

# Síndrome antifosfolipídico y afectación cardiovascular

Diego D. Zanazzi<sup>1</sup>

## Resumen

El síndrome antifosfolípido se define como la presencia de trombosis arteriales o venosas recurrentes, pérdidas repetidas de embarazo y trombocitopenia en presencia de anticuerpos a cardiolipina o anticoagulante lúpico. Se realizó esta revisión con el fin de determinar si este síndrome debe ser considerado actualmente un factor de riesgo cardiovascular. Se presenta en mujeres jóvenes por lo cual al ser diagnosticado nos obliga a realizar un control exhaustivo y debe tener un abordaje multidisciplinario. Dentro de las manifestaciones cardiovasculares el paciente puede presentar infarto agudo de miocardio, endocarditis pseudo-infecciosa, afectación valvular e hipertensión pulmonar.

*Insuf Card 2014;(Vol. 9) 2: 66-76*

**Palabras clave:** Síndrome antifosfolipídico - Anticuerpos antifosfolípidos - Afectación cardiovascular - Hipertensión pulmonar

## Summary

### *Antiphospholipid syndrome and cardiovascular affection*

*Antiphospholipid syndrome is defined as the presence of recurrent arterial or venous thrombosis, repeated pregnancy loss and thrombocytopenia in the presence of antibodies to cardiolipin or lupus anticoagulant. This review was performed in order to determine whether this syndrome should now be considered a cardiovascular risk factor. It occurs in young women, therefore, to be diagnosed forces us to make a thorough control and should have a multidisciplinary approach. Among the cardiovascular manifestations the patient may develop acute myocardial infarction, pseudo-infectious endocarditis, valve disease and pulmonary hypertension.*

**Keywords:** Antiphospholipidic syndrome - Antiphospholipid antibodies - Cardiovascular affection - Pulmonary hypertension

## Resumo

### *Síndrome do anticorpo antifosfolipídeo e comprometimento cardiovascular*

*A síndrome do anticorpo antifosfolipídeo é definida como a presença de trombose arterial ou venosa recorrente, repetidos abortos e trombocitopenia na presença de anticorpos anti-cardiolipina ou lúpus anticoagulante. Esta avaliação foi realizada, a fim de determinar se esta síndrome deve agora ser considerada um fator de risco cardiovascular. Ela ocorre em mulheres jovens, por isso, de ser diagnosticada nos obriga a fazer um estudo aprofundado e deve ter uma abordagem multidisciplinar. Entre as manifestações cardiovasculares, o paciente pode desenvolver infarto agudo do miocárdio, endocardite pseudo-infecciosa, valvopatia e hipertensão pulmonar.*

**Palavras-chave:** Síndrome do anticorpo antifosfolipídeo - Anticorpo antifosfolipídeo - Comprometimento cardiovascular - Hipertensão pulmonar

<sup>1</sup> Médico cardiólogo. Servicio de Cardiología. Hospital "Julio C. Perrando". Resistencia. Chaco. República Argentina.

**Correspondencia:** Dr. Diego D. Zanazzi.  
Servicio de Cardiología. Hospital "Julio C. Perrando".  
9 de Julio 1100. CP: 3500. Resistencia. Chaco. República Argentina.  
E-mail: diego\_z\_1983@hotmail.com

Recibido: 16/09/2013  
Aceptado: 10/02/2014

## Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF), también, es conocido como “síndrome de la sangre pegajosa” o “síndrome de Hughes” en honor al Dr. Graham R. V. Hughes, reumatólogo del Hospital de St. Thomas de Londres (Reino Unido), quien lo describió por primera vez en 1983<sup>1</sup>. Es una enfermedad rara, sistémica y de características autoinmunes, que provoca un estado trombofílico, debido a la presencia en sangre de anticuerpos dirigidos contra el complejo protrombina-fosfolípidos o contra el factor de coagulación-fosfolípidos que afectan la conversión de la primera en trombina y la activación de los segundos<sup>2,3</sup>.

El SAF es un síndrome que se presenta sobre todo en mujeres entre 20 y 40 años de edad<sup>4</sup>, caracterizándose por abortos espontáneos (con mayor frecuencia en el primer trimestre del embarazo), trombosis venosa profunda (TVP) y trombocitopenia. Presenta serológicamente anticuerpos antifosfolípidos y/o anticoagulantes lúpicos. El 55% de los pacientes con el síndrome manifiesta TVP, en especial en los miembros inferiores, la mitad de los cuales tiene además embolia pulmonar<sup>5</sup>.

La afectación cardíaca en este síndrome es poco conocida, consecuentemente, la presente revisión está destinada a dar a conocer sus implicancias cardiovasculares.

## Historia

En 1906, Wassermann fue el primero en describir la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con serología positiva para sífilis<sup>6,7</sup>, los cuales se llamaron anticoagulantes lúpicos (AL), aunque sólo muchos años después se identificó a la cardiolipina (un fosfolípido mitocondrial) como el antígeno más importante en el SAF. Pronto, se observó que a muchos pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) les daba positivo la prueba de VDRL (por su siglas en inglés, *Veneral Disease Research Laboratory*, que usa como sustrato un antígeno compuesto de cardiolipina-fosfatidilcolina y colesterol para detectar sífilis), sin evidencia clínica ni serológica de sífilis. En 1983, se desarrolló un inmunoensayo mucho más sensible para la detección de anticuerpos anticardiolopinas y pronto se encontró una fuerte correlación entre los anticuerpos asociados al LES<sup>8,9</sup> y la trombosis<sup>10</sup>.

Eon Nigel Harris y Graham R. V. Hughes fueron los primeros en formalizar el concepto de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, en 1980; siendo Hughes quien lo describe por primera vez<sup>1,10,11</sup>. El SAF ya era considerado una entidad clínica definida que podía existir por sí sola (SAF primario) o asociada a otras patologías autoinmunes (SAF secundario).

Hacia 1990, dos grupos independientes descubrieron que algunos anticuerpos anticardiolopinas necesitaban la presencia de una proteína plasmática capaz de unirse a los fosfolípidos plasmáticos: denominada beta 2 glucoproteína I (B2-GPI). Ésta se fija a los fosfolípidos aniónicos e inhibe la vía intrínseca de las plaquetas<sup>11</sup>. Los

anticuerpos anticardiolopinas al necesitar de este cofactor interfieren con las acciones de la B2-GPI, favoreciendo los fenómenos trombóticos, por ello la trombocitopenia es frecuente en el SAF, pero a su vez no tan severa como para producir hemorragias<sup>3,4</sup>.

En 1999, se realizan los criterios diagnósticos oficiales del SAF (criterios de Sapporo) que, posteriormente, se modifican en 2006<sup>3</sup>.

Los anticuerpos clínicamente relevantes se clasifican en 3 subgrupos de acuerdo con el método analítico seguido para su detección:

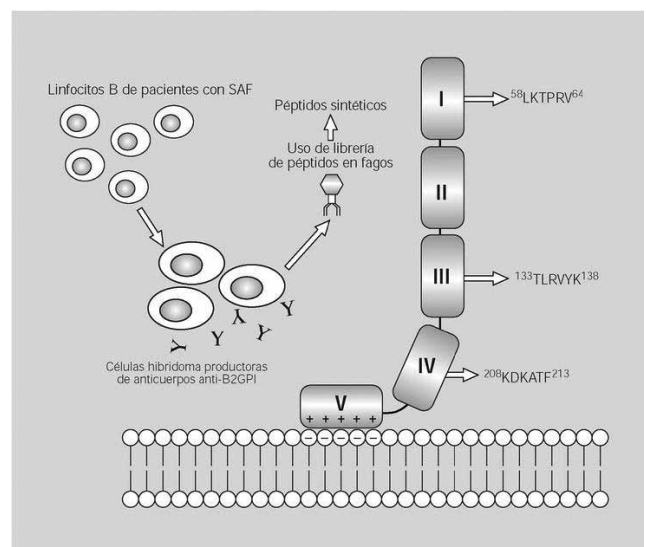
- Anticuerpo anticoagulante lúpico.
- Anticuerpos anticardiolopinas.
- Anticuerpo anti B2-GPI.

