu DM, Vlachoyiannopoulos PG, et al. El factor XI es un sustrato para las oxidorreductasas: mejora la activación de FXI reducido y su papel en la trombosis del síndrome antifosfolípido. J Autoimmun. 2012; 39 : 121–9. [PubMed]

64. Irman S, Miha S, Igor M, Rozman B, Bozic B. Modelo in vitro de cristalización con anexina A5 en bicapas de fosfolípidos naturales observada por microscopía de fuerza atómica. Autoinmunidad. 2009; 42 : 414–23. [PubMed]

65. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al. Pérdida del embarazo en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: un posible mecanismo trombogénico. El diario Nueva Inglaterra de medicina. 1997; 337 : 154–60. [PubMed]

66. Rand JH, Wu XX, Guller S, Gil J, Guha A, Scher J, et al. Reducción de la anexina-V (proteína anticoagulante placentaria I) en vellosidades placentarias de mujeres con anticuerpos antifosfolípidos y aborto espontáneo recurrente. Estoy J Obstet Gynecol. 1994; 171 : 1566–72. [PubMed]

67. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, McCrae KR, Bovill EG, y otros. Los anticuerpos antifosfolípidos monoclonales humanos interrumpen la protección del cristal anticoagulante con anexina A5 en las bicapas de fosfolípidos: evidencia de microscopía de fuerza atómica y ensayo funcional. La revista estadounidense de patología. 2003; 163 : 1193–200. [Artículo libre de PMC][PubMed]

68. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, Hathcock JJ, Taatjes DJ. La hidroxicloroquina reduce directamente la unión del complejo antifosfolípido-beta2-glicoproteína I a las bicapas de fosfolípidos. Sangre. 2008; 112 : 1687–95. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

69. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, y otros. La hidroxicloroquina protege el escudo anticoagulante de la anexina A5 de la interrupción por los anticuerpos antifosfolípidos: evidencia de un nuevo efecto para un medicamento antipalúdico antiguo. Sangre. 2010; 115 : 2292–9. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

70. Wu XX, Guller S, Rand JH. La hidroxicloroquina reduce la unión de los anticuerpos antifosfolípidos a los sincitiotrofoblastos y restaura la expresión de la anexina A5. Estoy J Obstet Gynecol. 2011; 205 : 576, e7–14. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

71. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. La hidroxicloroquina revierte las propiedades trombogénicas de los anticuerpos antifosfolípidos en ratones. Circulación. 1997; 96 : 4380-4. [PubMed]

72. Redecha P, Franzke CW, Ruf W, Mackman N, Girardi G. La activación de los neutrófilos por el factor tisular / Factor VIIa / PAR2 media la muerte fetal en un modelo de ratón del síndrome antifosfolípido. J Clin Invest. 2008; 118 : 3453–61. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

73. Del Papa N, Guidali L, Sala A, Buccellati C, Khamashta MA, Ichikawa K, et al. Las células endoteliales como diana para los anticuerpos antifosfolípidos. Los anticuerpos policlonales y monoclonales anti-beta 2-glicoproteína I reaccionan in vitro con células endoteliales a través de la beta-glicoproteína I adherente e inducen la activación endotelial. Artritis reum. 1997; 40 : 551–61. [PubMed]

74. Simantov R, LaSala JM, Lo SK, Gharavi AE, Sammaritano LR, Salmon JE, et al. Activación de células endoteliales vasculares cultivadas por anticuerpos antifosfolípidos. J Clin Invest. 1995; 96 : 2211–9. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

75. Zhang J, McCrae KR. La anexina A2 media la activación de las células endoteliales por los anticuerpos antifosfolípidos / glicoproteína I beta2. Sangre. 2005; 105 : 1964–9. [PubMed]

76. Lambrianides A, Carroll CJ, Pierangeli SS, Pericleous C, Branch W, Rice J, et al. Efectos de la IgG policlonal derivada de pacientes con diferentes tipos clínicos del síndrome antifosfolípido en las vías de señalización de monocitos. J Immunol. 2010; 184 : 6622-8. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

77. Sorice M, Longo A, Capozzi A, Garofalo T, Misasi R, Alessandri C, et al. Los anticuerpos anti-beta2-glicoproteína I inducen la liberación de monocitos del factor de necrosis tumoral alfa y el factor tisular por vías de transducción de señales que involucran balsas de lípidos. Artritis reum. 2007; 56 : 2687–97. [PubMed]

78. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez Álvarez C, et al. Liberación de trampas extracelulares de neutrófilos por los neutrófilos estimulados con anticuerpos antifosfolípidos: un mecanismo recientemente identificado de trombosis en el síndrome antifosfolípido. Artritis Reumatol. 2015; 67 : 2990–3003. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

79. Pennings MT, Derksen RH, van Lummel M, Adelmeijer J, VanHoorelbeke K, Urbanus RT, et al. La adhesión de las plaquetas a la beta-glicoproteína I dimérica en condiciones de flujo está mediada por al menos dos receptores: la glucoproteína Ibalpha y el receptor 2 'de apolipoproteína E. Revista de trombosis y hemostasia: JTH. 2007; 5 : 369–77. [PubMed]

80. Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, Yu P, Berndt MC, Andrews RK, et al. Los anticuerpos anti-beta2-glicoproteína I en complejo con beta2-glicoproteína I pueden activar las plaquetas de forma desregulada a través de la glucoproteína Ib-IX-V. Artritis y reumatismo. 2006; 54 : 2558–67. [PubMed]

81. Vega-Ostertag M, Harris EN, Pierangeli SS. Eventos intracelulares en la activación plaquetaria inducida por anticuerpos antifosfolípidos en presencia de dosis bajas de trombina. Artritis reum. 2004; 50 : 2911–9. [PubMed]

82. Williams FM, Parmar K, Hughes GR, Hunt BJ. Marcadores sistémicos de células endoteliales en el síndrome antifosfolípido primario. Thromb Haemost. 2000; 84 : 742–6. [PubMed]

83. Espinola RG, Liu X, Colden-Stanfield M, Hall J, Harris EN, Pierangeli SS. La E-Selectina media los efectos patógenos de los anticuerpos antifosfolípidos. J Thromb Haemost. 2003; 1 : 843–8. [PubMed]

84. Zhang Y, Meng H, Ma R, He Z, Wu X, Cao M, et al. Micropartículas circulantes, células sanguíneas y endotelio inducen actividad procoagulante en sepsis a través de la exposición a fosfatidilserina. Choque. 2015 [PubMed]

85. McCrae KR, DeMichele A, Samuels P, Roth D, Kuo A, Meng QH, et al. Detección de inmunoglobulina reactiva con células endoteliales en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos. Br J Haematol. 1991; 79 : 595–605. [PubMed]

86. Sucursal DW, Rodgers GM. Inducción de la actividad del factor tisular de células endoteliales por sueros de pacientes con síndrome antifosfolípido: un posible mecanismo de trombosis. Estoy J Obstet Gynecol. 1993; 168 : 206-10. [PubMed]

87. Hamid C, Norgate K, D'Cruz DP, Khamashta MA, Arno M, Pearson JD, et al. Los perfiles de expresión de genes de células endoteliales inducidas por anticuerpos anti-beta2GPI revelan la inducción de nuevos genes proinflamatorios potencialmente involucrados en el síndrome antifosfolípido primario. Anales de las enfermedades reumáticas. 2007; 66 : 1000–7. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

88. Mineo C. Inhibición de la trombosis mediada por el anticuerpo nítrico y antifosfolípido. Informes de reumatología actuales. 2013; 15 : 324. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

89. Betapudi V, Lominadze G, Hsi L, Willard B, Wu M, McCrae KR. Los anticuerpos anti-beta2GPI estimulan la liberación de micropartículas de células endoteliales a través de una vía dependiente de la proteína motora del motor no miosina miosina II. Sangre. 2013; 122 : 3808-17. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

90. Dignat-George F, Camoin-Jau L, Sabatier F, Arnoux D, Anfosso F, Bardin N, et al. Micropartículas endoteliales: una contribución potencial a las complicaciones trombóticas del síndrome antifosfolípido. Thromb Haemost. 2004; 91 : 667–73. [PubMed]

91. Wu M, Barnard J, Kundu S, McCrae KR. Una nueva vía de activación celular mediada por vesículas extracelulares inducidas por anticuerpos antifosfolípidos. J Thromb Haemost. 2015; 13 : 1928–40. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

92. Prinz N, Clemens N, Filamento D, Putz I, Lorenz M, Daiber A, et al. Los anticuerpos antifosfolípidos inducen la translocación de TLR7 y TLR8 al endosoma en monocitos humanos y células dendríticas plasmocitoides. Sangre. 2011; 118 : 2322–32. [PubMed]

