

R. 25802

570 C/175

1161984

T.O.
C/175

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



52

276

05 MAYO 1997

Sixto Carrillo Pacheco

MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN EL

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Tesis presentada para aspirar al título de Doctor en Medicina y Cirugía por:

Sixto Carrillo Pacheco, Licenciado en Medicina y Cirugía

Directores:

Dra. Dña. Francisca López Checa

Dr. D. Julio Sánchez Román

Sevilla, Mayo de 1997

A MI FAMILIA

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Dña. Francisca López Checa, por su incansable ánimo e inestimable apoyo en la dirección de esta tesis, así como por su abnegada capacidad de trabajo, que ha sabido transmitirme.

Al Dr. D. Julio Sánchez Román, codirector del presente trabajo, por las facilidades otorgadas para la realización del mismo, la acertada orientación que me prestó en todo momento y por su enorme capacidad pedagógica.

A los miembros del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, por su amistad y colaboración en los entrañables años de mi formación como oftalmólogo, durante los cuales se gestó este trabajo.

Al personal de la Unidad de Colagenosis del Hospital Universitario Virgen del Rocío, por el constante apoyo recibido.

ÍNDICE

I - INTRODUCCIÓN	pag 5
1 - CONCEPTOS	5
2 - PERSPECTIVA HISTÓRICA	7
3 - INMUNOLOGÍA DE LOS AAF	10
3 . 1 - Isotipos e idiotipos	10
3 . 2 - Heterogeneidad de los AAF	11
3 . 3 - Antígenos	12
4 - MÉTODOS DE DETECCIÓN SEROLÓGICA DE AAF	14
4 . 1 - Detección serológica del anticoagulante lúpico	14
4 . 2 - Detección serológica de anticuerpos anticardiolipina	18
5 - MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS AAF	19
6 - AAF Y TROMBOSIS	21
7 - SITUACIONES CLÍNICAS CON PRODUCCIÓN DE AAF	24
7 . 1 - Enfermedades sistémicas	24
7 . 2 - Vasculitis	25
7 . 3 - Infecciones	26
7 . 4 - Neoplasias	28
7 . 5 - Enfermedades hematológicas	28
7 . 6 - Fármacos	29
7 . 7 - Cirrosis alcohólica y fallo hepático fulminante	29
7 . 8 - AAF en la población normal	30

8 - MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SAF	32
8 . 1 - Síndromes vasculares	33
8 . 2 - Alteraciones neurológicas	35
8 . 3 - Complicaciones cardíacas	40
8 . 4 - Complicaciones pulmonares	42
8 . 5 - Síndromes hematológicos	42
8 . 6 - Manifestaciones dermatológicas	43
8 . 7 - Síndromes mesentéricos	44
8 . 8 - Complicaciones hepáticas	44
8 . 9 - Complicaciones renales	46
8 . 10 - Enfermedad de Addison	46
8 . 11 - Necrosis avascular ósea	46
8 . 12 - SAF "Catastrófico"	47
8 . 13 - Abortos	47
8 . 14 - Manifestaciones oftalmológicas	48
9 - TRATAMIENTO	55
II - PROPÓSITO	61
III - MATERIAL Y MÉTODOS	63
1 - CRITERIOS DE INCLUSIÓN	63
2 - ORIGEN Y DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	63
3 -ESTUDIO CLÍNICO Y DE LABORATORIO GENERALES	64
4 - MÉTODOS DE DETECCIÓN DE AAF	65

5 - ESTUDIO OFTALMOLÓGICO	66
6 - TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	68
IV - RESULTADOS	69
1 - CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	69
2 - ORIGEN CLÍNICO	70
3 - CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL GRUPO CON MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS	70
4 - ESPECTRO CLÍNICO DE LAS MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS	72
5 - MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS GENERALES: RELACIÓN CON MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS	73
6 - ANÁLISIS DE SUBGRUPOS OFTALMOLÓGICOS	74
TABLAS Y GRÁFICOS	
V - DISCUSIÓN	78
1 - CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	78
2 - ORIGEN CLÍNICO	79
3 - CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL GRUPO CON MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS	81
4 - ESPECTRO CLÍNICO DE LAS MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS	83

5 - MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS GENERALES: RELACIÓN CON LAS MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS	84
6 - ANÁLISIS DE SUBGRUPOS OFTALMOLÓGICOS	87
VI - CONCLUSIONES	98
VII - RESUMEN	100
VIII - BIBLIOGRAFÍA	104

I - INTRODUCCIÓN

1 - CONCEPTOS

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo de inmunoglobulinas que presentan especificidad contra complejos formados por proteínas y por fosfolípidos integrantes de las membranas celulares y que aparecen implicados en los procesos de la coagulación sanguínea. Estos son, principalmente, fosfolípidos aniónicos, como la cardiolipina y los responsables del fenómeno denominado anticoagulante lúpico.

El término Síndrome Antifosfolípido hace referencia a la combinación de fenómenos trombóticos arteriales y/o venosos, frecuentemente acompañados por trombocitopenia, y la presencia reiterada en sangre de anticuerpos antifosfolípidos.

Los criterios antes mencionados fueron propuestos por Harris et al. en 1987 (1). Se establecía así un nexo de unión entre un marcador biológico y una amplia variedad de complicaciones clínicas que sufrían determinados pacientes en los que se detectaban dichos anticuerpos.

Entre las manifestaciones clínicas fundamentales se encuentran accidentes trombóticos venosos y/o arteriales en cualquier localización del árbol vascular, abortos de repetición y alteraciones hematológicas. En el transcurso del proceso surgen también complicaciones dermatológicas, neurológicas, cardíacas, renales, hepáticas y oftalmológicas.

Una gran proporción de los pacientes con Síndrome Antifosfolípido presenta Lupus Eritematoso Sistémico (LES), entidad en la que inicialmente se

observó la asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y la aparición de procesos trombóticos.

Los anticuerpos antifosfolípidos pueden asociarse a otras entidades patológicas tales como enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo, vasculitis, neoplasias, enfermedades hematológicas, enfermedades infecciosas, y la administración de ciertos fármacos. En todas estas situaciones hablaremos de Síndrome Antifosfolípido Secundario.

Por otro lado, existen pacientes que reúnen criterios clínicos y biológicos suficientes pero adolecen de una entidad patológica subyacente que explique la aparición de anticuerpos antifosfolípidos, conformando el Síndrome Antifosfolípido Primario.

Dado que el Síndrome Antifosfolípido hace referencia a un grupo limitado de anticuerpos y manifestaciones clínicas asociadas, ofrece una oportunidad única para el estudio de las enfermedades autoinmunes, en las que habitualmente coexisten múltiples tipos de anticuerpos y múltiples expresiones clínicas.

2 - PERSPECTIVA HISTÓRICA

El primer anticuerpo antifosfolípido (AAF) fue identificado, sin saberlo, por Wasserman et al. en 1906. Wasserman detectó un factor sérico fijador del complemento en pacientes con sífilis, al que bautizó como "reagina".

Treinta y cinco años mas tarde, Pangborn (3) demostró que el antígeno frente al que se producía la reagina era un lípido que se podía obtener del músculo cardiaco bovino, antígeno al que posteriormente denominó "cardiolipina" (4). En las dos décadas siguientes se caracterizó la composición bioquímica de la cardiolipina y se encontraron análogos sintéticos (5, 6, 7).

Estudios posteriores implicaron la inducción de los anticuerpos anticardiolipina (AC) en conejos a la unión de la cardiolipina a un transportador proteico. Se empezaron a emplear tests de aglutinación y de fijación del complemento para detectar los anticuerpos, observándose que para que se pudieran realizar dichos tests era necesario añadir a las muestras fosfatidilcolina y colesterol (8).

Mientras los inmunólogos realizaban estudios moleculares, algunos clínicos estudiaron de la aparición de anticuerpos similares en enfermedades autoinmunes. Campañas masivas de screening del suero realizadas a amplios sectores de la población mostraron que existían muchos sujetos con tests positivos para la sífilis persistentes en el tiempo que no presentaban ni historia de la enfermedad ni sucesos clínicos propios de la infección.

Tras la aparición de tests de detección de la sífilis mas específicos, como el test de inmovilización del *Treponema pallidum*, Moore y Mohr acuñan el término de test de detección biológico de la sífilis "falsamente" positivo (9) para los casos anteriores. Se observa entonces que un porcentaje no despreciable de pacientes o bien padecían LES o bien lo desarrollaban posteriormente, situación que se repetía con otras enfermedades autoinmunes.

A finales de los años 70 diversos investigadores focalizaron su atención en los AAF y su relación con el LES. Se observó que conejos sensibilizados con cardiolipina desarrollaban anticuerpos antiDNA y que algunos presentaban el anticoagulante lúpico (AL) (10).

Ello supuso un descubrimiento muy importante, puesto que podía ser una explicación de la aparición de anticuerpos antiDNA en las enfermedades del tejido conectivo. Dado que los fosfolípidos se encuentran formando parte de todas las membranas celulares era concebible que los anticuerpos inducidos por fosfolípidos pudieran reaccionar frente al DNA (11). Sin embargo, este hecho no pudo ser confirmado.

Gracias al interés despertado, se consiguió establecer un test de detección por radioinmunoensayo de AC (12), con la intención de aplicarlo en el LES y enfermedades relacionadas.

La investigación sobre los AAF no parecía interesar mas que a un pequeño grupo de investigadores hasta que en la década de los 80 crece

exponencialmente a raíz del reconocimiento de que estos anticuerpos estaban asociados con accidentes vasculares trombóticos y abortos de repetición.

Esta relación comenzó con el descubrimiento del AL, factor inhibidor de la coagulación descubierto en el suero de dos pacientes con LES por Conley y Hartmann en 1952 (13).

Dicho factor se asociaba frecuentemente con la presencia de tests biológicos de detección de la sífilis falsamente positivos, principalmente el Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL). Con posterioridad se demostró que era un subtipo de AAF, al ser identificado un anticuerpo monoclonal isotipo IgM con actividad AL que reaccionaba con fosfolípidos cargados negativamente (14).

Durante el periodo 1952-1980 los hematólogos lo consideraron como una curiosidad de laboratorio de escasa relevancia clínica. Pero ello cambió de forma drástica ante varios estudios que recogían la paradójica asociación de el AL con accidentes trombóticos y abortos de repetición (15, 16, 17).

El test del AL estaba basado en un ensayo funcional de laboratorio, por lo que poca información acerca de la naturaleza intrínseca del proceso podía ser extraída. Se requería un método mas específico de detección de los anticuerpos antifosfolípidos.

Basándose en que las inmunoglobulinas con actividad anticoagulante lúpica tenían afinidad por la cardiolipina y otros fosfolípidos aniónicos en 1983 se

desarrolló el método de radioinmunoensayo en fase sólida, con la cardiolipina como antígeno (12). La rápida aceptación de este test de detección permitió el screening del suero de multitud de pacientes, contribuyendo de forma decisiva al ímpetu por el estudio de los AAF y su posible significación clínica.

Prueba de ello es que en la literatura médica mundial se pasó de menos de 20 publicaciones en 1983 a alrededor de 1500 desde 1990 hasta la fecha, convirtiéndose en uno de los temas estrella de la investigación médica clínica y experimental.

3 - INMUNOLOGÍA DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

3.1 - Isotipos e idiotipos

La producción de AAF en el hombre es muy heterogénea. Los AAF presentan cadenas ligeras kappa y lambda en su estructura y existen diversas poblaciones con puntos isoelectrónicos diferentes (18). Los isotipos circulantes detectados corresponden a anticuerpos de isotipos IgG, IgM e IgA.

Hay indicios que hacen suponer que el isotipo IgG es el que fundamentalmente está asociado a la presencia de trombosis y abortos de repetición, sobre todo cuando se encuentran niveles moderados o altos (19, 20). Todas las subclases de IgG (1, 2, 3 y 4) están presentes en la formación de AAF (21).