## Inmunología

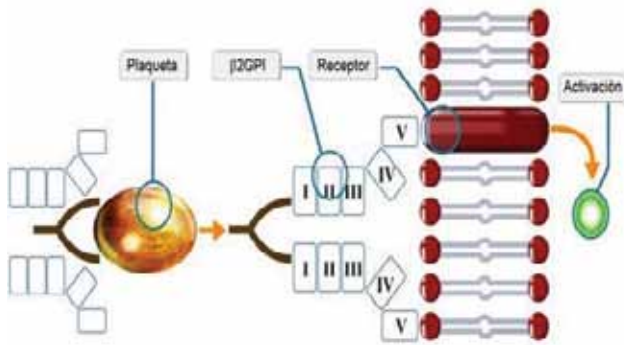
Los fosfolípidos son los principales componentes de las membranas celulares y el mecanismo de trombosis obedece a los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) que inhiben la reacción en la cascada de la coagulación, catalizado por los fosfolípidos cargados negativamente.

### Anticuerpos antifosfolípidos

Los AAF son, fundamentalmente, B2-GPI (Figura 1) y protrombina. Provocan la aparición de trombosis, además de actuar directamente sobre el endotelio vascular<sup>12</sup>, componiéndose de dos anticuerpos: los anticuerpos anticardiolipina (AAC) y los anticuerpos anticoagulante lúpicos (AAL).



**Figura 1.** Los anticuerpos anti beta 2 glucoproteína I (B2-GPI) en complejo con la glucoproteína B2-GPI interactúan con ciertos receptores de la superficie de las membranas que poseen fosfolípidos. La B2-GPI es una glucoproteína altamente glucosilada con 5 dominios, que interacciona con los fosfolípidos de membrana a través de su dominio V, rico en lisina. A partir de linfocitos B de pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) se han obtenido anticuerpos anti B2-GPI.



**Figura 2.** Representación esquemática de cómo los anticuerpos anti beta 2 glucoproteína I (B2-GPI) en complejo con la glucoproteína B2-GPI pueden interactuar con ciertos receptores de la superficie en las plaquetas y células endoteliales para inducir la activación celular.

Los principales antígenos diana en pacientes con SAF incluyen: B2-GPI<sup>13</sup>, protrombina y anexina V (Figura 2 y 3).

### Anticuerpos anticoagulantes lipícos

Los AAL interfieren con las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos *in vitro*<sup>14</sup>, tienen propiedad de alargar los tiempos de coagulación dependiente de fosfolípidos. Prolongan el tiempo de cefalina activada; así, los pacientes con AAL tienen tendencia a presentar fenómenos trombóticos y no hemorrágicos.

### Anticuerpos anticardiolípidos

Los AAC se determinan por medio del método de ELISA. Para que la unión de los AAC a su antígeno se produzca, es necesaria la presencia de un cofactor plasmático: la B2-GPI, estando asociados a procesos trombóticos<sup>14</sup>.

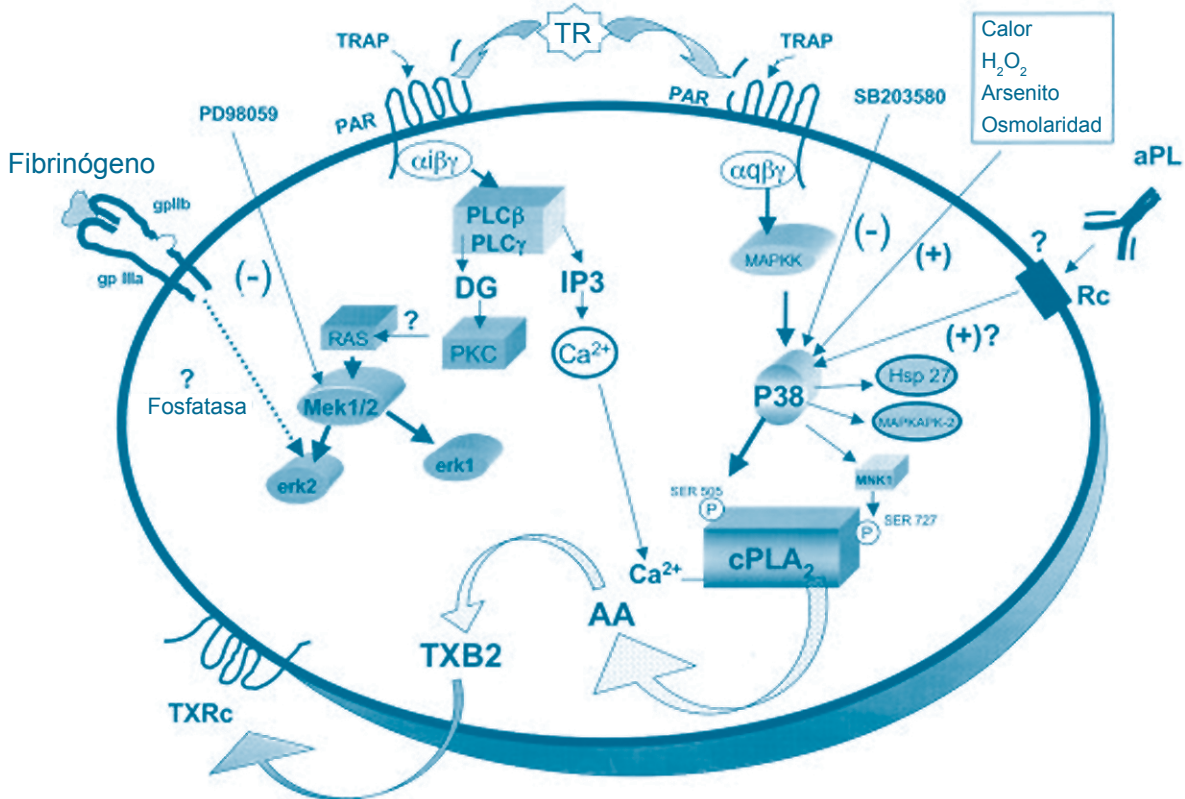
### Patogenia

Hay propuestas varias teorías acerca de la patogenia de este síndrome, para explicar los mecanismos celulares y moleculares a través de los cuales los AAF provocan la trombosis<sup>15,16</sup>.

La primera implica a las células endoteliales que son activadas por la unión de AAF, incrementando la producción de moléculas de adhesión y la secreción de citoquinas que aumentan el metabolismo de las prostaglandinas.

La segunda se enfoca en el daño del endotelio vascular mediado por agentes oxidantes: la lipoproteína de baja densidad (LDL: *Low Density Lipoprotein*) oxidada es fagocitada por los macrófagos, con su subsecuente activación y daño a la célula endotelial, formándose autoanticuerpos contra LDL y anticardiolípidos, y de éstos algunos reaccionan en forma cruzada con LDL; además la anticardiolípidos se fija a cardiolípidos oxidados, pero no reducidos, sugiriendo que los anticuerpos anticardiolípidos reconocen a los fosfolípidos oxidados.

