

¿Debería ser considerado el síndrome antifosfolípido un nuevo factor de riesgo cardiovascular?

Should the antiphospholipid syndrome be considered as a new cardiovascular risk factor?

María Virginia Gómez Padrón^I; Wilfredo Torres^{II}; Enrique Ivo Gómez Padrón^{III}; Oyantay Mérida Álvarez^{IV}

^IEspecialista de II Grado en Cardiología. Especialista de I Grado en MGI. Profesor Auxiliar. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II}Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Titular. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{III}Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Anatomía Humana. Profesor Titular. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de I Grado en Cardiología. Instructor. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido es un estado trombofílico por la presencia en sangre de anticuerpos dirigidos contra el complejo protrombina-fosfolípidos o contra factores de la coagulación-fosfolípidos que afectan la conversión de la primera en trombina y la activación de los segundos. Se hizo esta revisión para dar respuesta a la interrogante de si el síndrome antifosfolípido debería ser considerado un nuevo factor de riesgo cardiovascular, señalar los mecanismos de producción de las trombosis, los nuevos criterios diagnósticos del síndrome y describir las afecciones que produce al nivel del endotelio coronario y del endocardio valvular y mural. Se concluyó que el síndrome antifosfolípido SÍ debería ser considerado como un nuevo factor de riesgo cardiovascular porque los anticuerpos antifosfolípidos son capaces de generar un riesgo de afecciones cardíacas al nivel del endocardio y provocar insuficiencias, estenosis valvulares y trombosis murales intracavitarias. Los anticuerpos antifosfolípidos al nivel del endocardio valvular y mural provocan transformaciones que los convierten en una fuente disparadora de émbolos sistémicos y pulmonares, estos anticuerpos al nivel del endotelio coronario pueden inducir síndromes coronarios agudos con elevación del ST y sin ella, así como ocluir los puentes revascularizados y dispositivos intracoronarios. Los anticuerpos

antifosfolípidos al nivel del endotelio de la microcirculación pueden desencadenar microtrombosis o trombosis de ramas pulmonares medianas y grandes, y provocar secundariamente una hipertensión pulmonar, también pueden desarrollar aterosclerosis intracoronaria y ayudar a desencadenar una cardiopatía isquémica crónica.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido, anticuerpos antifosfolípidos, trombosis coronaria, insuficiencia y estenosis valvulares.

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome is a thrombophilic state due to the presence in blood of antibodies directed against the prothrombin-phospholipid complex or against clotting factors-phospholipids affecting the conversion of the first one into thrombin and the activation of the second. A review was made to know if the antiphospholipid syndrome should be considered as a new cardiovascular risk factor, to determine the mechanisms of production of thrombosis, the new diagnostic criteria of the syndrome, and to describe the affections it produces at the level of the coronary endothelium and of the valvular and mural endocardium. It was concluded that the antiphospholipid syndrome should be considered as a new cardiovascular risk factor, since the antiphospholipid antibodies are able to generate a risk for heart affections at the endocardium level and to cause insufficiencies, valvular stenoses and intracavitary mural thrombosis. The antiphospholipid antibodies at the level of the valvular and mural endocardium produce transformations that turn them into a triggering source of systemic and pulmonary emboli. These antibodies at the level of the coronary endothelium may induce acute coronary syndromes with elevation of ST and without it, as well as to occlude the revascularized bridges and intracoronary devices. The antiphospholipid antibodies at the level of the microcirculation endothelium may trigger microthrombosis or thrombosis of the middle and large pulmonary branches, and secondarily provoke pulmonary hypertension. They can also develop intracoronary atherosclerosis and help to trigger chronic ischemic heart disease.

Key words: Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, coronary thrombosis, insufficiency and valvular stenosis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF), también conocido como "síndrome de Hughes", en honor al Dr. Gram. RV Hughes (quien lo describió por primera vez en 1983) es una enfermedad rara, sistémica y de características autoinmunes, que provoca un estado trombofílico por la presencia en sangre de anticuerpos dirigidos contra el complejo protrombina-fosfolípidos o contra factores de la coagulación-fosfolípidos que afectan la conversión de la primera en trombina y la activación de los segundos.