Los otros dos isotipos, IgM e IgA, también se relacionan con fenómenos clínicos y especialmente con la trombocitopenia en el caso de la IgM (22). El isotipo IgA es el menos frecuente, pero puede ser el único que aparezca.

Solo un número limitado de trabajos han estudiado los idiotipos implicados. Usando anticuerpos antiidiotipo frente a AC pudo demostrarse que reaccionaban frente a AAF de diferentes pacientes (23). De ello puede deducirse que los AAF derivan de la misma línea germinal de genes. Por otro lado, los anticuerpos antiidiotipos empleados también reaccionan frente a DNA de cadena simple (anti-ssDNA). Ello sugiere que los anticuerpos anti-ssDNA y los AC comparten los mismos determinantes idiotípicos cerca de sus lugares de unión.

Este sorprendente hecho se ha interpretado aduciendo la posibilidad de que la presencia de AAF en las enfermedades autoinmunes sea el resultado de una anomalía en la red de idiotipos-anticuerpos antiidiotipos, de manera que su aparición representa una disminución en la producción normal de antiidiotipos (24).

3 . 2 - Heterogeneidad de los AAF

Aunque la heterogeneidad de los AAF es aceptada, hay que decir que nuestro conocimiento de la naturaleza de los diferentes subgrupos proviene exclusivamente de razonamientos deductivos.

Habitualmente subdividimos a los AAF en función del test empleado en su determinación (VDRL, AL, y enzimoimmunoensayo[ELISA] para la detección de AC). Esta división, sin embargo, no es del todo correcta puesto que un test

determinado puede detectar AAF con características inmunológicas diferentes. Y viceversa, dos tests pueden ser positivos para AAF con la misma especificidad (18, 25).

Por tanto, es importante resaltar que cuando hablamos de AAF nos referimos a un conjunto variado de anticuerpos que a su vez comparten características comunes (26).

3 . 3 - Antígenos

Los fosfolípidos son un grupo de moléculas que se componen de tres regiones: el grupo fosfodiéster con carga eléctrica negativa, el grupo sustituto y la porción glicérido de la molécula con dos ácidos grasos de cadena larga. La cardiolipina esta formada por la unión de dos fosfolípidos a través de una molécula de glicerol que sirve de puente entre los dos grupos fosfodiéster.

Los moléculas de fosfolípidos se asocian en soluciones acuosas para formar estructuras macromoleculares denominadas fases. Los grupos fosfodiéster se disponen en la parte externa de dichas fases, y los grupos hidrófobos de los ácidos grasos de cadena larga se sitúan en el interior. La fase viene determinada por el tipo de fosfolípidos, la presencia de otros lípidos intermedios y las condiciones físicas (temperatura, etc.) de la solución.

La fase lamelar da origen a la capa básica bilipídica de las membranas celulares. Por tanto los fosfolípidos se encuentran en la estructura bioquímica fundamental de todos los organismos vivos. La fase hexagonal, compuesta de agregados de seis fosfolípidos acontece en las membranas celulares en remodelación.

La fase en la que se encuentran los fosfolípidos es determinante en su unión a los AAF. Así, anticuerpos con actividad AL solo se unen a fosfolípidos en fase hexagonal pero no en fase lamelar. En estudios experimentales con ratones los fosfolípidos en fase hexagonal originan AAF con propiedades similares a los que presentan pacientes con LES (27).

Los AAF se unen al grupo fosfodiéster de los fosfolípidos aniónicos. Los fosfolípidos catiónicos presentan un grupo sustituto cargado positivamente que interacciona electrostáticamente con el grupo negativo fosfodiéster, bloqueando el acceso de los AAF al mismo e impidiendo por tanto la reacción.

Pero hay que recordar que los fosfolípidos tienen por sí solos un débil poder inmunógeno, por lo que los investigadores pensaron que debía existir algún participante más en la producción de AAF.

En los últimos años se ha descubierto el importante papel inmunopatogénico que juega una proteína con actividad anticoagulante, la beta 2-glicoproteína I (beta 2-GP I), también llamada apolipoproteína H. Parece ser que ésta es fundamental para que se produzcan los AAF frente a la cardiolipina (28, 29).

La interacción entre la cardiolipina y la beta 2-GP I da lugar a un cambio en la primera que expone el epítipo inductor de la respuesta inmunológica. Su papel en la aparición del AL es variable, potenciándola en ocasiones y no interviniendo en otras.

A raíz de diversos estudios clínicos y experimentales se ha propuesto que los AAF surgen tras la exposición de neoantígenos imbricados en el interior de las membranas celulares, puestos de manifiesto tras la acción de proteínas con alta afinidad por fosfolípidos aniónicos (como la beta 2-GP I y la proteína anticoagulante placentaria I o anexina V), que se encuentran en células endoteliales, suero y otros fluidos extracelulares (30, 31).

Tras estos descubrimientos se ha postulado la existencia de dos subtipos de AAF. Unos que reaccionan con la beta 2-GP I y otros con el complejo formado por fosfolípidos aniónicos y beta 2-GP I, siendo estos últimos los responsables de los acontecimientos patológicos que suceden en las enfermedades autoinmunes y en las pacientes con abortos de repetición (32, 33)

4 - MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE LOS AAF

4.1 - Detección serológica del anticoagulante lúpico

El AL es el nombre genérico de un grupo de inmunoglobulinas (IgG, IgM o una mezcla de ambas) que interfieren con tests de la coagulación in vitro dependientes de fosfolípidos, como por ejemplo el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).

Los AAF que intervienen en el AL no son necesariamente idénticos a otros AAF identificados por ELISA. En la actualidad no tenemos posibilidad de

cuantificar el AL, tal y como ocurre con el método ELISA para AC. Por ello podemos afirmar que los tests del AL son una medida funcional de los AAF.

Han existido controversias a la hora de definir que pacientes tienen criterios diagnósticos suficientes para establecer la presencia del AL. Los siguientes son los actualmente recomendados para el diagnóstico:

a - Presencia de una anomalía dependiente de fosfolípidos en los tests de coagulación sanguínea in vitro.

b - Presencia de pruebas de que dicha anomalía es debida a un anticoagulante circulante.

c - Presencia de pruebas de que la actividad del anticoagulante circulante está dirigida frente a fosfolípidos.

Probablemente los pasos más importantes en la detección serológica del AL son la adecuada recogida, almacenaje y procesamiento de las muestras. Es necesario que las muestras estén libres de plaquetas en la medida de lo posible, puesto que la sensibilidad de la prueba será mayor (34). Las muestras congeladas no serán útiles.

4 . 1 . 1 - Tests de screening para el AL

El test de screening más importante es el TTPA. Es un test que sirve para analizar la llamada "vía intrínseca" de la coagulación. En esta vía hay dos pasos

que son fosfolípido-dependientes: la conversión del factor X a factor X activado; y la conversión de protrombina a trombina. El AL inhibe esta última conversión (18).

Los reactivos del TTPA contienen un activador y una serie de fosfolípidos, de los cuales parece que la fosfatidilserina es la relacionada con la mayor o menor sensibilidad para el AL.

El tiempo de caolina es una variante del TTPA, en el que la caolina proporciona la activación necesaria de los fosfolípidos para la coagulación, sin que se utilicen sustitutos plaquetarios. Exner et al. (35) desarrollaron una variante del tiempo de caolina que se popularizó enormemente, de manera que tomó el nombre del autor ("test de Exner"). En él se realizan múltiples determinaciones con concentraciones diversas del plasma del paciente y sueros normales. Estudios comparativos sugieren que el TTPA es menos sensible y menos específico que el tiempo de caolina en el screening del AL (36).

El test de screening más importante es el tiempo de Russell (el cual tiene también un poder confirmatorio de la presencia de AL). En él se emplea un extracto de veneno de serpiente y fosfolípidos para evaluar la vía final común de la coagulación. Es más sensible que el TTPA, existiendo pacientes con TTPA normal y tiempo de Russell alterado, lo cual se ha explicado aduciendo que estos resultados fueran debidos a isotipos IgM de AAF (36).

De los estudios comparativos realizados con los métodos descritos se extrae la conclusión de que ninguno por si solo detecta el AL, dada la heterogeneidad

de los diferentes AAF y de las diferencias interindividuales de la población (37). Por ello es recomendable que los laboratorios usen al menos dos de los mismos a la hora de evaluar a pacientes con sospecha de AL circulante.

4 . 1 . 2 - Demostración de la presencia de un anticoagulante circulante

Tras identificar resultados anormales en los tests de screening es necesario documentar la presencia de un anticoagulante circulante. En pacientes hospitalizados será necesario excluir el tratamiento con heparina antes de establecer el diagnóstico de AL (el tiempo de trombina estará alterado en estos pacientes).

El fracaso en la corrección de la anomalía de laboratorio identificada cuando el plasma del paciente es mezclado con plasma normal es la condición sine qua non para la detección del anticoagulante circulante.

4 . 1 . 3 - Tests confirmatorios: dependencia de fosfolípidos

Una vez identificado la presencia de un anticoagulante circulante es necesario caracterizar al mismo, separando el AL de otros inhibidores de factores de la coagulación (normalmente asociados con fenómenos clínicos hemorrágicos). Para ello se observa la relación inversa entre el grado de prolongación del resultado de los tests de screening y concentraciones cada vez menores de fosfolípidos en la muestra.

En la práctica actual el tiempo de Russell con posterior neutralización con cefalina es el método más sensible (38) y específico (39) en la detección y confirmación de la existencia de AL (36).

4.2 - Detección serológica de anticuerpos anticardiolipina

El ELISA es el método empleado en la actualidad para determinar y cuantificar la presencia de AC (40). Se usan para su realización recipientes de plástico con la cardiolipina disuelta en etanol o metanol. Tras la evaporación del solvente y secado de los recipientes se instila una solución con suero bovino tamponador para evitar que permanezcan anticuerpos inespecíficos. Alrededor de una hora después, se añade suero diluido del paciente. Si hay AC en el suero se unirán a la cardiolipina de los recipientes en el plazo de una a tres horas. Se deshecha entonces el suero y se añade una solución con anticuerpos humanos anti-AC de isotipo prefijado (IgG, IgM o IgA), que llevan unidos una enzima en su composición.

Tras un nuevo periodo de incubación éstos últimos reaccionaran con los AC de suero del paciente. Se introduce entonces un substrato cromatógeno que al reaccionar con la enzima determinará la producción de color. La intensidad del color (absorbancia) se mide con un espectrofotómetro, siendo directamente proporcional a la cantidad de AC presentes en la muestra.

Es, por tanto, un método útil para cuantificar e identificar AC, diferenciando entre los distintos isotipos posibles. Ello tiene importancia a la hora de la estandarización por los diferentes laboratorios de la detección de los AC. La posibilidad de su cuantificación es fundamental puesto que diferentes estudios correlacionan la incidencia de trombosis con los niveles de AC. Incluso la determinación del isotipo implicado ayuda a identificar pacientes con historial trombótico (19, 20, 41).

5 - MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS AAF

Diferentes mecanismos han sido implicados en la actuación de los AAF sobre el sistema de la coagulación sanguínea:

5.1 - Interacción con células endoteliales vasculares

El hecho de que las trombosis asociadas a los AAF se produzcan en cualquier parte del árbol vascular (arterias, venas y microcirculación) sugiere que las células endoteliales están implicadas directamente. También está a favor de ello los hallazgos histopatológicos típicos observados en el SAF (oclusión microvascular con daño endotelial).

Algunos AAF se unen a células endoteliales, lo cual altera la configuración normal de la membrana celular promoviendo las trombosis (42).

Los AAF inducen una disminución en la producción de prostaciclina por las células endoteliales, potente vasodilatador y agente estabilizador de las plaquetas (43).

Por otro lado se ha descubierto que la anexina V, presente en las células endoteliales placentarias y con alta afinidad para fosfolípidos aniónicos, inhibe la activación local de protrombina en el tejido endotelial placentario. Así, los AAF pueden ser inhibidores de esta función anticoagulante, conduciendo a las trombosis que ocurren en los abortos de repetición de las pacientes (44).