93. Gladigau G, Haselmayer P, Scharrer I, Munder M, Prinz N, Lackner K, et al. Un papel para las señales mediadas por receptores tipo Toll en los neutrófilos en la patogénesis del síndrome antifosfolípido. Más uno. 2012; 7 : e42176. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

94. Bernales I, Fullaondo A, Marin-Vidalled MJ, Ucar E, Martínez-Taboada V, Lopez-Hoyos M, et al. Los perfiles de expresión génica de la respuesta inmune innata caracterizan el síndrome antifosfolípido primario. Genes Immun. 2008; 9 : 38–46. [PubMed]

95. Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, Raschi E, Liu X, Romay-Penabad Z, De Micheli V, et al. Trombosis mediada por el receptor y antifosfolípido tipo Toll: estudios in vivo. Anales de las enfermedades reumáticas. 2007; 66 : 1327–33. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

96. Romay-Penabad Z, Montiel-Manzano MG, Shilagard T, Papalardo E, Vargas G, Deora AB, et al. La anexina A2 está involucrada en los efectos patógenos mediados por anticuerpos antifosfolípidos in vitro e in vivo. Sangre. 2009; 114 : 3074–83. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

97. Romay-Penabad Z, Aguilar-Valenzuela R, Urbanus RT, Derksen RH, Pennings MT, Papalardo E, et al. El receptor 2 de apolipoproteína E está involucrado en las complicaciones trombóticas en un modelo murino del síndrome antifosfolípido. Sangre. 2011; 117 : 1408-14. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

98. Montiel-Manzano G, Romay-Penabad Z, Papalardo de Martínez E, Meillon-García LA, García-Latorre E, Reyes-Maldonado E, et al. Efectos in vivo de un inhibidor del factor nuclear kappa B sobre las propiedades trombogénicas de los anticuerpos antifosfolípidos. Ann NY Acad Sci. 2007; 1108 : 540–53. [PubMed]

99. Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurman JM, Kraus D, et al. Los receptores del complemento C5a y los neutrófilos median la lesión fetal en el síndrome antifosfolípido. J Clin Invest. 2003; 112 : 1644–54. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

100. Girardi G, Redecha P, Salmón JE. La heparina previene la pérdida fetal inducida por anticuerpos antifosfolípidos al inhibir la activación del complemento. Nat Med. 2004; 10 : 1222–6. [PubMed]

101. Salmón JE, Girardi G, Holers VM. La activación del complemento media la pérdida de embarazo inducida por anticuerpos antifosfolípidos. Lupus. 2003; 12 : 535–8. [PubMed]

102. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, et al. La formación de trombos inducida por anticuerpos contra la beta2-glicoproteína I es dependiente del complemento y requiere un factor de cebado. Sangre. 2005; 106 : 2340–6. [PubMed]

103. Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J. Requisito de activación del complemento C3 y C5 para la trombofilia mediada por anticuerpos antifosfolípidos. Artritis reum. 2005; 52 : 2120–4. [PubMed]

104. Agostinis C, Durigutto P, Sblattero D, Borghi MO, Grossi C, Guida F, et al. Un anticuerpo que no fija el complemento de la glucoproteína I beta2 como una nueva terapia para el síndrome antifosfolípido. Sangre. 2014; 123 : 3478-87. [PubMed]

105. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, Micheli A, Giaglis S, Magotti P, et al. Una nueva interferencia entre el receptor C5a y el factor tisular en los neutrófilos une la inmunidad innata a las vías de coagulación. J Immunol. 2006; 177 : 4794–802. [PubMed]

106. Redecha P, Tilley R, Tencati M, Salmon JE, Kirchhofer D, Mackman N, et al. Factor tisular: un vínculo entre C5a y la activación de neutrófilos en la lesión fetal inducida por anticuerpos antifosfolípidos. Sangre. 2007; 110 : 2423–31. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

107. Breen KA, Semilla P, Parmar K, Moore GW, Stuart-Smith SE, Hunt BJ. Activación del complemento en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos aislados o síndrome antifosfolípido primario. Thromb Haemost. 2012; 107 : 423–9. [PubMed]

108. Foltyn Zadura A, Memon AA, Stojanovich L, Perricone C, Conti F, Valesini G, et al. Factor H Autoanticuerpos En Pacientes Con Síndrome Antifosfolípido Y Trombosis. El diario de la reumatología. 2015; 42 : 1786–93. [PubMed]

