

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome antifosfolípido: Más allá de los criterios diagnósticos

Diana Gabriela Garate Correa

Hospital Monte Sinai
Cuenca – Ecuador

Antiphospholipid syndrome: Beyond diagnostic criteria

PALABRAS CLAVE

síndrome antifosfolípido seronegativo

KEYWORDS

seronegative antiphospholipid syndrome

CORRESPONDENCIA

Diana Gabriela Garate Correa
d.gabrielagarate.c@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) y al menos una manifestación clínica de trombosis o historia de pérdida fetal según criterios de Sydney 2006. Se han descrito anticuerpos no convencionales y manifestaciones clínicas “extra criterio”, que si bien sugieren el diagnóstico de SAF, no son considerados parte de los criterios hasta la fecha. El diagnóstico tardío o la falta de un tratamiento adecuado y oportuno podría ocasionar secuelas graves para el paciente. Describimos manifestaciones clínicas extra criterio de SAF y anticuerpos no convencionales que permitan realizar un tratamiento correcto ante una sospecha de SAF.

ABSTRACT

Antiphospholipid Syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by the presence of antiphospholipid antibodies (aPL) and at least one clinical manifestation of thrombosis or history of fetal loss according to Sydney 2006 criteria. Unconventional antibodies and clinical manifestations have been described "extra criterion", which although they suggest the diagnosis of APS, are not considered part of the criteria to date. Late diagnosis or lack of adequate and timely treatment could cause serious sequelae for the patient. We describe extra-criterion clinical manifestations of APS and unconventional antibodies that allow correct treatment to be carried out when APS is suspected.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) y al menos una manifestación clínica de trombosis o

historia de pérdida fetal. El primer consenso para su clasificación se realizó en Sapporo, 1999 y fue revisado en el 2006 en Sydney, pese a esto en el último tiempo se han descritos anticuerpos no convencionales y manifestaciones clínicas "extra criterio", que si bien orientan a considerar la presencia de SAF, no son considerados parte de los criterios. Un diagnóstico tardío puede tener consecuencias clínicas graves, por ello se sugiere tener un alto índice de sospecha y conocer las manifestaciones clínicas extra criterio / anticuerpos no convencionales asociadas a SAF para mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

El objetivo de este trabajo es describir la importancia de las manifestaciones clínicas extra - criterio y anticuerpos no convencionales del SAF, mediante una revisión narrativa.

DESARROLLO

El SAF, trastorno sistémico, caracterizado por trombosis generalizada y/o complicaciones obstétricas asociadas a anticuerpos aFL.^{1,2,3}

La incidencia es 5 casos por 100.000 sujetos/año, con una prevalencia de 40-50 casos por 100.000 habitantes.^{4,5}

Causa más común de trombofilia adquirida y representa 15 al 20% de los episodios de trombosis venosa profunda (TVP), 1/3 de casos de accidente cerebrovascular (ACV) que se presentan en pacientes menores de 50 años y 10 a 15% de pérdida fetal recurrente. Las mujeres embarazadas positivas para aFL tienen un riesgo de 80% de recurrencia de eventos obstétricos como aborto espontáneo y / o parto prematuro.^{4,6}

Algunos pacientes expresan características clínicas clásicas de SAF, pero tienen aCL, β 2GPI e IL persistentemente negativos. Estos hallazgos han direccionado la búsqueda de nuevas especificidades con el fin de aumentar la precisión diagnóstica de aFL.^{7,8}

Mencionaremos que la seronegatividad transitoria de aFL puede deberse a: síndrome nefrótico, uso de corticosteroides, inmunosupresores o consumo de anticuerpos durante un evento trombótico, esto requerirá seguimiento prolongado y reevaluación persistente para su identificación.^{9,10,11} Cerca de dos tercios de los aFL detectados durante las infecciones son transitorias y no están asociadas a trombosis.¹

La seronegatividad persistente a los anticuerpos convencionales orienta a buscar el isotipo IgA de aFL y otros anticuerpos como antifosfatidilserina (aPS), antifosfatidil-etanolamina (aPE), anti protrombina (aPT) y anti fosfatidilserina-protrombina (aPS / PT), estos suelen denominarse aFL no convencionales.^{6,12}

Se han descrito características clínicas relacionadas con aFL distintas de trombosis y morbilidad obstétrica que han sido tratadas pero no incluidas en los criterios de clasificación actuales, denominadas "extra-criterio" son: enfermedad valvular, livedo reticularis (LR), trombocitopenia, nefropatía y manifestaciones neurológicas.⁶

El SAFSN fue descrito en el 2003 por Graham Hughes y Khamashta, describiendo pacientes con manifestaciones altamente sugestivas de SAF pero con anticuerpos: IL, aCL (IgG-IgM) y β 2GPI (IgG-IgM), persistentemente negativos.^{13,14}

Frente a un paciente con manifestaciones clínicas sugerentes de SAF, Cervera y cols., recomiendan que se realicen ensayos de rutina de aFL disponibles en el laboratorio local. Si de estos se obtienen resultados negativos, aconseja una evaluación completa de factores protrombóticos genéticos y adquiridos, además de descartar falsos negativos, sugiere realizar aCL IgA e β 2GPI IgA, aPT, aPE, anti-vimentina / cardiolipina y anti Anexina V.¹⁴