Y la tercera propone que los AAF interfieren o modulan



**Figura 3.** Las posibles vías intracelulares plaquetaria activadas por anticuerpos antifosfolípidos (aPL).

TRAP: péptido agonista del receptor de la trombina (*thrombin receptor agonist peptide*). PAR: receptor de la proteína activada (*protein-activated receptor*). Gp: glucoproteína. Rc: receptor. PLCβ: fosfolipasa β. PLCγ: fosfolipasa γ. DG: diacilglicerol. IP3: inositol trifosfato. PKC: proteína quinasa C. cPLA<sub>2</sub>: calcio dependiente de fosfolipasa citosólica A<sub>2</sub>. AA: ácido acetilsalicílico. TXB<sub>2</sub>: tromboxano B<sub>2</sub>. TXRc: receptor del tromboxano. TR: trombina.

la función de las proteínas de unión a fosfolípidos involucradas con la regulación de la coagulación. La B2-GPI es un anticoagulante natural, uniéndose a fosfolípidos aniónicos inhibe la vía intrínseca de la coagulación y la agregación plaquetaria. Los anticuerpos antifosfolípidos necesitan a la B2-GPI por lo cual interferirían en su acción favoreciendo los fenómenos trombóticos<sup>17</sup>.

También, se han propuesto otros mecanismos según los cuales los AAF interferirían sobre la función de la protrombina, proteína C, anexina V y factor V. Finalmente, la trombosis en el SAF podría ser similar a la trombocitopenia inducida por la heparina, según comparan algunos investigadores; además se ha sugerido que los AAF presentes en la superficie externa de la membrana plaquetaria causan daños en las plaquetas, provocando un aumento de la captación y destrucción por el sistema retículo endotelial con acortamiento de su supervivencia.

La regulación de la hemostasia es compleja y ocurre en distintos niveles; destacándose el rol de células endoteliales y

las plaquetas; así como de la cascada de la coagulación y fibrinólisis. Existe evidencia actual que señala la habilidad de AAF de interferir en todos los niveles<sup>18-20</sup> (Figura 4).

### Fisiopatología

En cuanto a la fisiopatología del SAF, se ha sugerido que el mecanismo de la trombosis obedece a los AAF que inhiben la reacción en la cascada de la coagulación catalizada por los fosfolípidos cargados negativamente; además, se presenta una interacción entre éstos y activadores antigénicos sobre las plaquetas, células endoteliales y componentes de la cascada de la coagulación que afectan la activación del factor X (Figura 5), la conversión protrombina-trombina, activación de la proteína C y la activación del factor Va, induciendo un estado protrombótico que podría afectar igualmente la síntesis de tromboxano por las plaquetas, inhibiendo la síntesis de prostaciclina y activando células

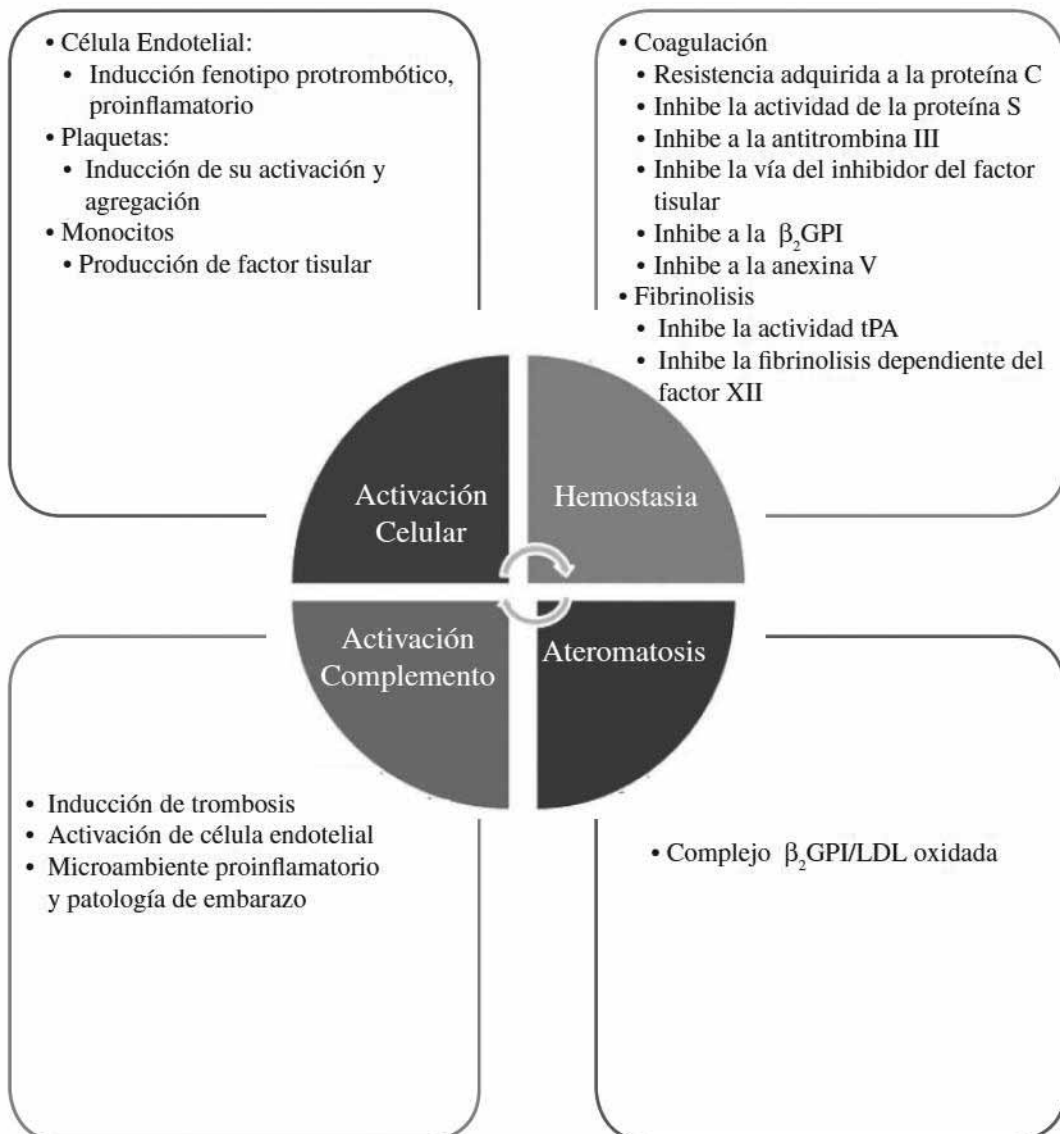
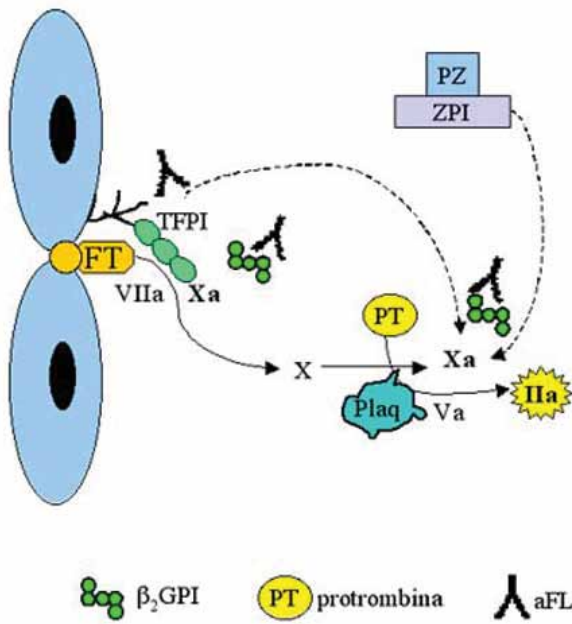


Figura 4. Mecanismos involucrados en la trombosis. B2-GPI: beta 2 glucoproteína I.