109. Barratt-Due A, Floisand Y, Orrem HL, Kvam AK, Holme PA, Bergseth G, et al. La activación del complemento es un factor patógeno crucial en el síndrome antifosfolípido catastrófico. Reumatología (Oxford, Inglaterra) 2016; 55 : 1337–9. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

110. Zikos TA, J Sokolove, Ahuja N, Berube C. Eculizumab induce la remisión sostenida en un paciente con síndrome antifosfolípido catastrófico primario refractario. J Clin Rheumatol. 2015; 21: 311–3. [PubMed]

111. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Breve informe: inducción de remisión sostenida en el síndrome antifosfolípido catastrófico recurrente mediante la inhibición del complemento terminal con eculizumab. Artritis reum. 2012; 64 : 2719–23. [PubMed]

112. Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, Desai NM, Orandi BJ, Dagher NN, et al. Eculizumab previene el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos recurrentes y permite un trasplante renal exitoso. Soy J Transplant. 2014; 14 : 459–65. [PubMed]

113. Peluca S, Chan M, Thachil J, Bruce I, Barnes T. Un caso de recaída y refractario síndrome antifosfolípido catastrófico manejado con éxito con eculizumab, un inhibidor del complemento 5. Reumatología (Oxford, Inglaterra) 2016; 55 : 382–4. [PubMed]

114. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, Szilagyi A, Csuka D, Prohaszka Z, et al. Eficacia del eculizumab en un paciente con síndrome antifosfolípido catastrófico dependiente de la inmunoadsorción: reporte de un caso. Medicina (Baltimore) 2014; 93 : e143. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

115. Uthman IW, Gharavi AE. Infecciones virales y anticuerpos antifosfolípidos. Semin Arthritis Rheum. 2002; 31 : 256–63. [PubMed]

116. van Os GM, Meijers JC, Agar C, Seron MV, Marquart JA, Akesson P, et al. Inducción de autoanticuerpos anti-beta2-glicoproteína I en ratones por la proteína H de Streptococcus pyogenes. J Thromb Haemost. 2011; 9 : 2447–56. [PubMed]

117. de Laat B, van Berkel M, Urbanus RT, Siregar B, de Groot PG, Gebbink MF, et al. Las respuestas inmunitarias contra el dominio I de la glicoproteína beta 2 (2) están impulsadas por cambios conformacionales: el dominio I de la glicoproteína beta 2 (2) alberga un epítope inmunogénico críptico. Artritis reum. 2011; 63 : 3960–8. [PubMed]

118. Ioannou Y, Zhang JY, Qi M, Gao L, Qi JC, Yu DM, et al. Nuevos ensayos de patogenicidad trombogénica en el síndrome antifosfolípido basados en la detección de la modificación oxidativa molecular del autoantígeno beta2-glicoproteína principal I. Arthritis Rheum. 2011; 63 : 2774–82. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

119. Rauch J, Dieude M, Subang R, Levine JS. El doble papel de la inmunidad innata en el síndrome antifosfolípido. Lupus. 2010; 19 : 347–53. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

120. Pisitkun P, Deane JA, Difilippantonio MJ, Tarasenko T, Satterthwaite AB, Bolland S. Respuestas de las células B autorreactivas a antígenos relacionados con el ARN debido a la duplicación del gen TLR7. Ciencia. 2006; 312 : 1669–72. [PubMed]

121. Lau CM, Broughton C, Tabor AS, Akira S, Flavell RA, Mamula MJ, et al. Los autoantígenos asociados al ARN activan las células B mediante la combinación del receptor de antígeno de células B / el receptor tipo Toll 7. J Exp Med. 2005; 202 : 1171–7. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

122. Christensen SR, Shupe J, Nickerson K, Kashgarian M, Flavell RA, Shlomchik MJ. El receptor 7 y TLR9 tipo Toll dictan especificidad de autoanticuerpos y tienen roles inflamatorios y reguladores opuestos en un modelo murino de lupus. Inmunidad. 2006; 25 : 417–28. [PubMed]

123. Koh YT, Scatizzi JC, Gahan JD, Lawson BR, Baccala R, Pollard KM, et al. Papel de los TLR con detección de ácido nucleico en diversas especificidades de autoanticuerpos y células B que producen anticuerpos antinucleares. J Immunol. 2013; 190 : 4982–90. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

124. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Anticuerpos antifosfolípidos y riesgo de infarto de miocardio e ictus isquémico en mujeres jóvenes en el estudio RATIO: un estudio de casos y controles. Lancet Neurol. 2009; 8 : 998–1005. [PubMed]

125. Urbanus RT, de Groot PG. Anticuerpos antifosfolípidos: todavía no hemos llegado a eso. Blood Rev. 2011; 25 : 97-106. [PubMed]

126. Devreese K, Hoylaerts MF. Retos en el diagnóstico del síndrome antifosfolípido. Clin Chem. 2010; 56 : 930–40. [PubMed]

127. de Groot PG, Lutters B, Derksen RH, Lisman T, Meijers JC, Rosendaal FR. Anticoagulantes de lupus y el riesgo de un primer episodio de trombosis venosa profunda. J Thromb Haemost. 2005; 3 : 1993–7. [PubMed]

128. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidencia de un primer evento tromboembólico en portadores asintomáticos de perfil de anticuerpos antifosfolípidos de alto riesgo: un estudio prospectivo multicéntrico. Sangre. 2011; 118 : 4714–8. [PubMed]

129. Mustonen P, Lehtonen KV, Javela K, Puurunen M. Anticuerpos antifosfolípidos persistentes (aPL) en portadores asintomáticos como factor de riesgo para futuros eventos trombóticos: un estudio prospectivo a nivel nacional. Lupus. 2014; 23 : 1468-76. [PubMed]

130. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al. Factores de riesgo del fracaso del embarazo en pacientes con síndrome antifosfolípido tratados con terapias convencionales: un estudio multicéntrico de casos y controles. Reumatología (Oxford) 2011; 50 : 1684–9. [PubMed]

131. de Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AE, Bultink IE, et al. La asociación entre los anticuerpos circulantes contra el dominio I de la beta2-glicoproteína I y la trombosis: un estudio multicéntrico internacional. J Thromb Haemost. 2009; 7 : 1767–73. [PubMed]

132. Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E, et al. Síndrome antifosfolípido: los anticuerpos contra el dominio 1 de la beta2-glicoproteína 1 clasifican correctamente a los pacientes en riesgo. J Thromb Haemost. 2015; 13 : 782–7. [PubMed]

133. De Craemer AS, Musial J, Devreese KM. Papel de los anticuerpos anti-dominio 1-beta2 glicoproteína I en el diagnóstico y la estratificación del riesgo del síndrome antifosfolípido. J Thromb Haemost. 2016; 14 : 1779–87. [PubMed]

134. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Eficacia del puntaje antifosfolípido para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido y su valor predictivo para eventos trombóticos. Artritis reum. 2012; 64 : 504–12. [PubMed]

135. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: la puntuación global del síndrome antifosfolípido. Reumatología (Oxford, Inglaterra) 2013; 52 : 1397–403. [PubMed]

136. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. La puntuación global del síndrome anti-fosfolípido en el SAF primario. Reumatología (Oxford, Inglaterra) 2015; 54 : 134–8. [PubMed]

137. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Una validación independiente de la puntuación global del síndrome antifosfolípido en una cohorte japonesa de pacientes con enfermedades autoinmunes. Lupus. 2015; 24 : 774-5. [PubMed]

138. Los anticuerpos Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin predicen la recurrencia temprana del tromboembolismo y la muerte entre los pacientes con tromboembolismo venoso después del tratamiento con anticoagulantes. Duración del Grupo de Estudio de Anticoagulación. Soy J Med. 1998; 104 : 332–8. [PubMed]

139. García D, Akl EA, Carr R, Kearon C. Los anticuerpos antifosfolípidos y el riesgo de recurrencia después de un primer episodio de tromboembolismo venoso: una revisión sistemática. Sangre. 2013; 122 : 817–24. [PubMed]

140. Gebhart J, Posch F, Koder S, Perkmann T, Quehenberger P, Zoghlami C, et al. Aumento de la mortalidad en pacientes con anticoagulante lúpico: el anticoagulante de lupus de Viena y el estudio de trombosis (LATS) Blood. 2015; 125 : 3477–83. [PubMed]

141. Rosborough TK, Shepherd MF. Falta de fiabilidad de la proporción normalizada internacional para el seguimiento del tratamiento con warfarina en pacientes con anticoagulante lúpico. Farmacoterapia. 2004; 24 : 838–42. [PubMed]