En el 14 Congreso Internacional de Anticuerpos antifosfolípidos realizado en el 2013 en Río de Janeiro se abordó la "Relevancia de manifestaciones clínicas extra criterio", analizaron críticamente 9 manifestaciones. Los miembros del Grupo seleccionaron manifestaciones según relevancia clínica, esto incluyó TVP, trombocitopenia, microangiopatía renal, enfermedad de la válvula cardíaca, livedo reticularis (LR), migraña, corea, convulsiones y mielitis, evaluaron calidad de la evidencia por GRADE.⁹

Aunque no son consideradas criterio clínico por el consenso de Sydney, estas manifestaciones deben orientar a la presencia subyacente de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta revisión narrativa se realizó incluyendo artículos encontrados en buscadores médicos tales como Pub – Med, Lilacs, Embase; utilizando palabras claves: seronegative antiphospholipid syndrome.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EXTRA CRITERIO

1. Trombocitopenia

En pacientes con SAF, en la práctica clínica se observa trombocitopenia en 20 al 46%, la evidencia no respalda su inclusión como característica clínica fundamental.¹⁵

La presencia de aFL positivos debe ser considerada causa frecuente de trombocitopenia en un paciente incluso en ausencia de otras manifestaciones relacionadas con aFL, se presenta con mayor frecuencia en pacientes con LES y SAF vs SAF solo.¹⁶

La trombocitopenia relacionada con aFL no suele ser grave y generalmente se asocia con riesgo menor de sangrado, rara vez requiere tratamiento, es notable su asociación paradójica con la trombosis.¹⁷

La trombocitopenia no reduce el riesgo de trombosis por lo tanto, la trombotprofilaxis primaria con aspirina o hidroxicloroquina podría ser necesaria en pacientes seleccionados con aFL positivos, principalmente ante la presencia de factores de riesgo vascular o IL positivo.¹⁸

En aquellos pacientes con trombocitopenia sintomática, se debe considerar los mismos tratamientos utilizados para la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), esteroides, inmunoglobulina endovenosa, agentes inmunosupresores y esplenectomía.¹⁹

Krause et al. encontraron asociaciones significativas entre trombocitopenia y engrosamiento / disfunción de las válvulas cardíacas, epilepsia, corea, artritis, LR y ulceraciones de la piel, sugiriendo que la trombocitopenia puede ser un factor de riesgo para manifestaciones cardíacas, neurológicas y cutáneas en pacientes con SAF.²

Definición de Trombocitopenia asociada a aFL. Ver Anexo (Tabla I)

Tabla 1. Definición de Trombocitopenia asociada a aFL (Adaptado de J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306)

La trombocitopenia asociada a aFL es la coexistencia de aFL (Criterios de Laboratorio para SAF) junto con:

- Trombocitopenia (<100.000), confirmada al menos dos veces con 12 semanas de diferencia.
- Exclusión de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica, coagulación intra-vascular diseminada, pseudo-trombocitopenia y trombocitopenia inducida por heparina.
- La trombocitopenia se caracteriza además como moderada: recuento de plaquetas 50.000-100.000 o grave: <50.000

2. Compromiso renal

En el SAF el compromiso renal presenta eventos trombóticos en cualquier vaso de la vasculatura renal, se caracteriza por trombos de fibrina en glomérulos y / o arteriolas, lesión microvascular ocluyente con engrosamiento de la íntima arterial y edema de las células endoteliales. La prevalencia de nefropatía asociada a aFL en pacientes con LES varía de 10.4 a 34%. Se ha observado correlación significativa entre la positividad de aFL y nefropatía por SAF. El IL está estrechamente asociado a nefropatía. La afectación renal es significativamente mayor en pacientes con positividad doble o triple. Zheng et al. concluyeron que los pacientes con IL y β 2GPI eran más propensos a tener microtrombosis glomerular. La hipertensión arterial sistémica es una de las principales manifestaciones asociadas a la presencia de aFL y es particularmente frecuente en pacientes con SAF y embarazadas con aFL positivos.^{20,21}

La nefropatía por SAF se diagnostica con mayor frecuencia en un contexto agudo, y se manifiesta como lesión renal aguda, anemia hemolítica microangiopática (MAHA) y urgencia hipertensiva.²²

Algunos pacientes son asintomáticos, con proteinuria leve y función renal conservada, mientras que otros desarrollan insuficiencia renal aguda con proteinuria incluso en rango nefrótico, sedimento urinario activo con cilindros, e hipertensión arterial sistémica.²⁰

La Microangiopatía trombótica (MAT) ha sido descrita como la lesión vascular aguda intrarrenal más frecuente en pacientes con aFL positivo.²³

Las manifestaciones clínicas dependen del sitio y el tamaño de la vasculatura comprometida.²⁴

En la biopsia pueden observarse lesiones obvias de MAT activa y crónica. Las lesiones agudas han sido mayormente reportadas en pacientes con SAF catastrófico.²²

El SAF y LES tienen similar prevalencia de hipertensión arterial sistémica y proteinuria pero la inflamación es rara en el SAF lo que ayuda a distinguir del compromiso renal causado por depósito de complejos inmunes observados en la nefritis lúpica, la distinción clara entre cada patología y el reconocimiento temprano de la afectación renal es importante porque determinará el tratamiento, estas dos patologías pueden superponerse.^{9,17}

Definición de Nefropatía asociada a aFL. Ver Anexo (Tabla II)

Tabla 2. Definición de Nefropatía asociada a aFL (Adaptado de J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306)

La nefropatía asociada a aFL es la coexistencia de aFL (Criterios de Laboratorio para SAF) junto con la detección histopatológica de:

Microangiopatía trombótica que involucra arteriolas y capilares glomerulares y / o Uno o más de:

- Hiperplasia intimal fibrosa que involucra trombos organizados con o sin recanalización
- Oclusiones fibrosas y / o fibrocelulares de arterias y arteriolas Atrofia cortical focal
- Tiroidización tubular (grandes zonas de túbulos atróficos que contienen cilindros eosinófilos)
- Las exclusiones son la vasculitis, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico hemolítico, la hipertensión maligna y otros motivos de la isquemia renal crónica.