El primer anticuerpo antifosfolípido fue descubierto en 1906 en pacientes con sífilis^{1,2} aunque solo muchos años después se identificó la cardiolipina (un fosfolípido mitocondrial) como el antígeno más importante en el SAF. En 1983 se desarrolló un inmunoensayo para la detección de anticuerpos anticardiolipinas y se encontró una fuerte correlación entre los anticuerpos asociados al lupus eritematoso sistémico (LES) y las trombosis,³ entonces se clasificó como SAF primario al que no estaba relacionado con el LES y al que estaba asociado al LES se le llamó SAF secundario.

Hacia 1990, 2 grupos independientes descubrieron que algunos anticuerpos anticardiolipinas necesitan de la presencia de una proteína plasmática denominada B2 glicoproteína I o apoproteína H para fijarse a los fosfolípidos aniónicos e inhibir la vía intrínseca de las plaquetas.⁴ Los anticuerpos anticardiolipinas, al necesitar de este cofactor, interfieren con las acciones de la B2 glicoproteína I, que es un anticoagulante natural, favoreciendo los fenómenos trombóticos. La trombocitopenia es frecuente en el SAF, pero no tan severa como para producir hemorragias.⁵⁻¹⁰ Los anticuerpos clínicamente relevantes se clasifican en 3 subgrupos:

- Anticuerpo anticoagulante lúpico.
- Anticuerpos anticardiolipinas.
- Anticuerpo anti B2 glicoproteína I.

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES DE PRODUCCIÓN DE LAS TROMBOSIS EN LOS PACIENTES CON SAF

Los anticuerpos antifosfolípidos (AcAF) producen daño al endotelio vascular porque aumentan la captación de las LDLs oxidadas por macrófagos.

Los AcAF modulan las proteínas que se fijan a los fosfolípidos como la B2 glicoproteína I.^{4,5} Se ha demostrado *in vitro* que los AcAF, al incrementar la actividad endotelial, interfieren con la liberación de prostaciclina e incrementan la producción de moléculas de adhesión y citoquinas, además aumentan el factor de activación plaquetaria y la actividad del factor hístico. También se sugiere que inhiben la liberación del activador del plasminógeno e incrementan al inhibidor del activador del plasminógeno, además interfirieron con el sistema de la proteína C y S del endotelio y la trombomodulina dependiente.⁶

Se ha descrito la interacción de los AcAF con la anexina V (proteína I anticoagulante placentaria), lo cual provoca cambios trombóticos,^{11,12} su ausencia conduce a una insuficiencia placentaria, con abortos espontáneos de más de 10 sem, partos prematuros, muertes fetales inexplicadas y crecimiento intrauterino retardado.¹³⁻¹⁶

La activación por los AcAF del factor de necrosis tumoral alfa conduce a un estado protrombótico y proinflamatorio que puede desencadenar las trombosis.¹⁷ En enfermedades infecciosas se ha descrito la activación de AcAF con complicaciones de embolia pulmonar.¹⁸

Diagnóstico positivo del SAF

Inicialmente, se planteaban los criterios de SAF descritos por los grupos de Harris^{5,19} y Alarcón Segovia,²⁰⁻²⁵ pero en el último Consenso Internacional de SAF de Sidney en abril del 2006, plantean que el paciente debe cumplir como mínimo con uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio siguientes:²⁶

- Criterios clínicos

- Uno o más episodios clínicos de cualquier forma de trombosis en cualquier tejido u órgano.

- Morbilidad en el embarazo: 1 o más muertes de fetos normales de más de 10 sem, 1 o más partos prematuros de neonatos normales antes de las 34 sem, 3 o más abortos espontáneos antes de 10 sem sin causas explicables.²⁷⁻³⁰

- Criterios de laboratorio

- Presencia de AcAF como: anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti-B2 glicoproteína-I, presentes en plasma en 2 ocasiones separadas por 12 sem.