142. Moll S, Ortel TL. Seguimiento de la terapia con warfarina en pacientes con lupus anticoagulantes. Ann Intern Med. 1997; 127 : 177–85. [PubMed]

143. Kasthuri RS, Roubey RA. La warfarina y el síndrome antifosfolípido: ¿cabe una talla para todos? Artritis reum. 2007; 57 : 1346–7. [PubMed]

144. Devreese K, Peerlinck K, Arnout J, Hoylaerts MF. Detección de laboratorio del síndrome antifosfolípido mediante trombografía automatizada calibrada. Thromb Haemost. 2009; 101 : 185–96. [PubMed]

145. Efthymiou M, Lawrie AS, Mackie I, Arachchillage D, Lane PJ, Machin S, et al. Generación de trombina y ensayos de factor X para la evaluación de la anticoagulación con warfarina en el síndrome antifosfolípido trombótico. Thromb Res. 2015; 135 : 1191–7. [PubMed]

146. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. Una comparación de dos intensidades de warfarina para la prevención de la trombosis recurrente en pacientes con el síndrome del anticuerpo antifosfolípido. El diario Nueva Inglaterra de medicina. 2003; 349 : 1133–8. [PubMed]

147. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. Un ensayo clínico aleatorizado de warfarina de alta intensidad versus terapia antitrombótica convencional para la prevención de la trombosis recurrente en pacientes con el síndrome antifosfolípido (WAPS) J Thromb Haemost. 2005; 3 : 848–53. [PubMed]

148. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Recomendaciones basadas en evidencia para la prevención y el tratamiento a largo plazo de la trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos: informe de un grupo de trabajo en el 13º Congreso Internacional sobre anticuerpos antifosfolípidos. Lupus. 2011; 20 : 206–18. [PubMed]

149. Caza BJ. Anticuerpos antifosfolípidos pediátricos y síndrome antifosfolípido. Semin Thromb Hemost. 2008; 34 : 274–81. [PubMed]

150. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Anticuerpos antifosfolípidos y eventos trombooclusivos posteriores en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. Jama 2004; 291 : 576–84. [PubMed]

151. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparación entre la terapia antiplaquetaria única y la combinación de terapia antiplaquetaria y anticoagulante para la prevención secundaria en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico con síndrome antifosfolípido. Int J Med Sci. 2009; 7 : 15–8. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

152. Son M, Wypasek E, Celinska-Lowenhoff M, Undas A. El uso de rivaroxaban en pacientes con síndrome antifosfolípido: una serie de 12 casos. Thromb Res. 2015; 135 : 1035–6. [PubMed]

153. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, Williams LN, Moder KG, Wysokinski WE. Fracaso del dabigatrán y rivaroxabán para prevenir el tromboembolismo en el síndrome antifosfolípido: una serie de casos de tres pacientes. Thromb Haemost. 2014; 112 : 947–50. [PubMed]

154. Gana K, Rodgers GM. Los nuevos anticoagulantes orales pueden no ser eficaces para prevenir el tromboembolismo venoso en pacientes con síndrome antifosfolípido. Soy J Hematol. 2014; 89 : 1017. [PubMed]

155. Haladyj E, Olesinska M. Rivaroxaban: ¿una opción terapéutica segura en pacientes con síndrome antifosfolípido? Nuestra experiencia en 23 casos. Reumatologia. 2016; 54 : 146–9. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

156. Betancur JF, Bonilla-Abadia F, Hormaza AA, Jaramillo FJ, Canas CA, Tobon GJ. Anticoagulantes orales directos en el síndrome antifosfolípido: una serie de casos de la vida real. Lupus. 2016; 25 : 658–62. [PubMed]

157. Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, Bienvenu B, Mariette X, Geffray L, et al. Seguridad y eficacia de los inhibidores directos orales de la trombina y el factor Xa en el síndrome antifosfolípido. Autoimmun Rev. 2015; 14 : 680-5. [PubMed]

158. Sciascia S, Breen K, Hunt BJ. Uso de rivaroxabán en pacientes con síndrome antifosfolípido y tromboembolismo venoso previo. Fibrinólisis De Coagul En Sangre. 2015; 26 : 476–7. [PubMed]

159. Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, Mariz HA, Levy RA. Eventos trombóticos en pacientes con síndrome antifosfolípido tratados con rivaroxaban: una serie de ocho casos. Clin Rheumatol. 2016; 35 : 801–5. [PubMed]

160. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DR, Mackie IJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban versus warfarina para tratar pacientes con síndrome antifosfolípido trombótico, con o sin lupus eritematoso sistémico (RAPS): un ensayo aleatorizado, controlado, abierto, de fase 2/3, sin inferioridad. Lancet Haematol. 2016; 3 : e426-36. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

161. Espinosa G, Cervera R. Tratamiento actual del síndrome antifosfolípido: luces y sombras. Nat Rev Rheumatol. 2015; 11 : 586–96. [PubMed]

162. Dentali F, Manfredi E, Crowther M, Ageno W. Tratamiento de larga duración con heparina de bajo peso molecular en pacientes con síndrome de anticuerpo antifosfolípido resistente al tratamiento con warfarina. J Thromb Haemost. 2005; 3 : 2121-3. [PubMed]

163. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal Vaccinations. Infect Dis Ther. 2016; 5 : 89–112. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

164. Burcoglu-O'Ral A, Erkan D, Asherson R. Tratamiento del síndrome antifosfolípido catastrófico con desfibrotida, un modulador de células endoteliales vasculares propuesto. El diario de la reumatología. 2002; 29 : 2006–11. [PubMed]

165. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Complicaciones del embarazo en mujeres con aborto espontáneo recurrente asociado con anticuerpos antifosfolípidos tratados con aspirina de dosis baja y heparina. Br J Obstet Gynaecol. 1999; 106 : 102–7. [PubMed]

166. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Ensayo controlado aleatorizado de aspirina y aspirina más heparina en mujeres embarazadas con aborto espontáneo recurrente asociado con anticuerpos fosfolípidos (o anticuerpos antifosfolípidos) Bmj. 1997; 314 : 253–7. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

167. Kutteh WH. Pérdida de embarazo recurrente asociada con anticuerpos antifosfolípidos: el tratamiento con heparina y aspirina en dosis bajas es superior a la aspirina en dosis baja sola. Estoy J Obstet Gynecol. 1996; 174 : 1584–9. [PubMed]

168. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome en el embarazo: un ensayo aleatorizado y controlado de tratamiento. Obstet Gynecol. 2002; 100 : 408-13. [PubMed]

169. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, y otros. Heparina de bajo peso molecular y aspirina para la pérdida recurrente de embarazo: resultados del ensayo aleatorio y controlado de HepASA. El diario de la reumatología. 2009; 36 : 279–87. [PubMed]

170. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos o lupus anticoagulante. Base de Datos Cochrane Syst Rev. 2005 Cd002859. [PubMed]

171. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Tratamiento con heparina en el síndrome antifosfolípido con pérdida recurrente de embarazo: una revisión sistemática y un metanálisis. Obstet Gynecol. 2010; 115 : 1256–62. [PubMed]

172. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. TEV, trombofilia, terapia antitrombótica y embarazo: tratamiento antitrombótico y prevención de la trombosis, 9ª ed.: Pautas de práctica clínica basadas en la evidencia del American College of Chest Physicians. Pecho. 2012; 141 : e691S – 736S. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

173. Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnóstico y manejo del síndrome antifosfolípido obstétrico sin criterios. Thromb Haemost. 2015; 113 : 13–9. [PubMed]

174. Del Ross T, Ruffatti A, Visentin MS, Tonello M, Calligaro A, Favaro M, et al. Tratamiento de 139 embarazos en mujeres antifosfolípidas positivas que no cumplen con los criterios para el síndrome antifosfolípido: un estudio retrospectivo. El diario de la reumatología. 2013; 40 : 425–9. [PubMed]

175. Petri M. Uso de hidroxicloroquina para prevenir la trombosis en el lupus eritematoso sistémico y en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos. Curr Rheumatol Rep. 2011; 13 : 77–80. [PubMed]

176. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. La hidroxicloroquina revierte la activación plaquetaria inducida por los anticuerpos antifosfolípidos IgG humanos. Thromb Haemost. 2002; 87 : 518–22. [PubMed]

177. Wu XX, Guller S, Rand JH. La hidroxicloroquina reduce la unión de los anticuerpos antifosfolípidos a los sincitiotrofoblastos y restaura la expresión de la anexina A5. Estoy J Obstet Gynecol. 2011; 205 : 576.e7–14. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

178. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, Tonello M, Gerosa M, Calligaro A, et al. El uso prolongado de hidroxicloroquina reduce los niveles de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con síndrome antifosfolípido primario. Immunol Res. 2016 [PubMed]

179. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, et al. Efectos antitrombóticos de la hidroxicloroquina en pacientes con síndrome antifosfolípido primario. J Thromb Haemost. 2013; 11 : 1927–9. [PubMed]

180. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, Lliso G, Khamashta MA, Cuadrado MJ. El impacto del tratamiento con hidroxicloroquina en el resultado del embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos. Estoy J Obstet Gynecol. 2016; 214 : 273 e1–8. [PubMed]

181. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Tincani A, Balestrieri G, Molteni R, et al. Las estatinas previenen la activación de células endoteliales inducida por los anticuerpos antifosfolípidos (anti-beta2-glicoproteína I): efecto sobre el fenotipo proadhesivo y proinflamatorio. Artritis reum. 2001; 44 : 2870–8. [PubMed]

182. Ferrara DE, Swerlick R, Casper K, Meroni PL, Vega-Ostertag ME, Harris EN, et al. La fluvastatina inhibe la regulación al alza de la expresión del factor tisular mediante anticuerpos antifosfolípidos en las células endoteliales. J Thromb Haemost. 2004; 2 : 1558–63. [PubMed]

183. Erkan D, Willis R, Murthy VL, Basra G, Vega J, Ruiz-Limon P, et al. Un estudio piloto prospectivo abierto de fluvastatina en biomarcadores proinflamatorios y protrombóticos en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos. Anales de las enfermedades reumáticas. 2014; 73 : 1176–80. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

184. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14º Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos: informe del grupo de trabajo sobre las tendencias de tratamiento del síndrome antifosfolípido. Autoimmun Rev. 2014; 13 : 685–96. [PubMed]

185. Kumar D, Roubey RA. Uso de rituximab en el síndrome antifosfolípido. Curr Rheumatol Rep.2010; 12 : 40–4. [PubMed]

186. Erkan D, Vega J, Ramon G, Kozora E, Lockshin MD. Un ensayo piloto abierto de fase II de rituximab para las manifestaciones sin criterios del síndrome antifosfolípido. Artritis reum. 2013; 65 : 464–71. [PubMed]

187. Berman H, Rodriguez-Pinto I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, et al. Uso de rituximab en el síndrome antifosfolípido catastrófico: análisis descriptivo del registro de CAPS de pacientes que reciben rituximab. Autoimmun Rev. 2013; 12 : 1085–90. [PubMed]

188. Kim KS, Denton MD, Chandraker A, Knoflach A, Milord R, Waaga AM, y otros. Coestimulación de células T mediada por CD28-B7 en el rechazo crónico de aloinjerto cardíaco: función diferencial de B7-1 en el inicio frente a la progresión de la arteriosclerosis de injerto. Soy J Pathol. 2001; 158 : 977–86. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

189. Kahn P, Ramanujam M, Bethunaickan R, Huang W, Tao H, Madaio MP, et al. Prevención del síndrome antifosfolípido murino por bloqueo de BAFF. Artritis reum. 2008; 58 : 2824-34. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

190. Xie H, Zhou H, Wang H, Chen D, Xia L, Wang T, et al. Anti-beta (2) GPI / beta (2) GPI indujo la expresión de TF y TNF-alfa en monocitos que implican las vías de señalización de TLR4 / MyD88 y TLR4 / TRIF. Inmunología molecular. 2013; 53 : 246–54. [PubMed]

191. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirina para la prevención de la trombosis primaria en el síndrome antifosfolípido: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en individuos asintomáticos con anticuerpos antifosfolípidos positivos. Artritis reum. 2007; 56 : 2382–91. [PubMed]

192. Chaturvedi S, McCrae KR. El síndrome antifosfolípido: sigue siendo un enigma. Hematología Am Soc Hematol Educ Program. 2015; 2015 : 53–60. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

193. Amengual O, Fujita D, Ota E, Carmona L, Oku K, Sugiura-Ogasawara M, et al. Profilaxis primaria para prevenir complicaciones obstétricas en mujeres asintomáticas con anticuerpos antifosfolípidos: una revisión sistemática. Lupus. 2015 [PubMed]

194. Giron-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, síndrome de Serrano A. Antifosfolípidos y portadores asintomáticos de anticuerpos antifosfolípidos: análisis prospectivo de 404 individuos. El diario de la reumatología. 2004; 31 : 1560–7. [PubMed]