También ha quedado establecida la actividad anticoagulante de la anexina V en tejidos endoteliales cerebrales, dando soporte a la alta incidencia de trombosis en la circulación cerebral (45).

5 . 2 - Interacción con las proteínas C y S

La proteína C es un factor plásmatico fibrinolítico cuya activación se desencadena cuando la trombina se une a la trombomodulina expresada en la superficie de las células endoteliales. Los AAF interfieren esta activación, alterando el juego entre factores procoagulantes y anticoagulantes y favoreciendo los fenómenos trombóticos (46).

Situación similar ocurre con la proteína S, otro factor anticoagulante cuyo defecto se relaciona con la aparición de trombosis (47). La unión de ambas da lugar al complejo proteína C-S, anticoagulante que precisa de fosfolípidos para ejercer su función. Los AAF interfieren con los fosfolípidos, inhibiendo la función del complejo C-S.

5 . 3 - Interacción con las plaquetas

La trombocitopenia aparece con frecuencia en pacientes con AAF durante los episodios trombóticos, y los niveles de AAF se correlacionan con el recuento plaquetario. La afinidad de los AAF por fosfolípidos plaquetarios se produce cuando se destruyen las membranas celulares. Sin embargo, no acontecen reacciones con plaquetas íntegras (48). Ello ha llevado a pensar que situaciones que pueden dar lugar a la destrucción de plaquetas, como la diabetes, la hipertensión y la

arterioesclerosis, puedan establecer un terreno favorable para la actuación de los AAF, aunque no ha sido demostrado.

5 . 4 - Interacción con los eritrocitos y el complemento

Varios estudios han demostrado la capacidad de unión de los AAF a los receptores para el complemento tipo 1 de los eritrocitos (49), aunque no se han correlacionado positivamente la presencia de anemia hemolítica y las trombosis.

Sin embargo, si se han detectado bajos niveles de factores C3 y C4 del complemento en pacientes jóvenes con accidentes vasculares cerebrales con AAF, lo cual implica activación del mismo (50).

6 - AAF Y TROMBOSIS

Una vez expuestos los mecanismos fisiopatológicos de acción de los AAF, la principal consecuencia que se extrae es que la alteración a la que pueden dar lugar sobre el sistema de la hemostasis condicionará fundamentalmente la aparición de fenómenos trombóticos, si bien en determinadas ocasiones también pueden originar fenómenos hemorrágicos (asociados a déficit de protrombina o trombocitopenia, principalmente) (51).

El riesgo de padecer trombosis en pacientes con AAF ha sido estudiado por numerosos autores principalmente a través de análisis retrospectivos. Un tercio, aproximadamente de todos los pacientes en los que se detectan AAF sufren

al menos un fenómeno trombótico (52). Entre pacientes con LES el 42% de los que tienen AL y el 40% de los que tienen AC presentan historial de trombosis (53). Por otro lado solo tienen historia de trombosis un 20% de los pacientes con LES en los que no aparecen AAF (54). Si se evalúan series no seleccionadas las diferencias son mayores. En estudios prospectivos de pacientes con AL y LES, con un seguimiento de 5 años, la prevalencia de trombosis fue del 50- 70 % (17, 54).

Las trombosis afectan al sistema arterial y al sistema venoso (40% y 60% respectivamente). El lugar de mayor frecuencia de afectación de trombosis venosa es la extremidad inferior, y el de mayor frecuencia de trombosis arterial es el sistema arterial cerebral (17, 49, 55).

En pacientes con AAF pero sin LES u otras enfermedades autoinmunes la prevalencia de trombosis no ha sido bien establecida (55). En el grupo de pacientes con AAF inducidos por drogas la incidencia es pequeña (53), pero el riesgo es mayor que en la población general. Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen una alta incidencia de AAF, pero no presentan un riesgo elevado de trombosis (56).

Respecto al tipo de AAF detectado cabe decir que en pacientes con LES el 56% de los pacientes con AL tienen historia de trombosis, frente al 40% de los pacientes con anticuerpos anticardiolipina (52).

Varios estudios han relacionado directamente el riesgo de trombosis con los niveles de AAF (19, 38), aunque otros no han podido corroborarlo (56). La

variabilidad en los resultados aportados ha intentado ser explicada por la variación que sufren los niveles de AAF en los pacientes.

En un estudio con 500 pacientes con LES, el 47% de los que tenían niveles elevados mantenidos en el tiempo padeció una trombosis, apareciendo solo en el 6% de los que tenían niveles altos intermitentes (57).

En otro trabajo posterior se evidenció que los pacientes podían ser divididos en dos grupos. Aquellos con niveles persistentemente elevados en ausencia de manifestaciones clínicas, y aquellos con niveles negativos o bajos. Los primeros presentaban una incidencia del 33% de trombosis, mientras que en los segundos solo era del 6% (58).

Una característica muy importante de las trombosis del SAF es su carácter recurrente. Se ha estimado que entre un 53 - 69 % de pacientes sufren una recurrencia, con un periodo libre medio de 12 meses (59, 60). Las trombosis arteriales son seguidas de recurrencias arteriales en un 90 % de los casos, y las venosas siguen la misma dirección (59).

Por último, dando la vuelta al problema, podemos afirmar que un 12 % de los pacientes con trombosis espontánea presentan AC como factor desencadenante; y un 6% el AL (61).

7 - SITUACIONES CLÍNICAS CON PRODUCCIÓN DE AAF

La aparición de AAF ha sido descrita en una gran variedad de enfermedades y situaciones clínicas, que abarcan casi todos los campos de la medicina. De lo ya expuesto anteriormente es obvio decir que la principal entidad nosológica donde se han detectado y estudiado los AAF ha sido el LES (13, 16, 17, 19, 57).

De hecho, la presencia de un VDRL falsamente positivo fue adoptada como uno de los criterios diagnósticos de LES (62), y en los primeros trabajos donde se mencionó el término SAF (como significación de los eventos clínicos con que se los relacionaba a los AAF) el LES era la patología subyacente primordial. Por tanto SAF y LES siempre han estado fuertemente ligados.

En los siguientes apartados presentaremos aquellas otras situaciones y entidades clínicas donde los AAF han sido descritos.

7.1 - Enfermedades sistémicas

7.1.1 - Artritis reumatoide:

Existen varios trabajos sobre los AAF en la artritis reumatoide. Se han encontrado en un 13 - 49 % de los pacientes estudiados (63, 64). El AC era el anticuerpo detectado en todos los casos. El AL no fue evidenciado en ninguno. La relación con accidentes trombóticos es contradictoria, pero del análisis de las series no se puede deducir una franca asociación.

7 . 1 . 2 - Esclerodermia:

La prevalencia de AAF varía entre un 7% y un 31%, según los investigadores (65, 66). El isotipo IgM es el predominante, aunque los niveles de anticuerpos son siempre moderados o bajos y no se han podido relacionar con manifestaciones de la enfermedad.

7 . 1 . 3 - Síndrome de Sjogren:

En el trabajo de Jedryka-Goral et al. (67) un 16% de pacientes con síndrome de Sjogren primario y un 22 % de pacientes con síndrome de Sjogren secundario a artritis reumatoide presentaron niveles elevados de AAF, con predominio del isotipo IgA, no asociándose a oclusiones trombóticas.

7 . 1 . 4 - Dermatopolimiositis:

Fort et al. (68) describen una incidencia de AAF de un 14%, con bajos niveles y sin relación con manifestaciones clínicas.

7 . 1 . 5 - Lupus eritematoso cutáneo subagudo.

La prevalencia estimada por Fonseca et al. es del 16% (69).

7 . 1 . 6 - Artropatía psoriásica:

Font et al.(65) revelan una frecuencia de un 28% de casos con AAF.

7 . 2 - Vasculitis

7 . 2 . 1 - Arteritis de células gigantes:

Mc Hugh et al. (70) encontraron niveles elevados de AAF (IgG principalmente) en 11 de 22 pacientes con arteritis de la temporal, siendo mas frecuentes en aquellos con enfermedad aguda e historia de polimialgia reumática. Los niveles se normalizaban con corticoterapia.

7 . 2 . 2 - Enfermedad de Behcet:

Hull et al. refieren positividad para AAF en 13 de 70 pacientes, ocho de los cuales padecieron vasculopatía retiniana (71). Sin embargo Eftimiou et al. solo detectan AAF en dos de 25 pacientes con tromboflebitis dentro del marco de la enfermedad (72).

7 . 2 . 3 - Arteritis de Takayasu.

En el articulo de McHugh un paciente presentó niveles elevados de IgG (70).

7 . 3 - Infecciones

7 . 3 . 1 - Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA):

Existe una gran frecuencia de pacientes infectados por el VIH con AAF. Ello parece ser debido a una estimulación policlonal inespecífica de linfocitos B. La presencia de AAF en ellos no tiene repercusión clínica, tal y como acontece en pacientes con SAF (73).

Otros estudios correlacionan la aparición de AAF en el contexto de infecciones oportunistas propias del SIDA, tales como la neumonía por Pneumocystis

carinii, la infección por *Mycobacterium avium intracelulare*, y la histoplasmosis (73, 74, 75). En tales estudios los AAF desaparecen con la resolución de la infección oportunista.

7 . 3 . 2 - Infección por el virus de Epstein-Barr:

Misra et al. (76) encuentran AAF en un 37% de pacientes con mononucleosis infecciosa y postulan que representa una respuesta inmune isotipo IgM frente a antígenos de membranas celulares.

7 . 3 . 3- Hepatitis C:

En un reciente estudio, al-Saeed et al afirman que en pacientes con hemofilia la presencia de AAF se correlaciona significativamente con la hepatitis C, sugiriendo que esta sea la causa patogénica subyacente de los hallazgos serológicos (77).

7 . 3 . 4 - Otras infecciones virales:

Colaco et al. descubren elevaciones de AAF en conjunción con otras infecciones por virus, como infección por parvovirus, hepatitis A, rubeola, parotiditis y varicela (78).

7 . 3 . 5 - Sífilis:

El antígeno implicado en el VDRL está compuesto de una mezcla de cardiolipina, colesterol y fosfatidilcolina. El 30% de los pacientes con SAF presentan un VDRL falsamente positivo. En el LES la existencia de este fenómeno supone un indicio a la hora de investigar otros AAF.

7.3.6 - Enfermedad de Lyme:

Mackworth-Young et al. estudiaron la frecuencia de los AAF en la enfermedad de Lyme (79). Encontraron que siete pacientes tenían isotipo IgM (relacionándolo con afectación neurológica), y cuatro eran positivos para el isotipo IgG, de un total de 28 pacientes.

7.3.7 - Otras infecciones:

Los AAF han sido detectados en otras infecciones tales como la tuberculosis, la lepra, la endocarditis infecciosa, e infecciones por klebsiella y micoplasma (80, 81, 82, 83).

7.4 - Neoplasias

La presencia de AAF asociados a procesos cancerígenos es relativamente frecuente, aunque no se relacionan con una mayor incidencia de trombosis. Entre los tumores implicados tenemos, el carcinoma bronquial, el hipernefoma, el carcinoma prostático, el carcinoma de cérvix y el carcinoma esofágico (84, 85, 86).

7.5 - Enfermedades hematológicas

Los AAF han sido descritos en una amplia gama de enfermedades hematológicas. Una vez mas no han sido relacionados con complicaciones trombóticas (87). De todas ellas destaca la alta incidencia hallada en pacientes con

púrpura trombocitopénica idiopática (88), muchos de los cuales pueden desarrollar posteriormente LES.

7.6 - Fármacos

La administración a largo plazo de procainamida ocasiona la aparición de AAF en un 10-15 % de los pacientes (89), pero hasta el momento ha sido difícil aclarar si juegan algún papel en el desarrollo de accidentes trombóticos (90). La clorpromacina y otras fenotiacinas condicionan la aparición de AAF (IgM, sobre todo) en un 85% de pacientes con tratamiento durante más de dos años (91). La incidencia de trombosis es baja, pero supone un riesgo mayor que el de la población general (51).