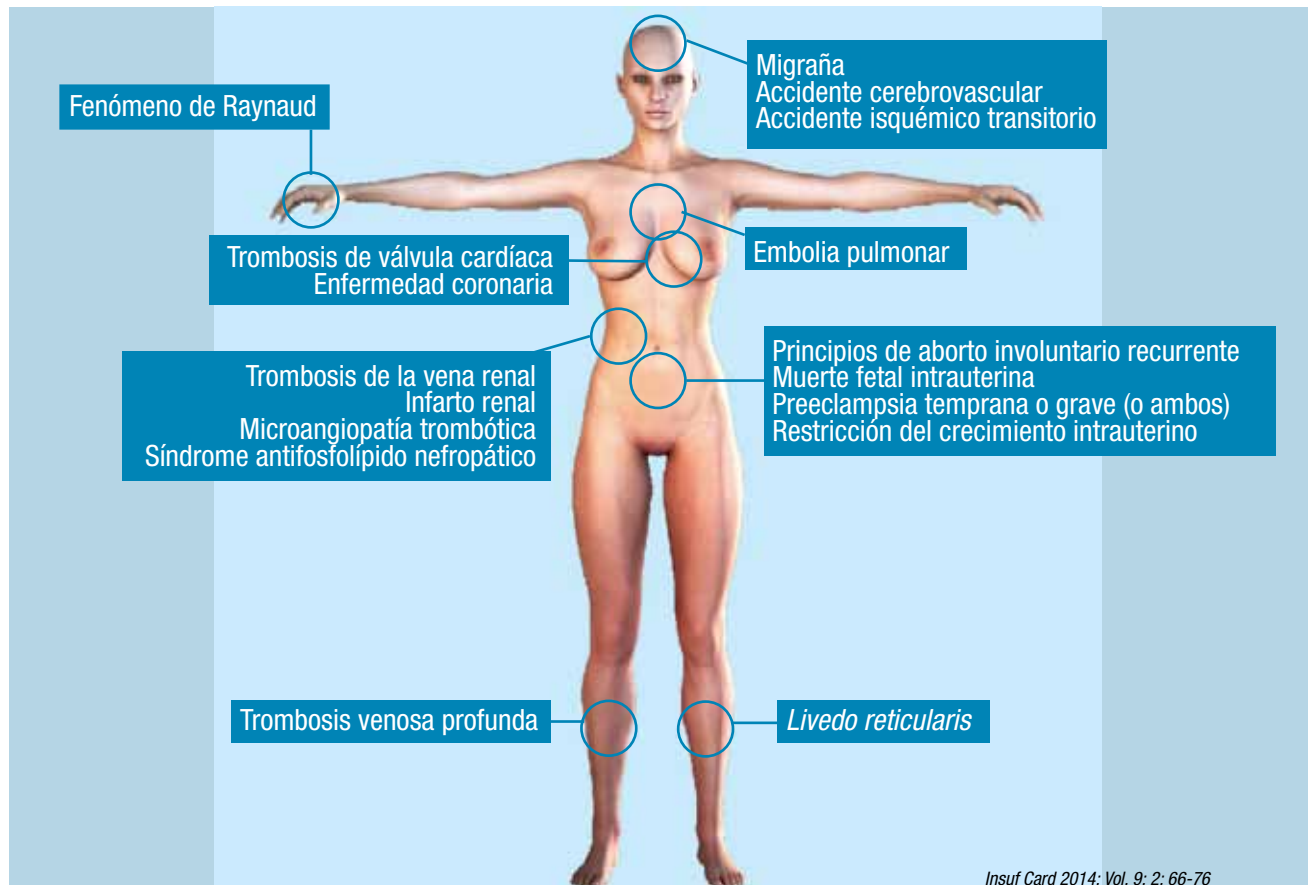
**Figura 5.** Acción de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) autoinmunes sobre los mecanismos antitrombóticos que controlan la actividad del factor Xa.

endoteliales de adhesión, la producción de factor tisular por células endoteliales como la endotelina-1, activando la secreción de citoquinas proinflamatorias y la modula-

ción del metabolismo del ácido araquidónico que afecta la proteína S. La hipótesis del segundo *hit* (golpe) postula que un defecto subyacente endotelial en la presencia de AAF dispara las complicaciones trombóticas<sup>21,22</sup>.

En presencia de los anticuerpos anticardiolipina, aumenta la captación de la LDL oxidada, que es vital en todo proceso aterotrombótico<sup>23</sup>. Los anticuerpos contra la B2-GPI son más frecuentes asociados con las manifestaciones trombóticas (Figura 6) y se componen de dos subtipos de anticuerpos, uno que se une a superficies aniónicas y otros a superficies no cargadas; últimamente, este anticuerpo contra la B2-GPI se ha asociado con las manifestaciones neurológicas del síndrome<sup>24,25</sup>.

Se ha descrito la interacción de los anticuerpos con la anexina V (proteína I anticoagulante placentaria), por lo que la disminución favorece los eventos trombóticos<sup>26,27</sup>, esta proteína actúa como tromborreguladora y al ser desplazada por los anticuerpos se desencadena el proceso trombótico, describiéndose igualmente defectos en la placentación<sup>28-30</sup>, que traducen una insuficiencia placentaria, conduciendo a la aparición de abortos espontáneos de más de 10 semanas, partos prematuros, muertes fetales inexplicadas y crecimiento intrauterino retardado. En la patogenia del SAF, se viene presentando evidencia de un papel importante del factor de necrosis tumoral alfa como una sustancia protrombótica y proinflamatoria que al detectarse un polimorfismo de su gen puede desencadenar las manifestaciones<sup>32</sup>.



**Figura 6.** Manifestaciones clínicas del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

**Tabla 1. Criterios clínicos del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos**

<b>Trombosis vascular</b>	► Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe ser confirmada mediante criterios objetivos validados (hallazgos inequívocos en estudios imaginológicos apropiados o por histopatología). No debe haber cambios inflamatorios en la pared vascular.
<b>Morbilidad en el embarazo</b>	► Una o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal (por ultrasonido o por examen directo) a 10 semanas de gestación o más. ► Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente anormal antes de la semana 34 de gestación por eclampsia, preeclampsia severa o hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria. ► Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la 10ª semana de gestación con exclusión de anomalías anatómicas u hormonales y causas cromosómicas maternas y paternas.

En enfermedades infecciosas se ha descrito la inducción de AAF con complicaciones como embolia pulmonar<sup>33</sup>.

## Diagnóstico

Para el diagnóstico positivo se deben cumplir los criterios de Sapiro 2006<sup>3</sup>.

El diagnóstico positivo del SAF requiere al menos de uno de los criterios clínicos con al menos de uno de los criterios fisiopatológicos de laboratorio.

### Criterios clínicos (Tabla 1)

1.- *Trombosis vascular*: arterial, venosa profunda, capilar, confirmada por imagen o histopatología.

2.- *Complicaciones obstétricas*: 3 abortos espontáneos antes de las 10 semanas de amenorrea consecutiva o inexplicada. Una muerte fetal *in útero* inexplicada con feto con morfología normal o un parto prematuro con feto de morfología normal por preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria.

### Criterios fisiopatológicos de laboratorio

1.- *Anticuerpos anticoagulante lúpico* circulante.

2.- *Anticuerpos anticardiolipinas*: Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM presentes con niveles medios o elevados en sangre determinados por ELISA.

3.- *Anticuerpos anti B2-GPI* IgG o IgM determinado por ELISA.

**Tabla 2. Manifestaciones cardiovasculares del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF)**

### I. Endocardio valvular y mural

1. Insuficiencias y estenosis valvulares: dadas por engrosamientos, masas o vegetaciones que provocan insuficiencias y/o estenosis valvulares.
2. Trombosis murales intracavitarias: en el endocardio mural se generan transformaciones capaces de crear condiciones para trombos murales.
3. Endocardio valvular y mural: convertido en una fuente disparadora de embolismos sistémicos y pulmonares.
4. Endocarditis verrugosa.