3. Compromiso cardiovascular

Considerada como posible manifestación del SAF desde 1986 por Hugues et al.

La frecuencia va de 30 al 82% debido a métodos de detección y duración de la enfermedad.

La Declaración de Consenso Internacional sobre la clasificación de SAF ha establecido definiciones de lesiones de válvula cardíaca asociada a aFL sin que estén incluidas en los criterios de SAF.

Dentro de las manifestaciones cardíacas, el compromiso valvular se presenta hasta en 33% de pacientes con SAF, se caracteriza por engrosamiento y / o disfunción de la válvula en 11.6% y vegetaciones 2.7%. Solo entre 4 y 6% de los pacientes con cardiopatía valvular desarrollan una valvulopatía grave de resolución quirúrgica.¹⁸

Los pacientes con SAF tienen aCL IgG, anti β 2GPI y depósito valvular subendotelial de complemento con mayor expresión de marcadores de activación endotelial. Por lo tanto, se ha considerado que los aFL favorecen la formación de trombos en las válvulas ya comprometidas por complejos inmunes.²⁵

El IL y el engrosamiento mitral o reflujo se asocia de manera independiente con riesgo 10 veces mayor de infarto cerebral. Así mismo los pacientes con SAF primario han mostrado mayor asociación con ACV, epilepsia y migraña.²⁶

Estudios de seguimiento han demostrado que las lesiones

valvulares pueden empeorar, mejorar, desaparecer o permanecer sin cambios con el tiempo; incluso podrían desarrollarse nuevas lesiones valvulares. Las terapias con anti-coagulantes, anti-plaquetarias e inmunosupresoras no han podido revertir las lesiones valvulares establecidas ni prevenir su aparición.^{10,11,18}

Definición de aFL asociado a enfermedad valvular cardíaca. (Ver Anexo, tabla III)

Tabla 3. Definición de aFL asociado a enfermedad valvular cardíaca. (Adaptado de J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306)

El examen de la válvula se puede realizar con Eco Trans-torácico o Eco Trans-esofágico. Las lesiones de la válvula incluyen:

- Grosor valvular > 3 mm,
- Engrosamiento localizado que involucra la porción proximal o media de la válvula.
- Nódulos irregulares en la cara atrial del borde de la válvula mitral y / o la cara vascular de la válvula aórtica.

-La presencia y la gravedad de la regurgitación y / o la estenosis deben documentarse con ecocardiografía Doppler.

-La interpretación debe ser realizada por dos ecocardiografistas expertos.

-Tanto la capacidad funcional como la evaluación objetiva del estado del corazón deben informarse de acuerdo con los Criterios revisados de la NYHA para el diagnóstico de la enfermedad cardíaca.

La confirmación de la enfermedad valvular también puede ser proporcionada por los hallazgos histopatológicos de la endocarditis de Libman-Sacks en pacientes con LES concomitante.

En todos los casos anteriores, debe excluirse la presencia o antecedentes de fiebre reumática y endocarditis infecciosa.

4. Manifestaciones neurológicas

El SNC es un órgano blanco en el SAF, para explicar algunas de sus manifestaciones neurológicas se han involucrado mecanismos trombóticos y procesos inmunomediados.²⁷ Ver Anexo (Tabla IV)

Tabla 4. Manifestaciones neurológicas del SAF. (adaptado de Thomas Fleetwood, T. Front. Neurol. 9: 1001.)

TROMBÓTICAS	NO TROMBÓTICAS
Accidente cerebrovascular Accidente Isquémico Transitorio Trombosis Venosa Cerebral. Síndrome de vasoconstricción reversible	Cefalea Convulsiones Mielitis Transversa Demencia Disfunción Autonómica Neuropatía Periférica

Un estudio de pacientes con SAF, la presencia a largo plazo de IL fue factor de riesgo para demencia. En pacientes con LES, la elevación persistente de aFL se asocia con disfunción cognitiva.²⁸

Se estima que entre 40 y 80% de pacientes con SAF desarrolla algún grado de deterioro cognitivo, generalmente con un patrón subcortical.