Afecciones del SAF al nivel del endocardio valvular y mural

Existen 2 tipos de afecciones, los engrosamientos valvulares y las masas o vegetaciones valvulares de 3 a 4 mm con una localización predominante sobre la porción medial y proximal de la cúspide de las valvas de las válvulas³¹⁻³⁵ que se asocian con más frecuencias a insuficiencias valvulares mientras que las estenosis son muy raras, la válvula mitral es la más afectada seguida por la válvula aórtica, la presencia de afecciones en las válvulas pulmonares y tricúspides son muy raras.³¹⁻³⁶ Las lesiones valvulares pueden tener depósito de fibrina, neovascularización y una extensión variable de inflamación con infiltración de células mononucleares.³⁷⁻⁴² Existe mayor compromiso valvular en los pacientes con SAF secundario a LES, en relación con el SAF primario y con la población control,⁴³⁻⁴⁵ sin embargo, la tercera parte de los pacientes con SAF primario tienen más lesiones valvulares en relación con la población general.⁴⁶⁻⁴⁸

Muchos casos de valvulopatías por SAF están asociadas con alta frecuencia de procesos embólicos,⁴⁹⁻⁵³ los más frecuentes son los procesos isquémicos cerebro vasculares como ataque transitorio de isquemia (ATI) o accidentes vasculares encefálicos isquémicos.

En un análisis del Grupo de Estudio de ICTUS y SAF, se demostró que el 22 % tenía insuficiencia mitral; 2,8 % insuficiencia aórtica; 9,7 % anomalías en las paredes del ventrículo izquierdo y en 4,2 % trombos en el ventrículo izquierdo, por lo que estos resultados sugieren un alto potencial de fuente cardioembólica en los pacientes con SAF.

Las alteraciones valvulares se relacionan con: inmunocomplejos, inmunoglobulinas, complemento entre los vasos de las paredes del ventrículo izquierdo, entre la zona de neovascularización, y en el estroma del endocardio, así como, entre las vegetaciones de estos pacientes, lo cual demuestra la evidencia de los AcAF adheridos a las células endocárdicas.⁵⁴⁻⁵⁶

Pope y otros⁵⁷⁻⁶⁰ demostraron una disminución total del nivel de complemento C3 y C4 de pacientes con SAF primarios y enfermedad valvular.

Tenedios y otros, mediante marcadores de células endocárdicas, demostraron que el depósito de AcaF inicia el proceso inflamatorio que recluta complemento hacia la lesión valvular con la aparición ulterior de un estado proinflamatorio, proadhesivo y procoagulante a este nivel.⁶¹

Vega-Ostertag y *Casper*⁶² demostraron que los AcaF incrementan la transcripción, función y expresión del factor hístico y la interleukina-8, además incrementan la expresión de la sintetasa de óxido nítrico a todos los niveles de las células endocárdicas lo cual produce daños al nivel de las valvas del endocardio.

La B2 glicoproteína I está adherida proteolíticamente al dominio de factor V por la actividad del factor X. La B2 glicoproteína I muestra afinidad por estos anticuerpos y al unírseles modifican la proteína exponiendo los fosfolípidos de la membrana a los factores de la coagulación incrementando la tendencia trombofílica⁶³ al nivel de todo el endocardio.

Al nivel del endocardio también se puede afectar el sistema de la conducción, en las madres positivas de SAF con anticuerpos anti-Ro/SSA, estos anticuerpos pueden provocar afecciones en el feto al nivel del sistema de la conducción cardíaco y tener hijo con bloqueos AV congénitos.⁶⁴⁻⁶⁶

Afecciones del SAF al nivel del endotelio coronario

Miesbach y *Mathias* han identificado un grupo heterogéneo de anticuerpos contra la trombina en el 20 % de los pacientes con SAF, estos fueron los anticuerpos antitrombina IgM e IgG. Estos anticuerpos se relacionaron con la presencia de la B2 glicoproteína I en el 96 % de los pacientes con SAF y ellos detectaron que el 67 % de los pacientes con anticuerpos antitrombina IgG sufrieron trombosis arteriales.⁶⁴

Simoneimo y *Sapet* han demostrado que los AcaF IgG provocan la activación de los *Reactive oxygen species* (ROS), que son una especie de oxígenos reactivos que actúa como segundo mensajero activando a la p38 MAPK que a su vez estimula la transcripción del factor hístico. Los ROS conducen finalmente a un incremento de la exposición de moléculas de adhesión vascular endotelial,⁶⁵ favoreciendo secundariamente la trombosis intracoronaria.