7.7 - Cirrosis alcohólica y fallo hepático fulminante

Se ha detectado la presencia de AAF en pacientes alcohólicos, relacionándolo con el grado de daño hepático (92). Así la prevalencia en pacientes alcohólicos sin daño hepático era del 15 %, en los que tenía alteraciones moderadas del 31 % y en los que sufrían hepatitis o cirrosis del 80%. Se ha postulado que los AAF surgieran como consecuencia del daño provocado por el alcohol a los fosfolípidos de la membrana celular del hepatocito, constatándose en casos de fallo hepático fulminante (isotipo IgA preferentemente) (93). En la cirrosis aislada la presencia de AAF se correlacionaba con otras complicaciones del SAF, especialmente la trombocitopenia (94).

7.8 - AAF en la población normal

La prevalencia de los AAF en la población general varía ampliamente. Ello se debe a las diferencias en sensibilidad de los diferentes métodos de determinación empleados, a las variaciones étnicas de los grupos estudiados (95), y al nivel de positividad considerado. Respecto a esta última consideración cabe decir que es más adecuado establecer los niveles de positividad atendiendo a la distribución por percentiles en la población general que hacerlo considerando la media y la desviación estándar (96).

En mujeres jóvenes sanas del sur de California la prevalencia de AAF fue del 7.5% (97). Harris y Spinato realizaron otro estudio en 1499 mujeres embarazadas sanas, encontrando una frecuencia de un 1.79 % para el isotipo IgG y de un 4.3 % para el isotipo IgM (98).

Por su parte Fields et al. diseñaron un trabajo posterior en el que una muestra de 300 personas con una media de edad de 70 años tenía una positividad para AAF del 12 %, frente a una positividad de tan solo el 2 % en una población joven (99). Además, los niveles elevados de AAF acontecían en un 23 % de individuos con anticuerpos antinucleares (ANA). No había correlación con otros anticuerpos. Estos datos sugieren que la aparición de los AAF y los ANA está relacionada con un proceso de envejecimiento del sistema inmune (100).

Los AAF presentes en el suero de individuos sanos representan una evidencia de la producción natural de autoanticuerpos. Estos AAF "naturales" son

indistinguibles de los AAF "patogénicos", propios del SAF. Su producción esta limitada a pequeñas cantidades por mecanismos supresores.

Un fallo de estos mecanismos podría conducir a un incremento en los niveles circulantes, lo que en combinación con factores ambientales o factores genéticos (genes del complejo mayor de histocompatibilidad o HLA) conduciría al desarrollo de la enfermedad (101, 102).

Estudios poblacionales muestran una alta correlación entre la presencia de AAF y el complejo HLA-DR7 (103). Y también se ha encontrado una prevalencia significativa de los complejos HLA-DR4, HLA-DRw53 y HLA-DQ7 en población caucasiana con SAF (104, 105), relación confirmada en pacientes de nuestro medio (106).

Incluso se ha descubierto que existen diferentes alelos del gen responsable de la producción de beta 2-GP I (distribuidos de manera desigual entre varias poblaciones), lo que da lugar a subtipos de la misma con capacidad diferente de unirse a fosfolípidos y por tanto con capacidad diferente de condicionar sucesos patológicos (107).

8 - MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SAF

El SAF se caracteriza por la conjunción de al menos un criterio clínico (trombosis venosas y/o arteriales, abortos de repetición, trombocitopenia) y un criterio de laboratorio (test positivo para el AL, niveles moderados o altos de AC) en el transcurso de la enfermedad (1).

El SAF puede subdividirse en dos grupos. Aquellos casos que padecen una enfermedad subyacente (de las que el LES es la más frecuente) se definen como Síndrome Antifosfolípido Secundario (SAFS). De hecho, como ya hemos comentado, fue dentro del marco del LES donde se comenzó a pensar en la existencia del SAF.

Aquellos en los que no puede concretarse un proceso asociado conforman el Síndrome Antifosfolípido Primario (SAFP) sugerido por primera vez en pacientes que no cumplían criterios suficientes de LES (108).

En los primeros estudios sobre el SAF se hizo hincapié sobre las diferencias clínicas y biológicas que parecían existir entre ambos grupos (109). Sin embargo otros trabajos recientes no encuentran diferencias primordiales (110).

A continuación describiremos aquellas manifestaciones clínicas asociadas al SAF, enfatizando las posibles diferencias descritas por diversos investigadores entre SAFP y SAFS.

8 . 1 - Síndromes vasculares

8 . 1 . 1 - Trombosis venosas periféricas

La manifestación clínica principal del SAF es la trombosis venosa profunda. Bowie et al. (111) fueron los primeros en describir la asociación en pacientes con LES con un anticoagulante circulante. Tienen un carácter bilateral y múltiple, afectando principalmente a las extremidades inferiores. Grandes venas como la ileofemoral, la subclavia o las axilares se afectan con cierta frecuencia.

En un tercio de los casos se complican con tromboembolismos e infartos pulmonares. Se ha estimado que hasta un 20% de los pacientes con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar presentan AAF (AL o AC), cumpliendo por tanto criterios de SAF.

La tromboflebitis superficial acompaña a las trombosis venosas profundas, o bien puede surgir primariamente (112). Si son muy localizadas aparentan la forma de eritema nodoso .

Como consecuencia del fallo en el retorno venoso aparecen úlceras de estasis, con preferencia por el maleolo interno del tobillo. Son indistinguibles de las ocasionadas por otros procesos vasculares.

Las trombosis pueden desarrollarse en cualquier territorio del árbol vascular venoso. Así tenemos afectación de la vena cava superior, la vena cava inferior, y las venas renales, adrenales, hepáticas, retinianas, etc. En cada caso, por

tanto condicionaran un cuadro clínico propio del órgano afecto, que comentaremos por separado en la exposición de la afectación de diversos órganos y sistemas.

8 . 1 . 2 - Oclusión de grandes vasos arteriales periféricos

Alarcon-Segovia en 1965 describen oclusiones arteriales periféricas en pacientes con LES y presencia de AL o un VDRL falsamente positivo (113).

La oclusión de las arterias periféricas tanto de extremidades superiores como inferiores puede dar lugar a claudicación intermitente, o a gangrena si es mas severa.

8 . 1 . 3 - Síndrome del arco aórtico

Varios pacientes con síndrome del arco aórtico de gravedad diversa y SAF han sido constatados en la literatura (114).

8 . 1 . 4 - Oclusión aórtica

La oclusión de la aorta abdominal en el SAF fue documentada por Drew et al.(115) en una paciente joven con historia de claudicación, cianosis en las piernas, y ausencia de pulsos femoral, posterotibial y dorsal del pie. La arteriografía practicada revelaba obstrucción de la aorta inferior a la salida de la arteria mesentérica inferior.

8 . 1 . 5 - Hallazgos histopatológicos en la vasculopatía del SAF

En los estudios de autopsia los vasos afectados muestran habitualmente cambios en su estructura que representan fenómenos trombóticos puros en diferentes

estadios de evolución. En algunos casos se han hallado evidencias de fenómenos vasculíticos mediados inmunologicamente por citoquinas, de manera que se han interpretado por algunos autores como posibles fenómenos desencadenantes de las trombosis subsiguientes (116, 117).

8 . 2 - Alteraciones neurológicas

Uno de los mayores problemas a la hora de delimitar las alteraciones neurológicas en el SAF es determinar qué acontecimientos tienen un origen vascular trombótico y cuáles tienen un origen inmunológico, teniendo en cuenta que aquellos pacientes con SAFS a LES desarrollan también anticuerpos antineuronales.

En el "neurolupus" tienen cabida la disfunción global, trastornos epilépticos, trastornos psiquiátricos y el síndrome orgánico cerebral. Es importante diferenciar cuales de estos procesos se deben a afectación vascular secundaria a AAF, puesto que puede tener importantes aplicaciones terapéuticas. Briley et al afirman que en prácticamente todos los cuadros mencionados pueden identificarse, por técnicas de resonancia magnética, áreas con déficit de perfusión por afectación de pequeños vasos, correlacionándolo con la presencia de AAF (118).

8 . 2 . 1 - Isquemia focal

a - Accidentes isquémicos transitorios

Se producen con frecuencia y tienen un carácter recurrente. Engloban a la amaurosis fugaz (119), las parestesias transitorias, debilidad motora, vértigo e isquemia global transitoria (120).

Pueden preceder a accidentes vasculares cerebrales en semanas o meses, o bien se presentan solos. Tietjen et al pusieron de manifiesto que en personas jóvenes ciertas formas de episodios isquémicos transitorios pueden predecir en que pacientes hallaremos positividad para AAF (121).

b - Accidentes vasculares cerebrales

También son frecuentes, múltiples y recurrentes, siendo en ocasiones la primera manifestación clínica del SAF. Suelen ser de tipo isquémico, frente al menos habitual tipo hemorrágico.

Representan la segunda manifestación clínica en orden de frecuencia en el SAFP, de manera que habrá que tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial sobre todo en personas jóvenes (menores de 45 años). Tienen una ligera predilección por el sexo femenino. Se asocian con frecuencia a alteraciones valvulares cardíacas, alteraciones visuales transitorias, migraña y lívido reticularis (122).

Suelen ocurrir en las regiones parietal y frontal, como consecuencia de la oclusión de ramas de la arteria cerebral media (119, 123). También se pueden afectar las circulaciones anterior y posterior del cerebro, así como la circulación carotídea y la vertebrobasilar. Ocasionalmente se ven implicados el cerebelo, el tálamo y el hipotálamo.

En las arteriografías practicadas se visualizan arterias normales o con disminución del calibre. No se suelen demostrar signos de vasculitis.

8 . 2 . 2 - Oclusión múltiple de pequeños vasos

a - Demencia multiinfarto

La demencia multiinfarto se asocia con frecuencia al SAF. Es indistinguible de otros tipos de demencia. Su reconocimiento tiene importantes consecuencias terapéuticas, ya que al contrario que las otras puede ser susceptible de tratamiento (120).

Muchos de los pacientes presentan un SAFP, no encontrándose patología subyacente. Las técnicas de imagen ponen de manifiesto múltiples pequeños infartos cerebrales. Los pacientes tienen a menudo historia de accidentes trombóticos en otras partes del organismo (trombosis venosas profundas, infartos de miocardio) (122).

b - Encefalopatía difusa aguda isquémica

Es un cuadro que adquiere tintes dramáticos. Estudios de autopsia y estudios de imagen demuestran la presencia de pequeños trombos en numerosos vasos cerebrales de pequeño calibre (118).

8 . 2 . 3 - Trombosis venosa cerebral

Es una situación poco común, pero que ha sido descrita afectando al seno sagital y al seno transversal. En este último caso condicionó hipertensión intracraneal con sintomatología visual como primera manifestación (124).

8 . 2 . 4 - Corea

Existe una gran relación entre el desarrollo de corea y la presencia de AAF. Aconteció en un 15% de los pacientes con AAF de Asherson et al. (119), autor que posteriormente presenta 20 casos con LES y corea de los cuales 16 tenían AAF (125). Varios de ellos la desarrollaron durante el embarazo o mientras seguían tratamiento con anticonceptivos orales. Suele tener un curso autolimitado, aunque no benigno, puesto que muchos de los sujetos padecen ulteriormente un accidente vascular cerebral. También ha sido descrita en la infancia.

Las técnicas de imagen no ponen de manifiesto ningún signo de afectación vascular de los ganglios basales cerebrales, por lo que algunos investigadores han postulado que la causa de la corea fuera una reacción entre AAF y fosfolípidos presentes en los ganglios basales.

8 . 2 . 5 - Enfermedad de Degos

La enfermedad de Degos es una vasculopatía multisistémica que se caracteriza por trombosis en la piel, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. Englert et al. documentaron un caso en el que se detectaron AAF (126).