La frecuencia de demencia se ha estimado en alrededor del 2.5% en pacientes con SAF.²⁹

En 70 pacientes con LES y mielitis transversa, se detectó aFL en 54%.¹⁸

La fisiopatología es incierta pero se han sugerido trastornos autoinmunes caracterizados por isquemia y necrosis dando como resultado vasculitis y trombosis arterial.^{28,30}

La prevalencia informada de anticuerpos aFL en pacientes con esclerosis múltiple oscila entre 2% y 88%, y es mayor durante las exacerbaciones.¹⁸

Se sugiere que, en un paciente con aFL positivos con manifestaciones neurológicas no relacionadas con criterios, el tratamiento antiplaquetario / anticoagulante durante 6 meses, esteroides y agentes inmunosupresores, podría ser razonable para el tratamiento de pacientes seleccionados, como los que tienen características atípicas de esclerosis múltiple o mielitis transversa.¹⁸

Se ha postulado la unión directa de aFL a antígenos localizados en el SNC y no un mecanismo trombótico. Teniendo en cuenta este mecanismo autoinmune/ inflamatorio, mencionado por de G. Espinoza, los fármacos antiplaquetarios o anticoagulantes no estarían específicamente indicados para aquellas manifestaciones neurológicas no vasculares del SAF.¹⁸

Pese a esto han descrito respuestas adecuadas al tratamiento anticoagulante en pacientes con LES, aFL y mielopatía; así como casos en los que el tratamiento anticoagulante no mostró ningún efecto terapéutico adicional agregando a inmunosupresores.^{17,18}

Según EULAR, para el tratamiento del LES con manifestaciones neuropsiquiátricas, los antiplaquetarios o anticoagulantes pueden considerarse en casos graves de pacientes con LES y aFL.

La prevalencia aproximada de convulsiones entre pacientes con SAF es 3,2 a 10%.

Además del ACV otros factores de riesgo asociado a convulsiones son: tabaquismo, LR y enfermedad valvular cardíaca.²⁸

4.1 Accidente cerebrovascular (ACV)

El ictus isquémico y el accidente isquémico transitorio (AIT) son manifestaciones comunes en el SAF, la prevalencia de ACV y AIT en pacientes con SAF

es 19.8 y 11.1%, respectivamente.³¹ Por otro lado, los aFL pueden detectarse en 13.5% de pacientes con ACV, con tasas más altas en jóvenes. Se ha sugerido que el SAF representa más del 20% de los casos en población joven.³²

Además de la oclusión de las arterias intracraneales, se ha descrito un patrón similar a la vasculitis, con sitios de estrechamiento y dilatación. Las alteraciones de las arterias extra-craneales parecen ser menos frecuentes.²⁸

La trombosis venosa cerebral (TVC) es rara, puede complicar el SAF o, en algunos casos, ser el síntoma de presentación. La presencia de aFL en pacientes sin LES con TVC ha sido informada en estudios previos. La positividad aCL se puede encontrar en 7 a 22% de los pacientes, y de todos los casos de ECV, el SAF representa 6 a 17%, siendo una de las afecciones protrombóticas más frecuentes.³³

4.2 Migraña

Prevalente en pacientes con SAFF, observado hasta en 20.2% de pacientes, no se ha encontrado asociación con un aFL específico. Los aFL son más frecuentes en pacientes con migraña vs pacientes controles (12 vs 3%), lo que sugiere un síntoma temprano de SAF o una comorbilidad. Se ha reportado que la migraña puede estar asociada con vegetaciones cardíacas.

Aunque no está claro, un posible mecanismo para la migraña y la asociación de SAF es la activación plaquetaria y las alteraciones en el metabolismo de la serotonina impulsadas por el SAF, lo que lleva a un desequilibrio neuroquímico central de este neurotransmisor implicado en la fisiopatología de la migraña.²⁸

Un metaanálisis que incluyó 1000 pacientes con SAF de 13 países Europeos, 53.1% con SAFF, 36.2% con SAF asociado a LES y 10.9% con SAF asociado con otras enfermedades, la migraña se describió principalmente en mujeres y fue la manifestación neurológica más frecuentemente, encontrada en 20%.⁹

García-Carrasco et al. evaluaron a pacientes latinoamericanos con SAF, 57% de SAFF, 35% de SAF asociado con lupus, 8% de SAF asociado con otras enfermedades, la migraña estuvo presente en 25% de los pacientes, y al momento del diagnóstico fue el síntoma neurológico más frecuente.

Un estudio latinoamericano (de Colombia, Ecuador y México) que incluyó a 100 pacientes con criterios

para SAF, comparó sus manifestaciones clínicas e inmunológicas con 538 caucásicos con SAF (de la cohorte Euro-fosfolípido), la prevalencia de migraña en ambos grupos fue del 18%.⁹

5. Compromiso cutáneo

La Livedo Reticularis (LR) se ha considerado como la manifestación cutánea más frecuente (25.5%), con una prevalencia similar en el SAF (31%) y SAF relacionado con LES (20%).^{16,34}

Se ha correlacionado retrospectivamente con aCL y trombosis arterial, pero no con trombosis venosa o morbilidad del embarazo. Diógenes et al., incluyó 21 pacientes con perfil de aFL positivo sin SAF y encontró 40% con características cutáneas, de estos el 7% tuvo LR.⁹ Aunque con menos frecuencia, otras manifestaciones cutáneas de SAF incluyen ulceraciones, lesiones pseudovasculíticas, gangrena digital, flebitis superficial, lesiones similares a la papulosis atrófica maligna, hemorragias subungueales en astilla y anetoderma.¹⁶

ANTICUERPOS

Los criterios de clasificación para SAF incluyen pruebas inmuno serológicas estándar para detectar IL, aCL/ β 2GPI (IgG – IgM).