Por ejemplo, se ha demostrado que en el corazón de ratas con SAF hay aumento de AcaF IgG e IgM, y disminución de la actividad de la paraoxonasa (PON) del óxido nítrico (NO) y aumento del estrés oxidativo con elevación de los radicales libres de oxígeno como: el superóxido, el peroxinitrito y la nitrotiroxina, los cuales aceleran el proceso aterosclerótico⁶⁶ que unidos a la tendencia trombofílica pueden conducir a un síndrome coronario agudo (SCA) en menores de 45 años.⁶⁷

En el SAF, puede presentarse cardiopatía isquémica con infarto del miocardio o sin él, trombosis al nivel de la microcirculación y oclusión de puentes revascularizados, por los AcaF que afectan el balance oxidación-antioxidación y provocan estrés oxidativo.

*Matsuura Kobayashi*⁶⁸ muestran inmunocomplejos formados por OxiLDL/B2GPI, es decir por la B2 glicoproteína I, con la lipoproteína de bajo peso molecular oxidada, estas 2 estructuras forman inmunocomplejos circulantes que han sido encontrados dentro de la lesión aterosclerótica coronaria junto a linfocitos inmunorreactivos, en

los pacientes con SAF primario y secundario. Estos inmunocomplejos también se han visto en el torrente circulatorio de pacientes enfermos de SAF, LES, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica (IRC). *David y Falco*,⁶⁹ plantean que el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en el SAF conducen a una respuesta inflamatoria crónica a bajo grado que incrementa el riesgo coronario y conlleva la activación del tromboxano plaquetario que provoca aumento del riesgo de trombosis arteriales. *Vaselini y Alessandri* recomiendan el uso del tratamiento antioxidante en la prevención de las trombosis en este síndrome.⁷⁰

*Buschmann y Fischer*⁷¹ demostraron que AcAF activan a los complementos C3 y C5 produciendo 2 efectos, el de inducir la trombosis y el de activar las células endoteliales coronarias.

Morel y Gesel,⁷² en pacientes con infarto del miocardio y SAF primario, han detectado micropartículas procoagulantes (MP) circulantes, relacionadas con la estimulación de células endoteliales y se las interpretaron como marcadores patógenos de incremento de la hipercoagulabilidad. Ellos, por ejemplo, demostraron que las MP de plaquetas de origen endotelial vascular están muy elevadas en los pacientes con infarto del miocardio y SAF (de 3 a 6 veces más que en los pacientes del grupo control), por lo que la liberación de MP puede contribuir al crecimiento y desarrollo de trombos intracardíacos e intracoronarios.⁷²

Existen otros estudios en pacientes con síndrome coronario agudo y SAF hechos por *Veres y Lakos*⁷³ donde los anticuerpos antiB2 glicoproteína I IgA estuvieron significativamente más elevados en la angina inestable y en el infarto agudo del miocardio, 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 GPT I isotipo IgA en los hombres que en las mujeres y mucho más frecuente en los jóvenes que en los viejos.

Los estudios de infarto agudo del miocardio y SAF han demostrado el tratamiento exitoso con intervencionismo coronario seguido con el uso de anticoagulación y antiagregación.^{74,75}

Se concluye que el SAF sí debería comenzar a ser considerado como un nuevo factor de riesgo cardiovascular porque los AcAF son capaces de generar riesgo de afecciones cardíacas al nivel del:

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.

II. Endotelio coronario:

1. Síndromes coronarios agudos con elevación del ST y sin ella: porque los AcAF producen una 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 oxLDL/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. Hipertensión pulmonar por SAF: producidos por trombosis de la microcirculación pulmonar que repercute provocando insuficiencia tricuspídea severa e insuficiencia cardíaca derecha.

4. Oclusión de los puentes revascularizados y dispositivos intracoronarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaktion bei syphilis. Deutsche Med Wochenschr. 1906; 32: 745-6.
2. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beefbei syphilis. Deutsche Med Wochenschr. 1906; 33: 904-7.
3. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet. 1983; 2: 1211-4.
4. Meroni PL, Del Papa N, Raschi E. B2-Glycoprotein I as a 'cofactor' for anti-phospholipid reactivity with endothelial cells. Lupus. 1998; 7: Suppl 2: S44-S47.