8 . 2 . 6 - Síndrome de Sneddon

El síndrome de Sneddon asocia la presencia de livedo reticularis, accidentes vasculares cerebrales, y, ocasionalmente, hipertensión arterial. Fue relacionado con los AAF por primera vez en 1987 (127), aunque en 1986 ya se había presentado un caso con AAF y oclusión de arteria central de la retina (128). Trabajos posteriores refieren que un importante porcentaje de enfermos con síndrome de

Sneddon padecen en realidad un SAF, primario en numerosas ocasiones y secundario a LES en otras. Otros investigadores, sin embargo, no han encontrado pruebas de esta asociación (129).

8 . 2 . 7 - Síndromes espinales

Frampton et al. encontraron en un estudio sobre 92 casos consecutivos de síndrome de Guillain-Barré niveles significativamente elevados de AC isotipo IgA frente a una población control. Los niveles mas altos se asociaban con la severidad de la evolución de la enfermedad (130). Lavallo et al. presentaron 12 pacientes con mielitis transversa y AAF, 6 de los cuales tenían otras características propias del SAF, (131).

8 . 2 . 8 - Migraña

La posible relación entre migraña y SAF es un tema controvertido. Ello se debe a que muchos casos de cefaleas sin carácter migrañoso han sido denominadas durante mucho tiempo como migrañas clásicas.

Por un lado, diversos autores no encuentran una asociación específica entre migraña y AAF (57, 132). Sin embargo otros inciden en presentarla como una entidad que se correlaciona con los accidentes vasculares isquémicos cerebrales en pacientes con AAF, de manera que muchos de los pacientes migrañosos en los que posteriormente se desarrollan dichos eventos podrían representar un grupo de SAF (133, 134).

8 . 2 . 9 - Epilepsia

Los AAF pueden representar un marcador inmunológico en determinados sujetos con epilepsia idiopática o con epilepsia secundaria a determinados procesos como las trombosis vasculares (135).

8 . 2 . 10 - Pseudoesclerosis múltiple

Varios casos de SAF con síntomas y signos propios de la esclerosis múltiple fueron descritos por Kelly et al. (136).

8 . 3 - Complicaciones cardiacas

8 . 3 . 1 - Cardiopatía isquémica

Los infartos de miocardio se producen hasta en un tercio de los pacientes con SAF a edades tempranas (20-30 años de edad). Suceden tanto en el SAFP como en el SAFS. Los individuos no suelen presentar otros factores de riesgo cardiovascular. Se asocian a otras manifestaciones propias del SAF, especialmente a accidentes vasculares cerebrales (137). También se ha demostrado una mayor incidencia de trastornos cardiovasculares en sujetos jóvenes con niveles elevados de AAF que habían sobrevivido a infarto de miocardio (138).

En los estudios histopatológicos no se encuentran indicios de arterioesclerosis o de arteritis propia de la afectación miocárdica del LES. En algunos casos las pequeñas arterias intramiocárdicas presentan microtrombos en casi toda la extensión de la circulación coronaria.

Morton et al. estudiaron a 83 pacientes en los que se realizó un bypass coronario y encontraron una relación significativa entre aquellos que fracasaron tardíamente y niveles altos de AAF intraoperatorios (139).

8 . 3 . 2 - Cardiomiopatía congestiva

Si la extensión de las microtrombosis es reducida puede desarrollarse cardiomiopatía congestiva, especialmente por disfunción ventricular izquierda (140).

8 . 3 . 3 - Trombosis intracavitaria

Los trombos intracavitarios auriculares pueden simular un mixoma auricular (141).

8 . 3 . 4 - Lesiones valvulares

Las válvulas cardíacas se alteran con gran frecuencia en pacientes con AAF (hasta en un 50%) (110). Su afectación ha sido incriminada como posible origen de los frecuentes fenómenos embólicos en forma de accidentes isquémicos cerebrales, transitorios o no. El mecanismo lesional propuesto ha sido el desarrollo de una "valvulitis" consecuencia del depósito de inmunocomplejos circulantes.

Las valvulopatías son más frecuentes en el SAFS, aunque su incidencia en el SAFF no es desdeñable. Las lesiones predominan en la válvula mitral seguida de la aórtica. Se presentan como verrugosidades o bien como engrosamiento difuso, que dan lugar a regurgitación mitral o aórtica e incluso a disfunción ventricular secundaria (140)

8 . 4 - Complicaciones pulmonares

Las complicaciones pulmonares del SAF incluyen los tromboembolismos pulmonares, la hipertensión pulmonar, la fibrosis alveolar, las hemorragias alveolares y la capilaritis alveolar (142). Además, puede aparecer un síndrome de distress respiratorio en denominado SAF "catastrófico".

8 . 5 - Síndromes hematológicos

8 . 5 . 1 - Trombocitopenia

La trombocitopenia del SAF es uno de los criterios diagnósticos del mismo. No se asocia con fenómenos hemorrágicos. Suele ser moderada, aunque ocasionalmente puede ser severa, debiendo hacerse el diagnóstico diferencial con la púrpura trombocitopénica idiopática. Si el número de plaquetas es muy bajo no suelen producirse trombosis. Se presenta en un 30 % de pacientes con SAFP, y en un 40 % de pacientes con SAFS. Se cree que es debida a la posible agregación y posterior consumo secundarios a la acción de los AAF sobre la hemostasis sanguínea.

8 . 5 . 2 - Anemia hemolítica

Se asocia con test de Coombs positivo en un elevado porcentaje de pacientes. No esta clara su etiología aunque se piensa que se produce por una reacción directa de los AAF (especialmente el isotipo IgM) sobre epitopos de la membrana de los eritrocitos (49).

8 . 5 . 3 - Neutropenia

Cervera et al. encontraron una asociación significativa entre anticuerpos anticardiolipina isotipo IgM y neutropenia en SAFS a LES (143). No suele acontecer en el SAFP (110).

8 . 6 - Manifestaciones dermatológicas

Las manifestaciones dermatológicas del SAF incluyen tromboflebitis superficiales, gangrena de las extremidades, lédido reticularis, úlceras necróticas y pseudovasculitis. Se presentan hasta en un 30-60 % de los pacientes pudiendo concurrir dos o más de ellas Las dos primeras ya han sido comentadas anteriormente, por lo que nos referiremos a las siguientes.

8 . 6 . 1 - Lédido reticularis

La lédido reticularis, consecuencia del estasis venoso en los vasos dérmicos, aparece frecuentemente en el SAF. Lo hace de forma similar en el SAFP y en el SAFS, aunque en los primeros estudios se presentaba principalmente en el SAFS (109). Se asocia con afectación del sistema nervioso central, de manera que en muchos casos pacientes con SAFP han sido considerados como pertenecientes al síndrome de Sneddon.

Su prevalencia varía según las series entre el 20 y el 60 %, corelacionándose con niveles altos de AAF. Se la ha asociado también con crioglobulinemia, aduciendo que ciertas crioglobulinas pudieran tener especificidad para fosfolípidos (144).

8 . 6 . 2 - Úlceras necróticas

Se presentan hasta en un 30 % de los pacientes (145) Son dolorosas, de márgenes definidos y con manchas purpúricas alrededor. Suelen desarrollarse en el área pretibial. Los estudios anatomopatológicos no demuestran fenómenos inflamatorios, sino daño endotelial y obstrucción vascular trombótica de pequeños vasos dérmicos (146).

8 . 6 . 3 - Pseudovasculitis

El término engloba a aquellas lesiones de la piel (como el eritema malar, el eritema nodoso o los nódulos dolorosos) que se asemejan a vasculitis, pero en cuyos estudios patológicos no se evidencian lesiones inflamatorias. Acompañan a otras manifestaciones del SAF

8 . 7 - Síndromes mesentéricos

La oclusión de la circulación del intestino delgado o del intestino grueso es una de las complicaciones del SAF. En el LES se pueden producir graves vasculitis del territorio mesentérico, pero no se producen trombosis si no es con la concurrencia de AAF. Se puede acompañar de alteración de otros órganos abdominales. Así, se han descrito trombosis de las arterias esplénica, celiaca, mesentérica superior, mesentérica inferior y renal (147).

8 . 8 - Complicaciones hepáticas

Todas son complicaciones derivadas de trombosis de los vasos intra o extrahepáticos. La mayor o menor importancia del suceso vendrá condicionada por el

tamaño del vaso afecto, de la oclusión conjunta de arterias y venas y por el carácter agudo o crónico del mismo.

8 . 8 . 1 - Síndrome de Budd-Chiari

Se considera al SAF como responsable de un gran porcentaje de casos de síndrome de Budd-Chiari, especialmente el SAF, asociándose entonces a trombosis en otras localizaciones (109).

8 . 8 . 2 - Enfermedad hepática venooclusiva

Se caracteriza por hepatomegalia y ascitis, secundaria a congestión de los sinusoides hepáticos. Pueden desarrollarse fibrosis y necrosis de los hepatocitos (148)

8 . 8 . 3 - Hiperplasia nodular múltiple

Perez-Ruiz et al (149) estudiaron la incidencia de la hiperplasia nodular hepática en pacientes con SAF, concluyendo que los AAF podían ser la causa primaria en el proceso

8 . 8 . 4 - Infarto hepático

Infrecuentes, han sido descritos en estudios anatomopatológicos realizados a pacientes con otras complicaciones.

8 . 9 - Complicaciones renales

8 . 9 . 1 - Microangiopatía trombótica renal

La microangiopatía trombótica renal se produce por la formación de pequeños trombos en la circulación glomerular que llevan a la isquemia de los mismos desembocando en fallo renal de gravedad variable según la extensión del proceso (150).

La patogénesis de la hipertensión arterial en el SAF podría estar relacionada con la glomeruloesclerosis renal secundaria a la microangiopatía trombótica.

8 . 9 . 2 - Trombosis de grandes vasos renales

En la literatura encontramos varios casos de estenosis de la arteria renal, infartos renales, y trombosis de la vena renal.

8 . 10 - Enfermedad de Addison

Asherson y Hughes fueron los primeros en establecer la relación entre el SAF y la oclusión de los vasos adrenales con el consiguiente hipoadrenalismo (151). En otros casos se producen hemorragias adrenales como causa del fallo de la glandular. Tiene predilección por el SAFP, correlacionándose positivamente con trombosis venosas profundas.

8 .11 - Necrosis avascular ósea

La necrosis avascular del hueso se asocia normalmente a la ingesta de corticoides en el tratamiento de pacientes con LES. En el SAF se ha comprobado la

relación existente entre su aparición y la presencia de AAF, junto a otras alteraciones de la coagulación y en ausencia de terapia corticoidea.(152).

8 . 12 - SAF "Catastrófico"

Este término se emplea en aquellos casos en los que se producen múltiples pequeñas oclusiones vasculares en diversos lugares de la circulación sanguínea, afectando a varios órganos a la vez (96). Las manifestaciones clínicas son un compendio de las anteriormente expuestas, produciéndose de forma aguda. Los niveles de AAF son muy altos, predominando el isotipo IgG. Puede condicionar la muerte de los pacientes de manera súbita por fallo cardiorrespiratorio, especialmente si se desarrolla un síndrome de distress respiratorio agudo.

8 . 13 - Abortos

El historial reproductivo en mujeres con SAF se caracteriza por la alta incidencia de abortos de repetición que presentan . Nilsson et al. sugirieron la asociación en un paciente con AL e historia de tres pérdidas fetales consecutivas (15). Harris et al. lo corroboraron posteriormente al demostrar un mayor riesgo de aborto en mujeres con niveles elevados de AAF frente a un grupo con niveles bajos, siendo también mayor en éste que en otro grupo con negatividad para AAF (19). La incidencia en pacientes con LES y con AAF es de un 60 %, bajando a un 20 % en pacientes sin AAF. En pacientes con historia de abortos de repetición hasta un 15 % tienen AAF como única causa de los mismos. No hay diferencias significativas entre el SAFP y el SAFS (106).

Varios mecanismos patogénicos han sido implicados, como la intercepción del implante del embrión en las paredes del útero, pero la mayoría de los autores abogan por que la causa primordial de las pérdidas fetales sea la hipoxia trofoblástica ocasionada por una vasculopatía mediada por AAF y beta 2-GP I en las arterias espirales placentarias (33, 153).