Cada vez se describen más pacientes con características trombóticas y no trombóticas de SAF en los cuales estos anticuerpos son negativos reiteradas veces, postulando el diagnóstico de SAFSN. Antes de afirmar este diagnóstico debemos considerar 3 posibilidades: el diagnóstico de SAF es incorrecto y el paciente padece otra patología trombótica, error de laboratorio que produjo falsos negativos, y en cierto momento se negativizaron los títulos de anticuerpos a causa de tratamientos inmunosupresores u otros.^{13,35}

Sin embargo, existe un grupo de pacientes con manifestaciones clínicas de SAF en que aCL IgG - IgM, IL, β 2GPI IgG - IgM, son negativas habiendo excluido situaciones anteriores.

Incluso se han descrito casos de SAF catastrófico (SAFC) con anticuerpos clásicos negativos.³⁶

Meijide y col., en el 2013 sugirió que IgA β 2GPI podría ser útil en la identificación de pacientes con características clínicas de SAF que fueron negativos para isotipos IgG e IgM de aFL. Los autores recomendaron que los

isotipos IgA podrían analizarse cuando los pacientes son negativos para otros aFL y hay alta sospecha de SAF; sin embargo, de 5892 muestras de pacientes analizadas en este estudio, 57 (<1%) fueron positivas para anticuerpos IgA β 2GPI.³⁷

Pericleous y cols., evaluó la utilidad de IgG, IgM e IgA para cada aCL, β 2GPI y Dominio I en SAF en el suero de 230 pacientes, observó que las pruebas positivas para IgA β 2GPI dieron como resultado una mayor relación de riesgo para SAF en comparación con IgM a β 2GPI.^{38,39}

En pacientes con enfermedad de colágeno, aCL IgA se asoció con trombocitopenia, úlceras en piel y vasculitis siendo más prevalente en pacientes afroamericanos con LES. Por lo tanto, este isotipo parece identificar subgrupos de pacientes en lugar de agregar poder diagnóstico.¹⁶

La escasez de estudios prospectivos, variabilidad de resultados, y falta de estandarización en las técnicas, plantea dudas sobre la utilidad de los isotipos IgA de aFL para evaluar el riesgo de trombosis en pacientes con SAF.

Una evaluación retrospectiva de 23 combinaciones posibles de aFL mostró que la combinación de IL, β 2GPI y aPS / PT tiene la mejor precisión diagnóstica para SAF. La triple positividad (IL, β 2GPI, PS / PT) se asoció fuertemente con eventos clínicos (trombosis y / o pérdida de embarazo) vs otras combinaciones, incluso cuando se comparó con el perfil de criterios de Sapporo o Sydney.⁴⁰

1. Anticuerpo antiprotrombina

Biomarcador de morbilidad obstétrica y trombótica en pacientes con sospecha de SAF, detectado mediante ELISA. Los anticuerpos contra los complejos de protrombina y fosfatidilserina-protrombina pueden detectarse en el mismo paciente, cada uno de estos anticuerpos es parte de una población diferente de autoanticuerpos. Nuevos estudios clínicos respaldan su asociación con SAF.

El mecanismo por el cual los anticuerpos aPT inducen un estado procoagulante en pacientes con SAF es desconocido. Un modelo murino experimental realizado por Vega-Ostertag M, la inmunización con protrombina aumento el riesgo de trombosis en ratones expuestos, desarrollaron trombos más grandes y persistentes vs controles.⁴¹

Una revisión sistemática de datos disponibles sobre los anticuerpos contra la protrombina reveló una asociación entre aPS / PT y eventos trombóticos. Esta revisión estableció formalmente que aPS / PT son fuertes factores de riesgo para trombosis.^{32,19}

2. Anti fosfatilserina/protrombina (aPS/PT)

La presencia de estos anticuerpos se ha asociado con IL, mayor certeza en el diagnóstico de SAF y capacidad para predecir episodios trombóticos.

Al igual que los anticuerpos β 2GPI, los anticuerpos contra los complejos de fosfatidilserina-protrombina han sido capaces de inducir un estado procoagulante activando la ruta de la proteínaquinasa activada. El resultado pronóstico no es equivalente entre anticuerpos aPS/PT y aPT, habiéndose demostrado, en 7000 pacientes, que los primeros se asociaron con mayor intensidad a fenómenos trombóticos (OR 5.11; IC 95% 4.2 – 6.3) que la aPT (OR 1.82; IC 95% 1.44-2.75), lo que recalca la utilidad y necesidad de incorporar los anti PS/PT y no solo anti PT en la práctica clínica.⁴²

Hoxha A y cols., señaló que los anticuerpos aPS/PT IgG - IgM son factor de riesgo independientes para la presencia de aCL o trombosis en pacientes con SAF, también se encontró una prevalencia significativa de anticuerpos aPS / PT ($p = 0.043$) en pacientes con criterios para SAF.⁴³

La prevalencia de los anticuerpos aPS / PT fue significativamente mayor en mujeres con pre-eclampsia grave, eclampsia y HELLP. Estas complicaciones en un contexto de SAF podrían explicarse por la interacción entre aFL y células endoteliales que conducen a trombosis y manifestaciones microangiopáticas en la interfaz materno-fetal.⁴³

Litvinona E y cols., encontraron IgM e IgG aPS / PT en 65.8 y 43.9% de pacientes con SAF, respectivamente.