5. 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.
6. Myones BL, Mccurdy D. The antiphospholipid syndrome: immunological and clinical aspect. Clinical spectrum and treatment. *J Rheumatol.* 2000;27:20-8.
7. Inanc M, Radway-Bright EL, Isenberg DA. B2-glicoprotein I and anti B2-glicoprotein antibody. *Br J Rheumatol.* 1997;36:1247-57.
8. Petri M. Treatment of lupus. Cap 8. En: Clinical symposium. Special lectures. Washington: ACR. Syllabus; 1997.
9. Cabral AR, Alarcon-Segovia D. Autoantibodies in SLE. *Curr Opin Rheumatol.* 1997;9:387-92.
10. Shrivastava A, Dwivedi S, Aggarwal A. Anticardiolipin and anti-B2 glycoprotein antibodies in patients with SLE. Association with the presence of seizures. *Lupus.* 2001;10:45-50.
11. Rand JH, Xuan-Wu X, Andree H. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding phospholipid: a lupus procoagulant phenomenon. *Blood.* 1998;92:1652-60.
12. Meng Ch, Lockshim M. Pregnancy in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:348-51.
13. Rand JH. Antiphospholipid antibody syndrome. New insight on the thrombosis mechanism. *Am J Med Sci.* 1998;16:142-51.
14. Stone S, Khamastha MA, Poston L. Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus.* 2001;10:67-74.
15. Gharavi AE, Pierangeli SS, Levy RA. Mechanism of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44:11-9.
16. Rand JH, Xuan-Wu X, Andree H. Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. A possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med.* 1997;337:154-60.
17. Bertolaccini ML, Atsumi T, Lanchbury JT. Plasma tumor necrosis factor alfa levels and the 238. A promoter polymorphism in patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2001;85:198-203.
18. Olvestad A, Kanestrom A, Tegner P. Anticardiolipin autoantibodies and pulmonary embolism. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:330-2.
19. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 1993;342:341-4.
20. Hughes GRV. The antiphospholipid síndrome. *Lupus.* 1996;5:345-6.
21. Kamashta M, Font J, Hughes G. Enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Barcelona: Ediciones Doyma S.A; 1992. p. 141-9.

22. Wilson WA, Gharavi AE, Kuikets T. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1309-11.
23. Lockshim MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43:440-3.
24. Roubey RA. Update of antiphospholipid antibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:374-8.
25. Kyrle PA, Minar E, Hirsch M. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343:457-62.
26. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
27. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with DLE. *J Lab Clin Invest.* 1952;31:621-2.
28. Lakasing L, Bewley S, Nelson-Piercy C. The management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. In Khamastha MA. *Hughes syndrome (antiphospholipid syndrome)*. London: Springer; 2000. p. 397-403.
29. Clarke R, Darly L, Rubinsos K. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991;324:449-55.
30. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed specific hemostasis and hypercoagulable state. *N Engl J Med.* 1999;340:1555-64.
31. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart DJ *et al*. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1990;335:1541-4.
32. 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;82:369-75.
33. Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Soto A *et al*. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:156-9.
34. 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;20:1127-34.
35. 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;125:1123-9.
36. Ford SE, Lillicrap D, Brunet D, Ford P. Thrombotic endocarditis and lupus anticoagulant. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:350-3.

37. Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med.* 1924;33:701-37.
38. Baehr G, Klemperer K, Schifrin A. A diffuse disease of the peripheral circulation usually associated with lupus erythematosus and endocarditis. *Trans Assoc Am Physicians.* 1935;50:139-55.
39. 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.
40. Shearn MA. The heart in systemic lupus erythematosus: a review. *Am Heart J.* 1959;58:452-66.
41. Bridgen W, Bywaters EG, Lessof MH, Ross IP. The heart in systemic lupus erythematosus. *Br Heart J.* 1960;22:1-16.
42. Kong TO, 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.
43. 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;58:243-64.
44. Ansari A, Larson PH, Bates HD. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: current perspective. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;27:421-34.
45. Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;17:126-41.
46. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A *et al.* Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med.* 1994;96:3-9.
47. 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;89:411-9.
48. Giunta A, Picillo U, Maione S, Migliaresi S, Valentini G, Arnese M *et al.* Spectrum of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: echocardiographic, echo-Doppler observations and immunological investigation. *Acta Cardiol.* 1993;48:183-97.
49. Barbut D, Borer JS, Gharavi A, Wallerson D, Devereux RB, Supino P *et al.* Prevalence of anticardiolipin antibody in isolated mitral or aortic regurgitation, or both, and possible relation to cerebral ischemic events. *Am J Cardiol.* 1992;70:901-5.
50. Alvarez-Blanco A, Egurbide-Arberas MV, Aguirre-Errasti C. Severe valvular heart disease in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1994;3:433-4.
51. Nickele GA, Foster PA, Kenny D. Primary antiphospholipid syndrome and mitral valve thrombosis. *Am Heart J.* 1994;128:1245-7.