Los abortos pueden acontecer en todos los periodos del embarazo, no existiendo predilección por ningún trimestre. Los casos en los que solo se detectan AC acontecen con mayor frecuencia en los dos últimos trimestres. La recurrencia aparece hasta en un 80 % de las pacientes no sometidas a tratamiento (154), siendo significativamente menor cuando se instauran medidas terapéuticas (aspirina a bajas dosis, prednisona, heparina, inmunoglobulinas, o la combinación de cualquiera de ellas) (155).

8 . 14 - Manifestaciones oftalmológicas

Los pacientes con SAF pueden desarrollar diversas manifestaciones oftalmológicas. Como es lógico suponer, son derivadas fundamentalmente de accidentes trombóticos vasculares, aunque también habrá que tener en cuenta otras manifestaciones inflamatorias, vasculares o no, propias del contexto de las enfermedades autoinmunes.

Boey et al. en 1983 describieron por primera vez complicaciones oftalmológicas en el SAF (dos casos de trombosis de vena central de la retina en su serie de pacientes con AL y LES) (17).

Desde entonces han aparecido diversas descripciones de complicaciones oculares en el SAF, de número escaso, pero significativo. Entre las más importantes están la amaurosis fugaz, la diplopia transitoria, la tortuosidad marcada del árbol vascular retiniano, los infartos coroideos, vasculitis en cualquier localización, la oclusión trombótica de arterias o venas retinianas (tanto centrales como de rama), la hemorragia vítrea secundaria a la isquemia retiniana generalizada, la microangiopatía trombótica retiniana (caracterizada por la presencia de exudados algodonosos y microhemorragias en astilla), la neuropatía óptica isquémica y la neuritis óptica inflamatoria.

En los siguientes enunciados presentamos un resumen de los hallazgos oftalmológicos mas importantes del SAF, derivado de la revisión de diferentes publicaciones de la literatura.

8 . 14 . 1 - Sintomatología

Levine et al. refieren en su trabajo de 1988 (donde recogen cinco casos propios y once de la literatura) que la sintomatología mas frecuente que presentaban los pacientes con AL era la pérdida transitoria de visión, tanto total como pérdida de campo visual parcial (156). Se acompañaba en ocasiones de diplopia transitoria, que acontecía de manera independiente o bien precedía a las pérdidas de visión. Otros fenómenos acompañantes eran la cefalea, las fotopsias y el vértigo. Los episodios podían durar desde varios segundos hasta varios minutos, afectando a uno o ambos ojos.

8 . 14 . 2 - Enfermedad vasooclusiva retiniana

Las alteraciones oculares del SAF que aparecen con mas frecuencia en la literatura son oclusiones trombóticas de vasos principales o de ramas de los mismos (arteriales y/o venosos). Pueden condicionar isquemia de los territorios afectos (generalizada o localizada en la periferia retiniana), con la consecuente repercusión funcional y posibilidad de desarrollo de complicaciones secundarias a procesos de neovascularización, como la hemorragia vítrea.

Kleiner et al. en 1989 (157) recogen tres pacientes varones sin enfermedad sistémica subyacente en los que se detectaron AAF (AL y AC) que presentaron afectación ocular bilateral debida a fenómenos oclusivos de vasos retinianos de mediano calibre y pérdida de visión permanente de diversa gravedad (agudezas visuales finales desde amaurosis hasta 0.8). En los tres casos se produjo una afectación isquémica que dió lugar a neovascularización retiniana e iridiana, con hemorragias vítreas en dos de los pacientes. Las oclusiones eran múltiples y de localización variada. Como conclusión los autores recomendaban tener en consideración a los AAF como posible causa de enfermedad vasooclusiva retiniana, especialmente en aquellos casos sin una etiología sistémica o local evidente.

Los pacientes de Kleiner et al. tenían por tanto un SAFF. Sin embargo, la mayoría de los casos descritos en un principio presentaban un SAFS a LES, destacando la alta incidencia de oclusiones vasculares retinianas en pacientes con lesiones dermatológicas (141). Otras asociaciones incluyen el síndrome de Sneddon (124), la enfermedad de Degos (158), el síndrome de Sjogren (159), la anemia

perniciosa (160) y el tratamiento con neurolépticos (161). También puede acontecer en la edad pediátrica (162).

La vasculopatía ocular relacionada con el SAF no suele mostrar signos inflamatorios del tipo vasculitis en la exploración con oftalmoscopia y/o angiografía fluoresceínica, aunque no son descartables (163). En un estudio histopatológico postmortem realizado a un paciente con LES y AL que desarrolló retinopatía florida y corea, los vasos sanguíneos retinianos mostraban la presencia de un material hialino amorfo que ocluía la luz, pero no presentaban signos inflamatorios, tal y como sucedía con los vasos coroideos y meningeos que evidenciaba signos vasculíticos (164).

Estos fenómenos oclusivos de la circulación ocular tienen características concordantes con los hallados en el árbol vascular del sistema nervioso central de pacientes con SAF y afectación neurológica. Algunos investigadores han sugerido que la vasculopatía retiniana sería el reflejo de las alteraciones que tienen lugar en los vasos cerebrales debido a la similitud estructural de ambas circulaciones, pero todavía es tema de debate.

Levine et al (123) en un estudio prospectivo de cuatro años de duración hicieron un seguimiento a 48 pacientes con enfermedad neurológica (especialmente cerebrovascular) en los que se detectaron AAF. De ellos, 11 (23 %) presentaron alteraciones visuales, tales como amaurosis fugaz, diplopia transitoria, jaqueca oftálmica, neuropatía óptica isquémica y trombosis arterial y/o venosa retiniana. A raíz de ello sugirieron que el SAF tiene marcadores clínicos distintivos

suficientes de afectación neurooftalmológica, pero sin poder llegar a afirmarlo con rotundidad.

Controversias similares habían surgido al analizar la relación entre la retinopatía clásica del LES y el "neurolupus". Algunos trabajos proponían que la retinopatía del LES (microangiopatía oclusiva caracterizada por los exudados algodonosos, con o sin microhemorragias retinianas) se correlacionaba con fases de actividad de la enfermedad (165, 166) y con complicaciones neurológicas de tipo isquémico (167), mientras otros no hallaban relación significativa con estas últimas (168).

La presencia de AAF circulantes como única causa atribuible de enfermedad vasooclusiva ocular en algunos pacientes hizo pensar a diversos autores que podían ser un factor de riesgo de la misma, aún siendo detectados dentro del marco de otras entidades patológicas como el LES, que de por sí suponen un mayor riesgo de afectación vascular.

Así en dos primeras series de enfermos con SAFP se halló una prevalencia de enfermedad vasooclusiva ocular que variaba entre el 1.5 y el 11 % (105, 169). La variabilidad de la prevalencia ha sido constatada en series posteriores de diversos investigadores, situándose entre el 0 y el 41 % (170, 171).

Esta variabilidad de resultados incluye también a otros trabajos sobre trombosis vasculares oculares en pacientes con AAF, con o sin LES. Gastineau et al en su serie de 219 pacientes con AL y LES presentaron un único caso de trombosis

de vena central de la retina (0.45 %) (172), mientras que en el estudio de Alegre et al. 18 de 295 pacientes con AL (6.1 %) padecieron oclusión trombótica de vasos retinianos (145).

Por otro lado, Asherson et al. identificaron 7 casos de enfermedad oclusiva vascular ocular (dos con afectación coroidea y cinco con afectación retiniana arterial o venosa), entre 84 pacientes consecutivos con niveles elevados de AC, de los cuales uno tenía SAFP y los otros seis SAFS a LES (173). La prevalencia en este grupo fue del 8 %, significativamente superior, según los autores, al 2 % encontrada por estudios anteriores en pacientes con LES (174).

8 . 14 . 3 - Microangiopatía trombótica retiniana

La oclusión de vasos de pequeño calibre resulta en la isquemia focalizada de fibras nerviosas retinianas, manifestándose en la oftalmoscopia como exudados algodonosos acompañados por microhemorragias retinianas en astilla. Como hemos comentado, esta microangiopatía oclusiva es el origen de la retinopatía clásica del LES, en la cual se han implicado fenómenos trombóticos y vasculíticos. En estos pacientes hasta un 38 % tiene un AL positivo (165).

En el SAF el cuadro clínico microvascular trombótico es similar al anterior, tanto para pacientes con LES como para pacientes con SAFP. Ha sido descrito en escasas ocasiones. Puede afectar al territorio capilar, a ramas terminales venosas o arteriales. Tiene predilección por el polo posterior retiniano y por la circulación coriocapilar (con posibilidad de aparecer un desprendimiento exudativo macular).

Su repercusión funcional es variable, según el territorio afecto y el grado de oclusión. En ocasiones solo es detectable por angiografía fluoresceínica, no presentando sintomatología ni anomalías fundoscópicas (171).

8 . 14 . 4 - Neuropatía óptica

El SAF puede tener como manifestación clínica la pérdida de visión secundaria a afectación del nervio óptico, presentándose clínicamente como neuritis óptica inflamatoria, neuropatía óptica isquémica anterior o atrofia óptica progresiva (175).

Como es lógico suponer, si los AAF dan lugar a oclusiones trombóticas en cualquier localización, la circulación de la cabeza del nervio óptico puede verse involucrada, ocasionando una neuropatía óptica isquémica. De este modo, han sido descritos varios casos aislados, asociados a LES la mayoría de las veces. La prevalencia estimada varía entre el 0 % y el 6 % de la serie de Levine et al. (123).

En esta línea, es interesante destacar el trabajo de Watts et al., que estudiaron 12 casos de neuropatía óptica isquémica no arterítica y 7 casos de la forma arterítica (biopsia positiva de la arteria temporal), encontrando una relación significativa entre niveles elevados de AC y la forma arterítica. Aun más, la detección de AC fue un marcador sensible y específico a la hora de distinguir entre ambas formas (176).

Por otro lado, Oppenheimer y Hoffbrand presentaron un caso de neuritis óptica inflamatoria en un paciente en el que se detectaron AAF (AL y AC), sugiriendo que los AAF pudieran ser en determinadas ocasiones marcadores de neuritis óptica de origen vasculítico (177). En este trabajo realizaron una revisión bibliográfica de 15 casos clínicos de neuritis óptica en pacientes con LES en la que únicamente 2 tenían un VDRL falsamente positivo.

9 - TRATAMIENTO

En el tratamiento de las repercusiones clínicas del SAF se han empleado varias modalidades terapéuticas dirigidas bien contra las alteraciones inmunológicas responsables de su aparición, o bien contra los efectos de los AAF sobre el sistema de la coagulación.

Ninguna de ellas es aceptada unánimemente, dado que no existen ensayos clínicos prospectivos que así lo recomienden (debido sobre todo a la baja prevalencia del SAF). En su mayoría aparecen en la literatura como opciones escogidas por los investigadores en base a estudios retrospectivos. La elección de las diversas alternativas dependerá de un análisis individualizado de cada caso, considerando la aparición, curso clínico y carácter de las posibles manifestaciones clínicas del SAF, así como su posible administración profiláctica en pacientes asintomáticos.

9.1 - Corticoides

Los corticoides (prednisona 40-60 mg/día), asociados a aspirina a dosis bajas (75 mg/día), han sido utilizados con éxito en el SAF en el tratamiento de los abortos de repetición en pacientes con AL (178).

Otros investigadores no han podido confirmar estos resultados, e incluso se ha llegado a postular que los corticoides no solo no mejoran la tasa de supervivencia fetal sino que pueden empeorarla (179). Tales diferencias han sido atribuidas a diferencias en la selección de las pacientes y en la duración del tratamiento.

En la actualidad el uso de corticosteroides en pacientes con pérdidas fetales de repetición parece ser su más clara indicación.

Con resultados variables han sido administrados (solos o asociados) a dosis equivalentes de prednisona entre 15 y 100 mg por día en el tratamiento de trombosis venosas profundas y tromboembolismo pulmonar (55), accidentes vasculares cerebrales (119) y trombosis oculares (157).