La aPS / PT mostró un odds ratio (OR) para trombosis 3 a 18 veces mayor vs grupo control.³⁹

3. Anti vimentina / cardiolipina

La vimentina es una proteína endotelial y conformacional del citoesqueleto. Se han descubierto formas de vimentina expresadas en la superficie de varios tipos de células: neutrófilos apoptóticos, células T, macrófagos activados, plaquetas y células endoteliales. El mecanismo de función de la vimentina aún es desconocido, pero se sabe que vimentina y cardiolipina pueden interactuar y formar un complejo inmunogénico. El complejo vimentina / cardiolipina forma parte de uno de los antígenos reconocidos por aFL en pacientes con resultados persistentemente negativos para aCL, IL y β 2GPI. Se demostró la presencia de anticuerpos contra este complejo en un 90% de los pacientes con SAF y hasta en la mitad de aquellos con SAFSN, estando totalmente ausentes en población sana,

explicando los fenómenos trombóticos por posible activación endotelial.⁴²

4. Anti anexina V

La anexina es una proteína producida por las células endoteliales y del sincitiotrofoblasto con propiedades anticoagulantes importantes. Se une al Ca^{++} circulante y a los fosfolípidos con carga electronegativa, evitando así la activación de la cascada de coagulación. Posee la capacidad de formar un cristal bidimensional sobre las bicapas de fosfolípidos para evitar que los factores de coagulación se unan a las superficies de los fosfolípido, forma una cubierta molecular protectora que aísla la superficie apical de las vellosidades placentarias de las proteínas de la coagulación circulantes. La actividad anticoagulante es una figura común de todas las anexinas fijadoras de Ca^{++} y puede ser explicada por su capacidad de secuestrar el Ca^{++} de la matriz fosfolipídica, sitio donde se produce la interacción con las proteínas coagulantes. En modelos murinos, la infusión de Ac anti-anexina V produce infarto placentario y pérdida del embarazo, indicando claramente que la anexina V es necesaria para el mantenimiento de la integridad placentaria. Actualmente existe cierta evidencia de que la propiedad anticoagulante de la anexina V podría tener una importancia biológica en pérdidas fetales recurrentes asociadas a SAF. Se ha sugerido que el desplazamiento de la anexina V de la superficie celular por los Ac anti-anexina V, hallados en el suero de pacientes con SAF, serían responsables del ambiente trombogénico y la consecuente pérdida fetal. Sin embargo, persisten algunas discrepancias con respecto a la asociación entre la presencia de estos Ac y el aborto recurrente en mujeres con SAF.^{44,45}

Nojima J y cols., informaron niveles elevados de anti-Anexina A5 en pacientes con SAF en comparación con otras enfermedades autoinmunes sistémicas con una frecuencia significativamente mayor de eventos trombóticos.⁴⁶

Recientemente, Galli y col., demostraron que los Ac anti-anexina V IgG pero no IgM, podrían estar relacionados con el aborto.^{47,48}

5. Anticuerpos dominio I β 2GPI

Cada uno de los 5 dominios de la β 2GPI funciona como un autoantígeno por separado.

Se ha establecido una asociación entre estos anticuerpos, en especial, Dominio I, con la presencia de IL y el desarrollo de fenómenos trombóticos.

Los anticuerpos dirigidos contra dominios IV y V de la β 2GPI no se han relacionado estadísticamente con desenlaces clínicos obstétricos y trombóticos. Se ha encontrado que la prevalencia de este anticuerpo es significativamente mayor en pacientes con un evento trombótico agudo. El riesgo de desarrollar trombosis luego de una cirugía es significativamente mayor (HR 6.72) en pacientes portadores de este anticuerpo.⁴⁹

Un estudio internacional y multicéntrico encontró asociación entre la presencia de $\alpha\beta$ 2GPI-D1 y antecedentes de trombosis (principalmente venosa) en una cohorte de pacientes. En general, los datos disponibles apoyan un papel importante para los anticuerpos β 2GPI-D1 como biomarcador para SAF; sin embargo, el papel de estos anticuerpos en la práctica clínica de rutina requiere verificación adicional.³¹

6. Anti fosfaditil-etanolamina (PE)

La PE se encuentra principalmente en las membranas plasmáticas de los mamíferos y representa del 20% al 50% del total de fosfolípidos. Funciona como anticoagulante, mejorando la actividad de la proteína C activada en las reacciones de coagulación sanguínea, disminuyendo la función procoagulante e inhibiendo el complejo Xa-protrombina.⁵⁰

Varios estudios han analizado la relación entre la aPE y trombosis, incluso lo han postulado como posible criterio de laboratorio diagnóstico de SAF.

En un estudio, se confirmó la positividad para los anticuerpos antifosfolípidos en el 58,3% de los pacientes con SAFSN, detectando anticuerpos anti-PE en el 30,5% de estos, sin embargo la utilidad de este anticuerpo en pacientes con SAF sigue siendo controvertida.⁵⁰

Se han realizado pocos estudios de pacientes con aPE y pérdidas fetales, la mayoría de estos han demostrado que el aPE es significativamente más frecuente en pacientes con pérdidas obstétricas tempranas que en mujeres sanas. Sugi et al. informaron una asociación más fuerte entre embarazos con pérdidas recurrentes y aPE que con anticuerpos contra los fosfolípidos aniónicos, aCL o IL, en 139 mujeres con pérdidas tempranas de embarazos con una prevalencia del 31,7%. En una amplia cohorte de 1554 mujeres, Gris et al.,⁵⁰ la aPE estaba altamente asociada con pérdida fetal temprana. Se realizó un estudio prospectivo sobre la prevalencia de diversos aFL en mujeres infértiles, de una serie de 101 mujeres infértiles, el 39,6% fue persistentemente positivo para aFL y, entre ellas, el aPE fue significativamente más frecuente, con una prevalencia de 67,5%.⁵¹

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de SAF sigue siendo un desafío médico. En esta revisión se remarca la importancia de reconocer y tener presente manifestaciones clínicas y anticuerpos no convencionales, que aunque no forman parte de los criterios de clasificación para SAF tienen importancia a la hora de tomar una conducta terapéutica frente a un paciente con sospecha de SAF.