### II. Endotelio coronario

1. Síndromes coronarios agudos con y sin elevación del ST, por disfunción endotelial al:
  - Aumentar la captación de la LDL oxidada por los macrófagos activados.
  - Activar el factor de necrosis tumoral alfa.
  - Aumentar el estrés oxidativo y desbalance de la oxidación-antioxidación.
  - Disminuir la actividad de la paraoxonasa (PON), del óxido nítrico (NO) y aumentar el estrés oxidativo y elevar los radicales libres de oxígeno.
  - Activar los complementos C3 y C5 produciendo 2 efectos, el de inducir la trombosis y el de activar las células endoteliales coronarias.
  - Producir MP circulantes que incrementan la hipercoagulabilidad y desarrollan trombos intracardíacos e intravasculares.
  - Estimular al factor de activación plaquetaria y al factor hístico conduciendo a un incremento de adhesión endotelial.
  - Inhibir al activador del plasminógeno e interferir en el sistema de la proteína C, la proteína S y la trombomodulina.
2. Cardiopatía isquémica crónica:
  - Pueden provocar aterosclerosis coronaria al evidenciarse inmunocomplejos oxidLDL/B2GPI, en las placas ateromatosas intracoronarias de los pacientes con SAF.
  - El estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en el SAF conducen a una respuesta inflamatoria crónica y a bajo grado que conlleva la activación del tromboxano plaquetario aumentando el riesgo de trombosis coronaria.
3. Oclusión de los puentes revascularizados y dispositivos intracoronarios.
4. Trombosis de la microcirculación.
5. Trombosis mural.
6. Cardiomiopatía.

### III. Hipertensión pulmonar por SAF

Producida por trombosis de la microcirculación pulmonar que repercute provocando insuficiencia tricuspídea severa e insuficiencia cardíaca derecha.

## Manifestaciones cardiológicas

El SAF produce muchas complicaciones sobre el sistema cardiovascular y en particular sobre el corazón, partiendo del hecho de que existen múltiples investigaciones que ponen en evidencias al corazón como órgano blanco en este síndrome, y a la vez como determinante para cardioembolismos sistémicos.

El SAF afecta al corazón de diferentes formas, pudiendo

producir (Tabla 2): a nivel valvular (endocarditis pseudo-infecciosa, valvulopatías con engrosamiento valvular, etc.), como factor independiente de cardiopatía isquémica (con y sin infarto agudo de miocardio [IAM], trombosis de la microcirculación, oclusión de los puentes revascularizados, trombos intracardíacos y cardiomiopatía)<sup>5,34,35</sup>, e hipertensión pulmonar.

### Compromiso valvular

A través de estudios ecocardiográficos de muchos reportes de investigadores se evidencia que en el SAF existen 2 tipos de afecciones valvulares: por un lado produce masas (vegetaciones) valvulares y, por otro, engrosamiento valvular.

Estas alteraciones pueden estar combinadas y a su vez asociarse con disfunción valvular, la principal anomalía funcional es la regurgitación, mientras que las estenosis son muy raras. Las válvulas comúnmente afectadas son la mitral y la aórtica<sup>13</sup>, con mayor proporción de la primera, ya que ésta presenta una superficie de mayor vulnerabilidad producto del *stress-jet* y turbulencia a la que está sometida. Por ecocardiografía tienen una localización predominantemente sobre la porción media y proximal de la cúspide valvular. La presencia de afecciones en las válvulas pulmonares y tricúspides es muy poco frecuente<sup>36-41</sup>. Los resultados de algunos de los estudios clínicos sugieren que la tercera parte de los pacientes con SAF primario tienen lesiones valvulares en relación a la población general. Se ha demostrado una prevalencia altamente significativa de compromiso valvular en los pacientes con SAF secundario a LES, en relación al SAF primario y a la población control.

Las lesiones valvulares verrugosas también llamadas de Lidman-Sack son vegetaciones fibrofibrinosas estériles que se pueden desarrollar sobre la superficie del endocardio del corazón con predilección sobre las válvulas izquierdas y en especial sobre la superficie ventricular de la válvula mitral, estas vegetaciones son sésiles y pequeñas de 3 a 4 mm<sup>42-50</sup>.

Desde el punto de vista ecocardiográfico las vegetaciones aparecen como masas valvulares de forma y tamaño variable unidas firmemente a la superficie sin movilidad independiente y datos ecocardiográficos recientes demuestran una localización predominante sobre la porción media y proximal de la cúspide de la valva de la válvula<sup>37-40</sup>. Las lesiones valvulares pueden tener depósito de fibrina, neovascularización y una extensión variable de inflamación con infiltración de células mononucleares<sup>42-53</sup>. En cuantos a las manifestaciones clínicas de lesiones valvulares asociadas al SAF en la mayoría de los pacientes, el compromiso valvular fue hemodinámicamente menos importante que en la mayoría de los pacientes sin llegar a causar enfermedades valvulares significativas, sin embargo en casos con deformidad valvular extensa y disfuncional requirió sustitución valvular tanto en el SAF primario como secundario. Muchos casos han reportado una alta frecuencia de eventos trombóticos concomitantes

con la presencia de anomalías valvulares<sup>54-57</sup>.

En un análisis ecocardiográfico retrospectivo realizado por el Grupo de Estudio de ICTUS y SAF, se demostró que el 22% de los pacientes presentó insuficiencia valvular mitral, el 2,8% insuficiencia valvular aórtica, el 9,7% anomalías en las paredes del ventrículo izquierdo y el 4,2% trombos en el ventrículo izquierdo, por lo que estos resultados sugieren un alto potencial de fuente cardioembólica en los pacientes con SAF<sup>58</sup>.

Este síndrome puede producir endocarditis pseudo-infecciosa también llamada endocarditis tromboembólica abacteriana, la cual es infrecuente en pacientes con SAF primario, pero no así en los SAF secundarios a LES, en el cual la prevalencia es significativa. Suelen ser de 3-4 mm. La misma se produce por depósitos de anticuerpos anticardiolipina y complemento en el tejido conectivo subendotelial, llevando a la fibrosis y calcificación valvular, sin presencia de microorganismos y no suele acompañarse de reacción inflamatoria<sup>11</sup>. Los pacientes pueden presentar clínicamente soplos con visualización de vegetación en ecocardiograma, fiebre, hemorragia en astilla, evidencia serológica de actividad lúpica, niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidicos y hemocultivos negativos. Todas estas manifestaciones son determinadas por la actividad lúpica.

Presenta una alta tasa de eventos embólicos cercanos al 40% y son más frecuentes a nivel cerebral, presentando eventos isquémicos cerebrovasculares manifestados como ataque isquémicos transitorios (AIT) o accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémico.

La diferencia entre la endocarditis pseudo-infecciosa y la infecciosa está dada por tres parámetros:

- Leucocitos bajos.
- Proteína C reactiva aumentada, pero en menor proporción que en la endocarditis infecciosa.
- Anticuerpos antifosfolípidicos en niveles altos<sup>59</sup>.

La mayor parte de los pacientes presentan insuficiencia mitral leve que rápidamente evoluciona hacia la severidad, la cual exige un recambio valvular. La edad de presentación varía entre los 20-40 años, por lo cual la indicación es el reemplazo valvular con prótesis mecánica, requiriendo anticoagulación. Pero, a pesar del tratamiento anticoagulante, las complicaciones tromboembólicas de esta enfermedad hacen que peligre el normal funcionamiento de la válvula.

Entre los mecanismos patológicos que provocan las anomalías valvulares se plantea que los AAF mediante el daño valvular pueden promover la formación de trombos, sobre el endotelio valvular lesionado jugando un rol patológico más directo<sup>60</sup>.