El efecto de los corticoides sobre los niveles de AC no es predecible, aunque sí reducen la actividad del AL. A pesar de ser prescritos con frecuencia a pacientes sintomáticos no es posible afirmar que sean efectivos en la prevención de las trombosis del SAF (180).

9 . 2 - Inmunosupresores

Entre ellos se han utilizado en casos aislados la azatioprina, la ciclofosfamida y el metrotexato. Han sido prescritos en combinación con prednisona, y anticoagulantes orales. Los niveles de AAF no disminuyen sustancialmente con las dosis convencionales de estos medicamentos, e incluso se han descrito trombosis de repetición en pacientes con AAF que estaban siguiendo regímenes inmunosupresores (181).

9 . 3 - Plasmaféresis

La plasmaféresis se ha empleado para reducir los niveles circulantes de anticuerpos en enfermedades autoinmunes, y entre ellas el SAF. Frampton et al. demostraron que la plasmaféresis reducía la actividad del AL y los títulos de AC por periodos prolongados, aunque su efectividad en reducir el riesgo de complicaciones queda por dilucidar (182).

9 . 4 - Infusión de gammaglobulina intravenosa

El mecanismo por el cual la infusión intravenosa de inmunoglobulinas puede ser útil como tratamiento del SAF permanece desconocido. Se ha postulado que las inmunoglobulinas se unen a los receptores de los AAF en las células diana, impidiendo la interacción de los mismos (183). Cabe destacar que puede normalizar la actividad del AL y aumentar el recuento de plaquetas en pacientes trombocitopénicos (184). La dosis y frecuencia de administración (diaria o mensual) ha variado en los diferentes estudios realizados. Además se han administrado conjuntamente antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, por lo que no se conoce taxativamente en que modo es válida esta modalidad de tratamiento.

9 . 5 - Antiagregantes plaquetarios

Los AAF alteran la funcionalidad de las plaquetas y el endotelio vascular, incrementando la posibilidad de trombosis. La aspirina inhibe la agregación plaquetaria, motivo por el cual se ha administrado a pacientes con pérdidas fetales o accidentes cerebrovasculares.

En la mayoría de las ocasiones ha sido asociada a prednisona o a inyecciones subcutáneas de heparina en el tratamiento preventivo de los abortos. Los resultados clínicos en humanos son variables, coexistiendo los éxitos con los fracasos (179), a pesar de estar demostrada su eficacia en estudios experimentales (185).

Con respecto a los pacientes con accidentes vasculares cerebrales ha sido prescrita sola o en conjunción a otras medicaciones. Las dosis han variado entre 80 y 1500 mg. diarios. Algunos trabajos sugieren que es efectiva a la hora de reducir el número y la intensidad de los mismos. Pero en otros estudios hasta un 40 % de los pacientes en tratamiento con aspirina sufren nuevos eventos durante un periodo medio de seguimiento de 15 meses (186).

Por tanto queda por dilucidar en qué medida la aspirina por sí sola reduce el riesgo de padecer fenómenos isquémicos cerebrales recurrentes (59), máxime cuando es conocido que los AAF tienen varios mecanismos de actuación sobre la coagulación sanguínea que se expresan de forma diferente en diversos grupos de pacientes.

Investigaciones recientes en modelos experimentales de SAF han puesto de relieve el papel que juega la aspirina como fármaco que a bajas dosis induce un aumento en la producción de interleukina 3. La importancia de este descubrimiento radica en que en el SAF existe una disminución de la producción de interleukina 3 por parte de los monocitos, de manera que al normalizar los niveles de esta citoquina se consigue anular todas las manifestaciones clínicas del SAF en animales de experimentación (187).

9 . 6 - Fármacos anticoagulantes

La heparina subcutánea (sola o asociada a otros tratamientos) ha sido empleada fundamentalmente en pacientes con abortos de repetición (183, 188), dado que en ellas se observa una vasculopatía placentaria trombótica, sin que sea posible afirmar si tiene o no una influencia positiva por sí sola.

Su mayor beneficio ha sido obtenido en individuos con AAF sometidos a procedimientos quirúrgicos vasculares o no, con idea de contrarrestar el efecto negativo de la inmovilización de los pacientes (189).

La warfarina es el fármaco prototipo de los anticoagulantes orales empleados en el tratamiento de las trombosis y su recurrencia en el SAF. Las dosis utilizadas deben situar el tiempo de protrombina tres veces superior al control, puesto que dosis menores no parecen influir beneficiosamente en el curso de la enfermedad (60).

De esta manera la warfarina reduce el riesgo de padecer una trombosis arterial o venosa en la mayoría de los pacientes así como las posibles recurrencias, según postulan recientes estudios (60, 190).

La interrupción del tratamiento se asocia con fenómeno de rebote y un alto riesgo de sufrir un accidente trombótico (190). No obstante los beneficios esperados del tratamiento a largo plazo con anticoagulantes orales deben ser sopesados dada la posibilidad de que aparezcan fenómenos hemorrágicos. Sin embargo, la incidencia de éstos es pequeña, lo que condiciona que los beneficios sean mayores que los riesgos derivados de la terapia (60).

II - PROPÓSITO

De lo expuesto en la introducción cabe considerar al SAF como una entidad de reciente reconocimiento y baja prevalencia, pero cuyo diagnóstico tiene gran importancia por los siguientes motivos:

1 - Origina distintos cuadros clínicos, algunos de los cuales de gravedad suficiente como para ocasionar la muerte de los sujetos.

2 - Las oclusiones trombóticas de distintos territorios del árbol vascular pueden acarrear graves secuelas.

3 - El carácter recurrente de las manifestaciones clínicas en algunos sujetos, convierte al SAF en un proceso crónico con exacerbaciones a lo largo de la vida.

4 - El diagnóstico de SAF implica un largo proceder terapéutico no exento de complicaciones que, aunque no del todo consensuado, empieza a ser definido.

5 - Su carácter de entidad multisistémica obliga a una estrecha colaboración entre diversos especialistas en el manejo del paciente.

6 - En el campo de las enfermedades sistémicas autoinmunes correlaciona por primera vez una serie de manifestaciones clínicas con una sola familia de anticuerpos.

7 - El aluvión de trabajos clínicos y experimentales que ha originado ha contribuido al avance de los conocimientos en el terreno de la inmunología.

Son escasos los estudios relativos a la afectación oftalmológica en el SAF. En la mayoría de ellos la casuística recogida es escasa, siendo habitual la descripción de casos clínicos aislados.

Además, la mayoría de estos trabajos fueron realizados por investigadores de otras especialidades, tales como Reumatología, Medicina Interna, Dermatología, Hematología o Neurología.

Ante esta situación consideramos de interés realizar el presente estudio clínico. Los objetivos marcados han sido:

1 - Determinar la prevalencia en nuestro medio de las manifestaciones oftalmológicas en el SAF.

2 - Conocer el espectro clínico de las mismas.

3 - Averiguar si la afectación ocular constituye en si misma un proceso clínico relevante en el marco del SAF o bien presenta carácter de epifenómeno.

4 - Analizar la relación existente entre la afectación ocular y otras características clínicas o biológicas propias del SAF.

III - MATERIAL Y MÉTODOS

1 - CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes sujetos a estudio presentaban, simultáneamente o no, al menos un criterio clínico y un criterio biológico de los establecidos por Harris et al. para el diagnóstico de SAF (1):

a - Criterios clínicos:

- Trombosis venosa
- Trombosis arterial
- Abortos
- Trombocitopenia

b - Criterios biológicos:

- Detección serológica de niveles moderados o elevados de AC isotipos IgG y/o IgM.
- Detección serológica del AL.
- Presencia de VDRL falsamente positivo.

2 - ORIGEN Y DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Hemos revisado las historias general y oftalmológica de 110 pacientes con diagnóstico de SAF (85 mujeres y 25 varones).

El periodo medio de seguimiento medio fue de 7 años (ds 4.5 años, con un mínimo de 1 año y un máximo de 20 años).

Los sujetos fueron diagnosticados de SAF por la Unidad de Colagenosis del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Dichos pacientes llegaron al Servicio de Oftalmología del mismo centro para estudio rutinario o bien fueron atendidos ante la presencia de clínica oftalmológica que así lo requiriera.

3 - ESTUDIO CLÍNICO Y DE LABORATORIO GENERALES

La Unidad de Colagenosis del Servicio de Medicina Interna realizó una historia clínica general, con atención especial a:

- accidentes trombóticos vasculares en cualquier localización (arteriales o venosos).
- procesos sistémicos (LES, vasculitis, etc.).
- factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, tabaquismo, hiperlipidemias, uso de anovulatorios, diabetes).
- abortos.
- lesiones dermatológicas propias del SAF (lívedo reticularis, úlceras en extremidades, eritema nodoso, etc.).
- manifestaciones neurológicas (síndrome cerebral orgánico, migraña, corea, epilepsia, etc.).
- uso de fármacos con capacidad de originar la producción de AAF.

En todos los pacientes se realizaron estudios complementarios de laboratorio entre los que se incluyeron:

- hemograma completo, con atención especial al recuento de plaquetas, alteración de la serie blanca y presencia de anemia (caracterizando el tipo en caso de hallarla).

- estudio de coagulación sanguínea , con determinación del tiempo de protrombina y del TTPA (excluyendo a pacientes que en un principio recibieran tratamiento con heparina), así como de los valores de otros factores de la coagulación pertinentes.

- determinación de marcadores serológicos de procesos infecciosos relacionados (infección por VIH, serología de lúes, etc.).

- estudio inmunológico con determinación de complemento sérico, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide.

4 - MÉTODOS DE DETECCIÓN DE AAF

Para considerar la presencia de AAF los pacientes debían tener positiva alguna de las siguientes pruebas serológicas:

- a- VDRL falsamente positivo.

b -AL: Mediante la realización del test de Exner y el test de Russell, de acuerdo a las recomendaciones derivadas de la literatura (37, 38).

c - AC: El método empleado en la detección y cuantificación de los diversos isotipos fue el ELISA, con la técnica comúnmente aceptada. Los valores empleados en la cuantificación fueron las unidades GPL y MPL, para los isotipos IgG e IgM, respectivamente. Se define una unidad GPL como la actividad de captación de cardiolipina de una muestra de 1 microgramo/ mililitro de una preparación de anticuerpos anticardiolipina IgG de suero estándar (191). Las unidades MPL se definen de forma similar. Se consideraron positivos valores que excedían de 15 GPL y/o 10 MPL.

5 - ESTUDIO OFTALMOLÓGICO

Se practicó un examen oftalmológico rutinario periódico que comprendía:

- historia clínica oftalmológica.
- agudeza visual.
- exploración de la motilidad ocular.
- biomicroscopía de polo anterior.
- test de Schirmer, tiempo de ruptura de la película lagrimal y tinción con rosa de Bengala.
- medida de la presión intraocular con tonometría de aplanación.

- exploración de fondo de ojo con oftalmoscopia directa, indirecta y/o con lente de Goldman.

- campimetría computerizada y/o angiofluoresceingrafía en aquellos casos en los que la historia clínica o el resultado de las exploraciones anteriores lo recomendaran.

En relación con el estudio oftalmológico los pacientes fueron clasificados en dos grupos: grupo sin afectación oftalmológica y grupo con cuadros oftalmológicos relevantes, tales como :

a - amaurosis fugaz

b - alteraciones de la motilidad ocular

c - xeroftalmia

d - procesos inflamatorios del segmento anterior

e -tortuosidad vascular retiniana marcada

f - retinopatía vasooclusiva, dentro de la cual se incluyen:

- trombosis venosa retiniana

- trombosis arterial retiniana

- microangiopatía trombótica retiniana

g- complicaciones de la retinopatía vasooclusiva:

- retinopatía proliferativa y hemorragia vítrea secundaria

- glaucoma neovascular

h - vasculitis retiniana

i - neuritis óptica inflamatoria

j - neuropatía óptica isquémica

6 - TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

6 . 1 - Estadística descriptiva

a - variables continuas: utilizamos la media aritmética como medida de tendencia central y la desviación estándar como índice de dispersión.

b - variables dicotómicas: analizadas en base a la estimación de porcentajes.