Estudios recientes y con gran número de pacientes demostraron la existencia de nuevos anticuerpos involucrados en la patogenia del SAF, pero pese a su relevancia clínica, la estandarización y las limitaciones técnicas de estos no ha permitido su inclusión dentro de criterios de clasificación, tema aún controvertido.

REFERENCIAS

1. Lopes MRU, Danowski A, Funke A, Rêgo J, Levy R, Andrade DCO de. Update on antiphospholipid antibody syndrome. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 13];63(11):994–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-42302017001100994&lng=en&nrm=iso&tlng=en
2. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med [Internet]. 1992 Dec 15;117(12):997–1002. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-117-12-997>
3. Demir K, Görgün S. Autoimmune Diseases and Diagnostic Approaches [Internet]. Cambridge Scholars Publishing; 2021. 562 p. Available from: <https://play.google.com/store/books/details?id=S8U4EAAAQBAJ>
4. Lopes MRU, Danowski A, Funke A, Rêgo J, Levy R, Andrade DCO de. Update on antiphospholipid antibody syndrome. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 13];63(11):994–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-42302017001100994&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome [Internet]. Vol. 9, Autoimmunity Reviews. 2010. p. A299–304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.013>

6. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014 Aug;13(8):795–813. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.02.003>
7. Alessandri C, Conti F, Conigliaro P, Mancini R, Massaro L, Valesini G. Seronegative Autoimmune Diseases [Internet]. Vol. 1173, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009. p. 52–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04806.x>
8. Hughes GRV, Khamashta MA. “Seronegative antiphospholipid syndrome”: an update [Internet]. Vol. 28, *Lupus*. 2019. p. 273–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319826358>
9. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015 May;14(5):401–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.002>
10. Zen M, Canova M, Campana C, Bettio S, Nalotto L, Rampudda M, et al. The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2011 Apr;10(6):305–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.11.009>
11. Granados J, Vargas-Alarcón G, Drenkard C, Andrade F, Melín-Aldana H, Alcocer-Varela J, et al. Relationship of anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome to HLA-DR7 in Mexican patients with systemic lupus erythematosus (SLE) [Internet]. Vol. 6, *Lupus*. 1997. p. 57–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339700600108>
12. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA. Independent validation of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome [Internet]. Vol. 72, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013. p. 142–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201985>
13. Nayfe R, Uthman I, Aoun J, Saad Aldin E, Merashli M, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* [Internet]. 2013 Aug 1;52(8):1358–67. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/ket126>
14. Cervera R, Conti F, Doria A, Iaccarino L, Valesini G. Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2012 Jun;11(8):581–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.017>
15. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [Internet]. Vol. 84, *Blood*. 1994. p. 4203–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v84.12.4203.bloodjournal84124203>
16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* [Internet]. 2006 Feb;4(2):295–306. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
17. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: “extra-criteria” manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2017 Sep;13(9):548–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.124>
18. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2015 Oct;11(10):586–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.88>
19. Diz-Küçükkaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalçacı M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study [Internet]. Vol. 98, *Blood*. 2001. p. 1760–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v98.6.1760>
20. de Azevedo FVA, Maia DG, de Carvalho JF, Rodrigues CEM. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int* [Internet]. 2018 Oct;38(10):1777–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4040-2>
21. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, Grünfeld JP, Piette JC, et al. The Intrarenal Vascular Lesions Associated with Primary Antiphospholipid Syndrome [Internet]. Vol. 10, *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999. p. 507–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.v103507>