La secuencia de eventos patológicos en la producción de alteraciones valvulares todavía no ha sido identificada. Se plantea a la lesión inmunológica (factiblemente mediada por inmunocomplejos) como posible causa de los depósitos de inmunoglobulinas y de complemento que se hallaron entre los vasos de las paredes del ventrículo izquierdo y en la zona de neovascularización y la zona de la lesión valvular verrugosa según Bidani y colaboradores<sup>61</sup>

quienes demostraron depósitos de inmunoglobulinas y complemento entre el estroma del endocardio y a lo largo de las valvas y entre las vegetaciones encontradas sobre las valvas de estos pacientes, usando para ellos un marcador específico para anticuerpos anticardiolipinas en los depósitos de inmunoglobulinas<sup>61</sup>.

Existe evidencia de que los AAF o algunas otras inmunoglobulinas en el suero de pacientes con SAF se adhieren a las células endocárdicas<sup>62,63</sup>.

Varios efectos biológicos de los AAF se han demostrado *in vitro*, evidenciándose que pueden incrementar la actividad endotelial, ésta incluye interferencia con la producción y/o liberación de prostaciclina (prostaglandina I), aumentando la producción del factor activación plaquetaria, aumentando la actividad del factor tisular e inhibiendo la liberación del activador del plasminógeno, incrementando el inhibidor del activador del plasminógeno e interfiriendo con el sistema de la proteína C y S del endotelio y la trombomodulina dependiente.

El potencial trombogénico del SAF puede interferir con las funciones de las plaquetas, proteínas plasmáticas y proteínas plasmáticas involucradas en la coagulación de la sangre y la fibrinólisis<sup>64,65</sup>.

A pesar de que se plantea que la lesión histopatológica en el SAF es la oclusión vascular trombótica sin signos de inflamación<sup>66</sup>; sin embargo, fueron observados cambios inflamatorios en las válvulas lesionadas de pacientes con SAF primario y secundario por igual<sup>57,61,67</sup>; además, se ha planteado que no se implican inmunocomplejos en los fenómenos clínicos relacionados con el SAF y por el contrario Pope y colaboradores<sup>67</sup> demostraron una disminución total del nivel de complemento con C3 y C4 de pacientes con SAF primarios y enfermedad valvular.

Por otro lado, Tenedios y colaboradores han planteado que el SAF ha sido incriminado en la patogenia de las lesiones cardíacas a partir de investigaciones realizadas con marcadores de células endocárdicas que han demostrado el depósito de AAF que inician el proceso inflamatorio, que recluta complemento hacia la lesión valvular con la aparición de un estado pro inflamatorio, pro adhesivo y pro coagulante a este nivel<sup>35,68</sup>.

Investigaciones realizadas por Vega-Ostertag y Casper<sup>69</sup> demostraron que los AAF incrementan significativamente la transcripción, la función y la expresión del factor tisular, interleukina-8, además éstos disminuyen los AAF, incrementando la expresión de la sintetasa de óxido nítrico, todos a nivel de las células endocárdicas, produciendo daños a nivel de las valvas del endocardio. A nivel del endocardio, también se presentan las trombosis murales, y en la patogenia de estos se ha demostrado que la estimulación de células pro coagulantes por los AAF, a través de la vía de la B2-GPI, es una de los mecanismos más importantes en el SAF, así como se refiere también a la vía de la MAPK (p38 *Mitogen Activated Protein Kinase*), quien también juega un papel crucial en la trombosis endocárdica (Figura 3).

La B2-GPI está adherida proteolíticamente al dominio

de factor V por la actividad del factor X, dirigida hacia la generación de la B2-PGI como un regulador de la vía intrínseca de la fibrinólisis. La B2-PGI muestra afinidad por los anticuerpos y éstos al unírseles modifican la proteína exponiendo los fosfolípidos de la membrana a los factores de la coagulación incrementando la tendencia trombofílica<sup>70</sup> a nivel de todo el endocardio.

Investigaciones realizadas por Miesbach y Mathias han identificado un grupo heterogéneo de anticuerpos contra a trombina en el 20 % de los pacientes estudiados con FAS los anticuerpos fueron el anticuerpo antitrombina IgM y Anticuerpo Antitrombina IgG, estos anticuerpos se relacionaron con la presencia de la B2-PGI en el 96% de los pacientes con SAF y hallaron como resultado que el 67% de los pacientes con anticuerpos antitrombina IgG sufrieron trombosis arteriales<sup>71</sup>.

Los trabajos realizados por Simoncini y Sapet, han demostrado que los AAF IgG provocan la activación de ROS (*Reactive oxygen species*), especie de oxígeno reactivo que actúa como segundo mensajero, activando a su vez a la p38 MAPK, y ésta estimula la transcripción del factor tisular, conduciendo finalmente a un incremento de la exposición de moléculas de adhesión vascular endotelial<sup>72</sup>.

También a nivel del endocardio, se puede afectar el sistema de la conducción. Las madres positivas de SAF con anticuerpos anti-Ro/SSA pueden provocar afecciones en el feto a nivel de sistema de la conducción cardíaco y tener hijo con bloqueos AV congénitos<sup>73</sup>.

### **Compromiso miocárdico Cardiopatía isquémica**

Se presenta en pacientes jóvenes menores de 40 años, representa el 3% de los casos de enfermedad coronaria y es más frecuente encontrar causas distintas a la enfermedad ateromatosa<sup>74</sup>. En un porcentaje cercano al 3% el IAM es la primera manifestación del SAF.

La presencia de niveles altos de anticuerpos anticardiolipina es un factor de riesgo independiente de IAM<sup>3,34,35,74</sup>. En el SAF, el 55% de los pacientes presenta TVP y el 25% trombosis de arterias coronarias. El mecanismo exacto de la trombosis en estos pacientes no está dilucidado completamente<sup>5</sup>. Se asume que el IAM es de causa multifactorial, ya que se ha demostrado que en corazones de ratas con SAF hay aumento de AAF IgG e IgM y disminución de la actividad paraoxonasa del óxido nítrico y aumento del estrés oxidativo con aumento de los radicales libres de oxígeno como el superóxido, peroxinitrito y nitrotiroxina, los cuales aceleran el proceso de aterosclerosis.

Últimamente, se ha considerado al SAF como un factor de riesgo ateroesclerótico, ya que se encuentra afectado el endotelio el cual puede generar radicales libres que en presencia de moléculas como el hierro oxidan la molécula de LDL transformándola en LDL oxidada, los ácidos grasos poliinsaturados de la LDL se oxidan y se convierten en lipoperóxidos que a su vez se fragmentan



en aldehídos que se combinan covalentemente con la lisina y apolipoproteína B. Al oxidarse la LDL puede activar el factor XII de la coagulación, bloquear la relajación endotelial, contribuir a la lesión del endotelio y activar monocitos. La apolipoproteína B es receptor de macrófagos, los macrófagos activados engloban a las moléculas de LDL oxidada y se transforman en células espumosas que se depositan en el subendotelio y contribuye a la formación de la placa aterosclerótica<sup>75</sup>.

Los AAF al producir estas afecciones podrían incrementar el riesgo de enfermedad coronaria, acelerando el proceso aterosclerótico de causa inmunológica que junto a la tendencia trombofílica pueden conducir al SAF en menores de 45 años<sup>76</sup>.

Las nuevas investigaciones realizadas por Matsuura Kobayashi<sup>77</sup>, centra sus investigaciones en el hallazgo de inmunocomplejos conformados por OxLDL/B2-GPI, es decir inmunocomplejos formados por la B2-PGI (mayor blanco antigénico de los anticuerpos del SAF), con la lipoproteína de bajo peso molecular oxidada, estas dos estructuras conforman inmunocomplejos circulantes que han sido encontrados dentro de la lesión aterosclerótica junto a linfocitos inmunorreactivos, de los pacientes con SAF primario y secundario, además se han visto en el torrente circulatorio de pacientes enfermos de SAF, LES, diabetes mellitus Tipo II e insuficiencia renal crónica (IRC), a favor de esta investigación David y Falco<sup>78</sup>, plantean que el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en el SAF conducen a una respuesta inflamatoria a bajo grado y crónica que va a incrementar el riesgo cardiovascular y a su vez puede conllevar a la activación del tromboxano plaquetario y a un aumento del riesgo de trombosis arteriales. Por lo cual Vaselini y Alessandri recomiendan el uso del tratamiento antioxidante en la prevención de las trombosis en este síndrome<sup>79</sup>.