52. Jafar MZ, Chester MM, Gorcsan J. Transesophageal echocardiographic detection of multiple mitral valve masses in primary antiphospholipid syndrome with stroke. *Am Heart J.* 1994;127:445-6.
53. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the heart: lessons and pitfalls for the cardiologist. *Circulation.* 1991;84:920-2. Editorial.
54. Ziporen L, Goldberg I, Kopolovic Y, Arad M, Sandbank Y, Ordi-Rose J, *et al.* Libman Sacks endocarditis: the possible pathogenic role of anti-cardiolipin antibodies deposited at the valve subendothelium. *Lupus.* 1995;4(suppl 2):100.
55. McGrae KR, de Michelle A, Samuels P, Roth D, Kuo A, Meg QH, *et al.* Detection of endothelial cell reactive immunoglobulin in patients with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol.* 1991;79:595-605.
56. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Ramírez J, Cruz D, Montalban J *et al.* Antiendothelial cell antibodies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity.* 1991;11:1-6.
57. Harris EN. Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol.* 1990;74:1-9. Annotation.
58. Reyes H, Dearing L, Shoenfeld Y, Peter JB. Antiphospholipid antibodies: a critique of their heterogeneity and hegemony. *Semin Thromb Hemost.* 1994;20:89-100.
59. Ford SE, Kennedy L, Ford PM. Clinicopathologic correlations of antiphospholipid antibodies: an autopsy study. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:491-5.
60. 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.
61. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2005;14(9):691-6.
62. 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 May;52(5):1545-54.
63. Atsumi T, Amengual O, Yasuda S, Matsuura E, Koike T. Research around beta2-glycoprotein I: A major target for antiphospholipid antibodies. *Autoimmunity.* 2005 Aug;38(5):377-81.
64. Miesbach W, Matthias T, Scharrer I. Identification of thrombin antibodies in patients with antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1050:250-6.
65. Simoncini S, Sapet C, Camoin-Jau L, Bardin N, Harle JR, Sampol J *et al.* 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 Apr;17(4):489-500.
66. Tincani A, Biasini-Rebaioli C, Cattaneo R, Riboldi P. Nonorgan specific autoantibodies and heart damage. *Lupus.* 2005;14(9):656-9.

67. Delgado Alves J, Mason LJ, Ames PRJ, Chen PP, 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):1238-44.
68. Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, Lopez LR, Shoenfeld Y. Oxidized LDL/2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis *Lupus*. 2005;14(9):736-741.
69. Davì G, Falco A. Oxidant stress, inflammation and atherogenesis. *Lupus*. 2005;14(9):760-4.
70. Valesini G, Alessandri C. New facet of antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:487-97.
71. 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.
72. 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.
73. Veres K, Lakos G, Kerényi A, Szekanecz Z, Szegedi G, Shoenfeld Y *et al*. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus*. 2004;13(6):423-7.
74. Grassi R, Mobilia G, Satullo G, Donato A. Salvage angioplasty in a patient with antiphospholipid antibody syndrome and cardiogenic shock. *Ital Heart J Suppl*. 2002;3(10):1042-6.
75. Toyama J, Takeuchi S, Obayashi T. Primary antiphospholipid syndrome with acute myocardial infarction recanalised by ACTP. *Heart*. 1998;79(1):96-8.

Recibido: 28 de febrero de 2008.

Aprobado: 17 de abril de 2008.

Dra. *María Virginia Gómez Padrón*. Calle 27 No. 82 Apto. 45 entre N y O, El Vedado, Plaza de La Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: mvirgi@infomed.sld.cu