22. Shah R, Brodsky SV, Hebert L, Rovin BH, Nadasdy T, Satoskar AA. Zonal cortical scarring and tubular thyroidization in kidney biopsies of patients with SLE—histologic indicator for antiphospholipid antibodies. *Lupus* [Internet]. 2018 Dec;27(14):2236–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318809177>
23. Lupus Anticoagulant Associated with Renal Thrombotic Microangiopathy and Pregnancy-Related Renal Failure [Internet]. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1988. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068246>
24. Lerma EV, Rosner M. *Clinical Decisions in Nephrology, Hypertension and Kidney Transplantation* [Internet]. Springer Science & Business Media; 2012. 676 p. Available from: <https://play.google.com/store/books/details?id=buSjLdvrwXYC>
25. Schiller NB, Foster E, Redberg RF. Transesophageal echocardiography in the evaluation of mitral regurgitation. The twenty-four signs of severe mitral regurgitation. *Cardiol Clin* [Internet]. 1993 Aug;11(3):399–408. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8402769>
26. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies [Internet]. Vol. 114, *Thrombosis Research*. 2004. p. 501–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2004.06.026>
27. Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Nov 26;9:1001. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.01001>
28. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* [Internet]. 2018 Aug;27(9):1404–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318776110>
29. Ceresa C, 1 Department of Pharmaceutical Sciences, del Piemonte Orientale “A. Avogadro” U, Novara, Italy, Tessarolo F, et al. Inhibition of *Candida albicans* biofilm by lipopeptide AC7 coated medical-grade silicone in combination with farnesol [Internet]. Vol. 5, *AIMS Bioengineering*. 2018. p. 192–208. Available from: <http://dx.doi.org/10.3934/bioeng.2018.3.192>
30. Kovacs B. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature [Internet]. Vol. 59, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000. p. 120–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.2.120>
31. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe [Internet]. Vol. 18, *Lupus*. 2009. p. 889–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309106832>
32. Bertolaccini ML, Sanna G. The Clinical Relevance of Noncriteria Antiphospholipid Antibodies. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2018 Jul;44(5):453–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1601328>
33. Shlebak A. Antiphospholipid syndrome presenting as cerebral venous sinus thrombosis: a case series and a review: Table 1 [Internet]. Vol. 69, *Journal of Clinical Pathology*. 2016. p. 337–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203077>
34. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients [Internet]. Vol. 46, *Arthritis & Rheumatism*. 2002. p. 1019–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10187>
35. Merashli M, Noureldine MHA, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: an update [Internet]. Vol. 45, *European Journal of Clinical Investigation*. 2015. p. 653–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12449>
36. Conti F, Capozzi A, Truglia S, Lococo E, Longo A, Misasi R, et al. The mosaic of “seronegative” antiphospholipid syndrome. *J Immunol Res* [Internet]. 2014 Mar 17;2014:389601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/389601>
37. Meijide H, Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The clinical relevance of IgA anticardiolipin and IgA anti- β 2 glycoprotein I antiphospholipid antibodies [Internet]. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews*. 2013. p. 421–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.002>
38. Pericleous C, Ferreira I, Borghi O, Pregnolato F, McDonnell T, Garza-Garcia A, et al. Measuring IgA Anti- β 2-Glycoprotein I and IgG/IgA Anti-Domain I Antibodies Adds Value to Current Serological Assays for the Antiphospholipid Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 2;11(6):e0156407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0156407>

39. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel Y, de Luna G, Dragon-Durey MA. Prevalence and Significance of Non-conventional Antiphospholipid Antibodies in Patients With Clinical APS Criteria. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Dec 14;9:2971. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02971>
40. Sciascia S, Murru V, Sanna G, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities [Internet]. Vol. 10, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012. p. 2512–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12014>
41. Vega-Ostertag M, Liu X, Kwan-Ki H, Chen P, Pierangeli S. A human monoclonal anti-prothrombin antibody is thrombogenic in vivo and upregulates expression of tissue factor and E-selectin on endothelial cells [Internet]. Vol. 135, *British Journal of Haematology*. 2006. p. 214–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06283.x>
42. Ardila-Suarez O, Gómez-Puerta JA, Khamashta MA. [Diagnosis of antiphospholipid syndrome: From an historical perspective to the emergence of new autoantibodies]. *Med Clin* [Internet]. 2016 Jun 17;146(12):555–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.005>
43. Hoxha A, Mattia E, Tonello M, Grava C, Pengo V, Ruffatti A. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies as biomarkers to identify severe primary antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2017 May 1;55(6):890–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2016-0638>
44. Božič B, Irman Š, Gašperšič N, Kveder T, Rozman B. Antibodies against annexin A5: Detection pitfalls and clinical associations [Internet]. Vol. 38, *Autoimmunity*. 2005. p. 425–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/08916930500288356>
45. Römisch J, Schorlemmer U, Fickenscher K, Pâques EP, Heimbürger N. Anticoagulant properties of placenta protein 4 (Annexin V) [Internet]. Vol. 60, *Thrombosis Research*. 1990. p. 355–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0049-3848\(90\)90218-2](http://dx.doi.org/10.1016/0049-3848(90)90218-2)
46. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H, Machii T, et al. Anti-prothrombin antibodies combined with lupus anti-coagulant activity is an essential risk factor for venous thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus [Internet]. Vol. 114, *British Journal of Haematology*. 2001. p. 647–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02950.x>
47. Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, Marfisi RM, Finazzi G, Marchioli R, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study [Internet]. Vol. 110, *Blood*. 2007. p. 1178–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-01-066043>
48. Omar G, Mohamed FI, Sadek HA, Mamdouh AS. Diagnostic value of anti-annexin A5 antibodies in seropositive versus seronegative antiphospholipid syndrome patients [Internet]. Vol. 40, *The Egyptian Rheumatologist*. 2018. p. 111–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2017.07.003>
49. Pérez D, Stojanovich L, Naranjo L, Stanisavljevic N, Bogdanovic G, Serrano M, et al. Presence of Immune Complexes of IgG/IgM Bound to B2-glycoprotein I Is Associated With Non-criteria Clinical Manifestations in Patients With Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Nov 20;9:2644. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02644>
50. Sanmarco M. Clinical significance of antiphosphatidylethanolamine antibodies in the so-called “seronegative antiphospholipid syndrome.” *Autoimmun Rev* [Internet]. 2009 Dec;9(2):90–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.03.007>
51. Sanmarco M, Bardin N, Camoin L, Beziat A, Dignat-George F, Gamarre M, et al. Antigenic Profile, Prevalence, and Clinical Significance of Antiphospholipid Antibodies in Women Referred for in Vitro Fertilization [Internet]. Vol. 1108, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007. p. 457–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1422.048>