Otros investigadores como Buschmann y Fischer<sup>80</sup> demostraron en modelos animales de experimentación que la presencia de AAF activa el complemento C3 y C5, produciendo dos efectos, el primero es el efecto de inducir la trombosis y el segundo es el efecto de activar las células endoteliales.

En investigaciones realizadas en pacientes con IAM y SAF primario, Morel y Gesel han detectado micro partículas pro coagulantes (MP) circulantes, las cuales se han interpretado como marcadores patógenos de incremento de la coagulabilidad, relacionándose con una diversidad de trastornos derivados de la estimulación de células endoteliales, por ejemplo, demostraron que las MP de plaquetas de origen endotelial vascular están muy elevadas en los pacientes con IAM y SAF (de 3 a 6 veces más en los pacientes con IAM y SAF que en el grupo control). Por lo que concluyen que la liberación de micro partículas puede estar contribuyendo al desarrollo de trombos intracardíacos e intracoronarios<sup>81</sup>.

Existen otros estudios en pacientes con síndrome coronario agudo y SAF hechos por Veres y Lakos<sup>82</sup> donde demostraron que los anticuerpos ANTI B2-PGI IgA estuvieron significativamente más elevados en la angina inestable y en

el IAM con elevación del ST y SAF que en los síndromes coronarios agudos sin SAF; además, se demostró mayor frecuencia de elevación de los anticuerpos anti B2-GPI isotipo IgA en los hombres que en las mujeres y mucho más frecuente en los jóvenes que en los viejos.

### Hipertensión pulmonar

El compromiso pulmonar en el SAF puede ser diverso produciendo embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, trombosis arterial pulmonar. La presencia de hipertensión pulmonar en el SAF es de 1,5-5%, los anticuerpos actúan en la génesis de la hipertensión pulmonar ya que se produce por trombosis *in situ* o por alteración del equilibrio tromboxano/prostaciclina o por daño directo sobre el endotelio lo cual podría dar lugar a fenómenos de remodelación endotelial y favorecimiento de la síntesis de sustancias potentes vasoconstrictoras como la endotelina I y es por eso que también pueden producir hipertensión pulmonar sin tromboembolia<sup>83</sup>.

### Conclusión

El síndrome antifosfolípido o síndrome de Hughes presenta un manejo multidisciplinario, aunque poco se conoce, la afectación cardiovascular es común en este síndrome. Se ha demostrado que su asociación con el lupus eritematoso sistémico en forma de SAF secundario debe obligar a realizar una búsqueda exhaustiva de patología cardiovascular. Actualmente, el SAF debe ser considerado como un factor de riesgo cardiovascular, ya que puede interferir con la función endotelial, aunque los datos sobre este punto son hasta el momento insuficientes.

### Recursos financieros

El autor no tuvo ningún apoyo económico para la investigación.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

### Referencias bibliográficas

1. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983;287:1088-9.
2. Sáez RA, Pons AG, Wainstein EG, Germain AAM. Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos. *Rev Med Clin Condes* 2007;18(4):376-382.
3. Contreras MAR. Inmunopatogenia del Síndrome Antifosfolípido. *Rev Chil Reumatol* 2009; 25(4):149-155.
4. Gómez Moreno R, Monge Roperio N, Calvo Cebrián A, Fraga Campo S. Síndrome Antifosfolípido. *Med Gen* 2004;62:157-163.
5. Uribe CE, Cárdenas JM, Cabrales J, Bohórquez R, Roa NL, Beltrán J, Urina M. Infarto agudo del miocardio como primera

- manifestación del síndrome antifosfolípido primario en un paciente de veinticuatro años. *Rev Colomb Cardiol* 2005;12:135-139.
6. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Deutsche Med Wochenschr* 1906;32:745-6.
  7. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beefbeil Syphilis. *Deutsche Med Wochenschr* 1906;32:745-6.
  8. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome. *Lancet* 1993;342: 341-4.
  9. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996;5: 345-6.
  10. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;2:1211-4.
  11. Meroni PL, Del Papa N, Raschi E, et al. b2-Glycoprotein I as a 'cofactor' for anti-phospholipid reactivity with endothelial cells. *Lupus* 1998;7 (Suppl 2):S44-S47.
  12. García-García C. Anticuerpos antifosfolípido y síndrome antifosfolípido: actitudes diagnósticas y terapéuticas. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:16-23.
  13. Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg* 2010;5:101.
  14. Galarza-Maldonado C, Cervera Segura R, Urgilez Morejón H. Síndrome antifosfolípido: veintidós años después. *Rev Colomb Reumatol* 2004;11(1):48-54.
  15. Wilson WA, Gharavi AE, Kuikets T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite Antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
  16. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275-86.
  17. Alfaro Pacheco R. Síndrome Antifosfolípido. *Rev Med De Costa Rica y Centro América* 2009;LXVI (589): 313-317.
  18. Young M. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2004;136:393-401.
  19. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008;10:230-238.
  20. Salmon J, Groot P. Pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2008;17:406-411.
  21. Myones BL, McCurdy D. The Antiphospholipid syndrome: immunological and clinical aspect. Clinical spectrum and treatment. *J Rheumatol* 2000;27:20-28.
  22. Inanc M, Radway-Bright EL, Isenberg DA. B2 glicoprotein I and anti B2 glicoprotein antibody. *Br J Rheumatol* 1997;36:1247-1257.
  23. Petri M. Treatment of lupus. Cap 8. En: Clinical symposium. Special lectures. Washington. ACR. Syllabus.1997.
  24. Cabral AR, Alarcon-Segovia D. Autoantibodies in SLE. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:387-392.
  25. Shrivastava A, Dwivedi S, Aggarwal A, et al. Anticardiolipin and antiB2 glicoprotein antibodies in patients with SLE. Association with the presence of seizures. *Lupus* 2001;10:45-50.
  26. Rand JH, Xuan-Wu X, Andree H, et al. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding phospholipid: a lupus procoagulant phenomenon. *Blood* 1998;92:1652-1660.
  27. Meng Ch, Lockshim M. Pregnancy in Lupus. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:348-351.
  28. Rand JH. Antiphospholipid antibody syndrome. New insight on the thrombosis mechanism. *Am J Med Sci* 1998;16:142-151.
  29. Stone S, Khamashta MA, Poston L. Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus* 2001;10:67-74.
  30. Gharavi AE, Pierangeli SS, Levy RA, et al. Mechanism of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44:11-19.
  31. Rand JH, Xuan-Wu X, Andree H, et al. Pregnancy loss in the Antiphospholipid syndrome. A possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337:154-160.
  32. Bertolaccini ML, Atsumi T, Lanchbury JT, et al. Plasma tumor necrosis factor alfa levels and the 238. A promoter polymorphism in patients with Antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2001;85:198-203.
  33. Olvestad A, Kanestrom A, Tegner P, et al. Anticardiolipin autoantibodies and pulmonary embolism. *Scand J Rheumatol* 2000;29:330-332.
  34. Gómez Puerta JA, López F, Molina JF. Manifestaciones cardíacas de las enfermedades reumáticas. *Rev Colomb Reumatol* 2002;9(3):203-213.
  35. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac Manifestations in the Antiphospholipid Syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2006;32(3):491-507.
  36. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart DJ, Vazquez JJ, Pare C, Ingelmo M, Oliver J, Hughes GRV. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;335:1541-1544.
  37. Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990;82:369-375.
  38. Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Soto A, Ingelmo M. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis* 1992;51:156-159.
  39. Roldan CA, Shively BK, Lau CC, Gurule FT, Smith EA, Crawford MH. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1127-1134.
  40. Gleason CB, Stoddard MF, Wagner SG, Longaker RA, Pierangeli S, Harris EN. A comparison of cardiac valvular involvement in the primary antiphospholipid syndrome versus anticardiolipin-negative systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1993;125:1123-1129.
  41. Ford SE, Lillcrap D, Brunet D, Ford P. Thrombotic endocarditis and lupus anticoagulant. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:350-353.
  42. Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med* 1924;33:701-737.
  43. Baehr G, Klemperer K, Schiffrin A. A diffuse disease of the peripheral circulation usually associated with lupus erythematosus and endocarditis. *Trans Assoc Am Physicians* 1935;50:139-155.
  44. Gross L. The cardiac lesion in Libman-Sacks disease with a consideration of its relationship to acute diffuse lupus erythematosus. *Am J Pathol* 1940;16:375-408.
  45. Shearn MA. The heart in systemic lupus erythematosus: a review. *Am Heart J* 1959;58:452-466.
  46. Bridgen W, Bywaters EG, Lessof MH, Ross IP. The heart in systemic lupus erythematosus. *Br Heart J* 1960;22:1-16.
  47. Kong TQ, Kellum RE, Haserick JR. Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: a correlation of clinical and autopsy findings in thirty patients. *Circulation* 1962;26:7-11.
  48. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58:243-264.
  49. Ansari A, Larson PH, Bates HD. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: current perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:421-434.
  50. Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1987;17:126-141.
  51. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, Tolosa C, Franz J, Selva A, Ingelmo M, Vilardell M, Hughes GRV. Comparison of the primary and secondary

- antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.
52. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Liu HW. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990;89:411-419.
  53. Giunta A, Picillo U, Maione S, Migliaresi S, Valentini G, Arnese M, Losardo L, Marone G, Tirri G, Condorelli M. Spectrum of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: echocardiographic, echo-Doppler observations and immunological investigation. *Acta Cardiol* 1993;48:183-197.
  54. Barbut D, Borer JS, Gharavi A, Wallerson D, Devereux RB, Supino P, Suite NDA. Prevalence of anticardiolipin antibody in isolated mitral or aortic regurgitation, or both, and possible relation to cerebral ischemic events. *Am J Cardiol* 1992;70:901-905.
  55. Alvarez-Blanco A, Egurbide-Arberas MV, Aguirre-Errasti C. Severe valvular heart disease in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994;3:433-434.
  56. Nickele GA, Foster PA, Kenny D. Primary antiphospholipid syndrome and mitral valve thrombosis. *Am Heart J* 1994;128:1245-1247.
  57. Jafar MZ, Chester MM, Gorcsan J. Transesophageal echocardiographic detection of multiple mitral valve masses in primary antiphospholipid syndrome with stroke. *Am Heart J* 1994;127:445-446.
  58. Jurado MO, Durán J, Martínez A, Castellón JM, Gutiérrez MA. Infarto agudo al miocardio en un hombre joven sin aterosclerosis coronaria, como forma de presentación de síndrome antifosfolípido primario. *Rev Méd Chile* 2009;137:1478-1481.
  59. Asherson RA, Tikly M, Staub H, Wilmshurst C, et al. Infective endocarditis, rheumatoid factor, and anticardiolipin antibodies. *Ann Rheu Dis* 1990; 49: 107-108.
  60. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the heart: lessons and pitfalls for the cardiologist. *Circulation* 1991;84:920-923.
  61. Ziporen L, Goldberg I, Kopolovic Y, Arad M, Sandbank Y, Ord-Rose J, Vilardell-Tarress M, De Torres I, Adler Y, Weinberger A, Asherson RA, Shoenfeld Y. Libman Sacks endocarditis: the possible pathogenic role of anti-cardiolipin antibodies deposited at the valve subendothelium. *Lupus* 1995;4(Suppl 2):100.
  62. McGrae KR, de Michelle A, Samuels P, Roth D, Kuo A, Meg QH, Rauch J, Cines DA. Detection of endothelial cell reactive immunoglobulin in patients with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1991;79:595-605.
  63. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Ramirez J, Cruz D, Montalban J, Lopez-Soto A, Asherson RA, Ingelmo M, Hughes GRVH. Antiendothelial cell antibodies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity* 1991;11:1-6.
  64. Harris EN. Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990;74:1-9.
  65. Reyes H, Dearing L, Shoenfeld Y, Peter JB. Antiphospholipid antibodies: a critique of their heterogeneity and hegemony. *Semin Thromb Hemost* 1994;20:89-100.
  66. Ford SE, Kennedy L, Ford PM. Clinicopathologic correlations of antiphospholipid antibodies: an autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:491-495.
  67. Pope JM, Canny CLB, Bell DA. Cerebral ischemic events associated with endocarditis, retinal vascular disease, and lupus anticoagulant. *Am J Med* 1991;90:299-309.
  68. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005;14(9):691-6.
  69. Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1545-54.
  70. Atsumi T, Amengual O, Yasuda S, Matsuura E, Koike T. Research around beta2-glycoprotein I: A major target for antiphospholipid antibodies. *Autoimmunity* 2005;38(5):377-81.
  71. Miesbach W, Matthias T, Scharrer I. Identification of thrombin antibodies in patients with antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:250-6.
  72. Simoncini S, Sapet C, Camoin-Jau L, Bardin N, Harle JR, Sampol J, Dignat-George F, Anfosso F. Role of reactive oxygen species and p38 MAPK in the induction of the pro-adhesive endothelial state mediated by IgG from patients with anti-phospholipid syndrome. *Int Immunol* 2005;17(4):489-500.
  73. Tincani A, Biasini-Rebaioli C, Cattaneo R, Riboldi P. Non-organ specific autoantibodies and heart damage. *Lupus* 2005;14(9):656-9.
  74. Sevilla B, Roldán I, Baello P, Mora V, Salim M, Salvador A. Síndrome antifosfolípido con infarto de miocardio y afectación valvular aórtica. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1534-1536.
  75. Gómez Padrón MV, Torres W, Gómez Padrón EI, Mérida Álvarez O. ¿Debería ser considerado el síndrome antifosfolípido un nuevo factor de riesgo cardiovascular? *Rev Cubana Med* 2008;47(1).
  76. Delgado Alves J, Mason LJ, Ames P, Chen P, Rauch J, Levine JS. Antiphospholipid antibodies are associated with enhanced oxidative stress, decreased plasma nitric oxide and paraoxonase activity in an experimental mouse model. *Rheumatology* 2005;44(10):1238-1244.
  77. Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, Lopez LR, Shoenfeld Y. Oxidized LDL/ $\beta$ 2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. *Lupus* 2005;14 (9): 736-741.
  78. Davi G, Falco A. Oxidant stress, inflammation and atherogenesis. *Lupus* 2005;14(9):760-764.
  79. Valesini G, Alessandri C. New facet of antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:487-97.
  80. Buschmann C, Fischer C, Ochsenhirt V, Neukirch C, Lackner KJ, von Landenberg P. Generation and Characterization of Three Monoclonal IgM Antiphospholipid Antibodies Recognizing Different Phospholipid Antigens. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:240-54.
  81. Morel O, Jesel L, Freyssinet JM, Toti F. Elevated levels of procoagulant microparticles in a patient with myocardial infarction, antiphospholipid antibodies and multifocal cardiac thrombosis. *Thromb J* 2005;3(1):15.
  82. Veres K, Lakos G, Kerenyi A, Szekanez Z, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltesz P. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus* 2004;13(6):423-7.
  83. Triana Moreno LC. Compromiso pulmonar en el síndrome antifosfolípido. *Rev Colomb Neumonol* 2004;16(4):236-240.