6 . 2 - Estadística inferencial

a - En el estudio de variables dicotómicas hemos empleado la comparación de porcentajes mediante la prueba de la Chi cuadrado, utilizando la corrección de Yates o bien la prueba exacta de Fisher para pequeñas muestras en caso de que alguno de los valores comparados fuera inferior a 5.

b - Para el análisis de variables continuas recurrimos a la comparación de medias mediante la prueba "t" de Student para datos apareados o no apareados.

En todos los casos aceptamos como límite de significación estadística un valor de $p < 0.05$.

Como factor de riesgo o protección hemos determinado la odds ratio, considerándose de riesgo para valores mayores de 1.

IV - RESULTADOS

1 - CARACTERÍSTICAS GENERALES

Estudiamos 110 pacientes con criterios diagnósticos de SAF, 85 son mujeres (77.3 %) y 25 varones (22.7 %) (gráfico 1).

El seguimiento de los sujetos comprendió un periodo medio de 7 años (ds 4.5 años; rango entre 1 y 20 años).

La edad media de los pacientes en la primera consulta fue de 33.8 años (ds 15.8; rango entre 9 y 74 años). La de las mujeres fue de 32.6 años (ds 15.2) y la de los varones 38 años (ds 17.4) ($p > 0.05$).

De los 110 sujetos, 27 (24.5 %) presentaron un SAFP (20 mujeres; 7 hombres) y 83 (75.5 %) un SAFS (65 mujeres; 18 varones) (gráfico 2)

En los casos de SAFS las entidades clínicas subyacentes fueron:

- LES en 79 pacientes (71.8 % del total).
- Enfermedad de Behcet en 1 (0.9 %).
- Lupus discoide en 1 (0.9 %).
- Artritis reumatoide en 2 (1.9 %).

La edad media de los sujetos con SAFP en la primera consulta fue de 40.8 años (ds 15; rango entre 22-74 años), mientras que en los pacientes con SAFS fue de 31.7 años (ds 15.6; rango entre 9-71 años). La diferencia entre ambas fue estadísticamente significativa ($p = 0.012$) (gráfico 2).

2 - ORIGEN CLÍNICO

La procedencia de los sujetos fue la siguiente (gráfico 3):

- 72 provenían de las consultas de Medicina Interna (65.5 %).
- 10 de Neurología (9 %).
- 9 de Ginecología (8.1 %).
- 8 de Hematología (7.2 %).
- 3 de Neumología (2.8 %).
- 2 de Dermatología (1.9 %).
- 6 de *Oftalmología* (5.5 %).

3 - CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL GRUPO CON MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Del total de 110 casos de SAF estudiados, 38 (34.5 %) desarrollaron afectación oftalmológica (gráfico 4).

De ellos 31 son mujeres (81.6 %) y 7 varones (18.4 %) (gráfico 5). La diferencia de porcentaje no difiere estadísticamente de la encontrada en el total de la muestra.

La edad media fue de 35.4 años (ds 16.3; rango entre 14-74 años), similar a la observada en los sujetos sin manifestaciones oftalmológicas (33 años; ds 15.6; rango entre 9-71 años).

La edad media de las mujeres con afectación oftalmológica era de 29 años (ds 15.7) mientras que la de los varones con manifestaciones oftalmológicas fue de 36.5 (ds 13) ($p > 0.05$).

De los 38 casos con afectación oftalmológica, 11 tenían SAFP (28.9 %) y 27 SAFS (71.1 %) (gráfico 6). La diferencia de porcentaje no es estadísticamente significativa respecto a la hallada en la muestra.

La edad media de los pacientes con SAFP y manifestaciones oftalmológicas fue de 39.6 años (ds 14) y la de los pacientes con SAFS y manifestaciones oftalmológicas de 32.5 (ds 13.6) ($p > 0.05$).

El origen clínico de los individuos que desarrollaron manifestaciones oftalmológicas correspondió a (gráfico 7):

- 22 de Medicina Interna (57.9 %).
- 6 de Neurología (15.8 %).
- 2 de Hematología (5.3 %).
- 1 de Neumología (2.6 %).
- 1 de Dermatología (2.6 %)

La edad media de los pacientes con clínica de debut oftalmológica fue la mas baja de las de todos los grupos de comienzo, 25.5 años (ds 8.4), alcanzando significación estadística ($p = 0.015$).

Hubo afectación oftalmológica en el 30.6 % de los pacientes de Medicina Interna, en el 60 % de los de Neurología, en el 25 % de los de Hematología , en el 33 % de los de Neumología y en el 50 % de los de Dermatología (gráfico 8).

El porcentaje de pacientes con manifestaciones oftalmológicas y con clínica de comienzo neurológica fue el mayor de todos alcanzando significación estadística ($p = 0.003$).

4 - ESPECTRO CLÍNICO DE LAS MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

En la tabla 1 se describen los diferentes cuadros clínicos oftalmológicos que presentaron los sujetos, su frecuencia, el porcentaje respecto al total del grupo oftalmológico, el porcentaje respecto al total de la muestra, así como el número de casos de SAFF y SAFS subyacentes en los mismos.

En la tabla 2 se agrupan las diversas manifestaciones clínicas oftalmológicas, exponiendo la frecuencia, los porcentajes respecto del total del grupo oftalmológico y respecto del total de la muestra, y la frecuencia del subtipo de SAF subyacente.

En 3 pacientes (2.7 % de la muestra) la afectación ocular condicionó la amaurosis de uno de los ojos:

- por neuropatía óptica isquémica anterior.

- por retinopatía vasooclusiva generalizada.
- por accidente vascular retiniano no filiado que dio lugar a retinopatía proliferativa, hemorragia vítrea y glaucoma neovascular.

5 - MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS GENERALES: RELACIÓN CON MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

En los gráficos 9 y 10 se muestran la frecuencia y porcentaje de diversas manifestaciones clínicas y de laboratorio del SAF en nuestra serie, así como el resultado del análisis estadístico entre las mismas y el grupo de manifestaciones oftalmológicas (chi cuadrado).

En el gráfico 11 se describen la frecuencia, porcentaje de positividad de los diversos métodos de detección de AAF en la muestra y su relación estadística con el grupo oftalmológico (chi cuadrado).

Al estudiar la posible asociación de la afectación ocular con las anteriores categorías se aprecia una asociación estadísticamente significativa entre aquella y la presencia de afectación neurológica ($p = 0.003$; odds ratio 3.33); trombosis arterial ($p < 0.001$; odds ratio 8.73), y trombosis venosa ($p = 0.047$; odds ratio 1.68)

6 - ANÁLISIS DE SUBGRUPOS OFTALMOLÓGICOS

Dentro del grupo de 38 sujetos con afectación oftalmológica se consideraron varios subgrupos según el cuadro clínico que presentaran, con el propósito de estudiar su relación con otras manifestaciones del SAF:

6.1 - Amaurosis fugaz (gráfico 12)

Se compone de 10 pacientes (9.1 % del total de la muestra), 7 mujeres (70 %) y 3 varones (30 %) ($p > 0.05$).

La edad media de estos pacientes fue de 37.1 años (ds 14.4) ($p > 0.05$).

Presentaban un SAFP 6 casos (60 %) y 4 un SAFS (40 %), diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.001$).

El 90 % de los pacientes con amaurosis fugaz procedían del servicio de Neurología ($p = 0.025$).

Se observa correlación significativa entre la presencia de amaurosis fugaz y la de afectación neurológica ($p < 0.001$; odds ratio 9.43), la de trombosis arterial ($p = 0.002$; odds ratio 4.78) y la de trombosis venosa ($p = 0.02$; odds ratio 1.74) extraoculares.

6.2 - Retinopatía vasooclusiva (gráficos 13 y 14)

Este subgrupo esta formado por 11 pacientes (10 % del total de la muestra), con diversas variantes de enfermedad vasooclusiva retiniana (gráfico 13), 10 mujeres (90.9 %) y 1 varón (9.1 %).

Presentaron un SAFP 2 casos y un SAFS 9 casos ($p > 0.05$). La edad media fue de 27.5 años (ds 8.5), significativamente mas baja que la edad media del resto de la muestra ($p = 0.03$).

Comparando la relación entre esta manifestación con las categorías antes reseñadas podemos observar que existe una asociación estadísticamente significativa con la presencia de trombosis arterial extraocular ($p = 0.04$, odds ratio 3.47)).

6.3 - Microangiopatía retiniana (gráfico 15)

Desarrollaron microangiopatía retiniana 7 sujetos (6.36 % del total de la muestra), 6 mujeres (85.7 %) y 1 varón (14.3 %) ($p > 0.05$).

La edad media fue de 24.5 años (ds 4.5), significativamente menor que la del resto de la serie ($p = 0.001$).

Todos estos pacientes tenían un SAFS a LES, a pesar de lo cual no alcanza significación estadística ($p > 0.05$).

La microangiopatía retiniana se asocia con la presencia de trombosis arteriales de diversa localización ($p = 0.025$; odds ratio 4.68).

6.4 - Tortuosidad vascular retiniana

La marcada tortuosidad del trayecto de los vasos retinianos fue un hallazgo funduscópico en 9 pacientes (8.1 % del total), 7 mujeres y 2 varones, cuya edad media fue de 46.8 años (ds 18.9) ($p = 0.019$).

8 sujetos padecían SAFS y 1 SAFP ($p > 0.05$). Encontramos asociación significativa con la hipertensión arterial ($p = 0.01$)

6.5 - Xeroftalmia (gráfico 16)

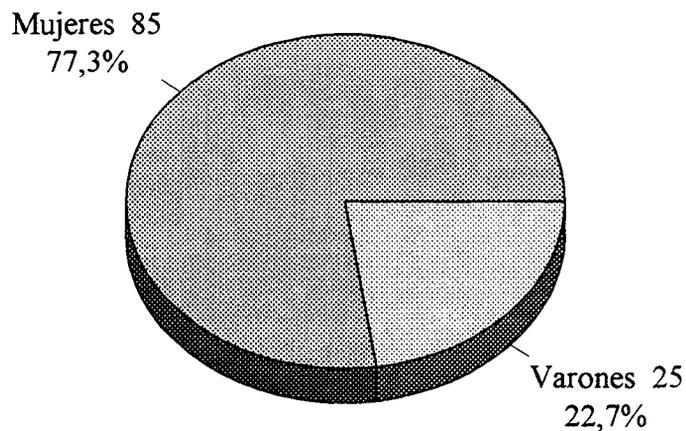
Se observaba en 9 sujetos (8.1 % del total de la serie), 8 mujeres (88.9 %) y 1 varón (11.1 %) ($p > 0.05$), con una edad media de 37 años (ds 14.3) ($p > 0.05$). Presentaban SAFS 6 casos (66.7 %) y 3 casos tenían SAFP (33.3 %) ($p > 0.05$).

No se produjo asociación estadísticamente significativa con ninguna de las categorías clínicas o de laboratorio consideradas en el trabajo.

6 . 6 - Fenómenos vasculares oclusivos oculares (gráfico 17)

En este subgrupo se incluyen los pacientes con amaurosis fugaz, retinopatía vasooclusiva y neuropatía óptica isquémica, en total 21 pacientes (19.1 % del total de la muestra), 17 mujeres (81 %) y 4 varones (19 %) ($p > 0.05$). Tenían SAFS 13 sujetos (61.9 %) y 8 SAFP (38.1 %) ($p > 0.05$). La edad media fue de 32 años (ds 12.4) ($p > 0.05$).

Considerando la relación con el resto de categorías recogidas en el total de la muestra cabe señalar que hay asociación significativa entre la afectación vascular ocular y la presencia de afectación neurológica ($p = 0.001$; odds ratio 8.02), trombosis arteriales extraoculares ($p < 0.001$; odds ratio 11.53), y trombosis venosas extraoculares ($p = 0.01$; odds ratio 1.57).



Edad media de la muestra: 33.8 años (ds 15.8; rango 9 - 74)

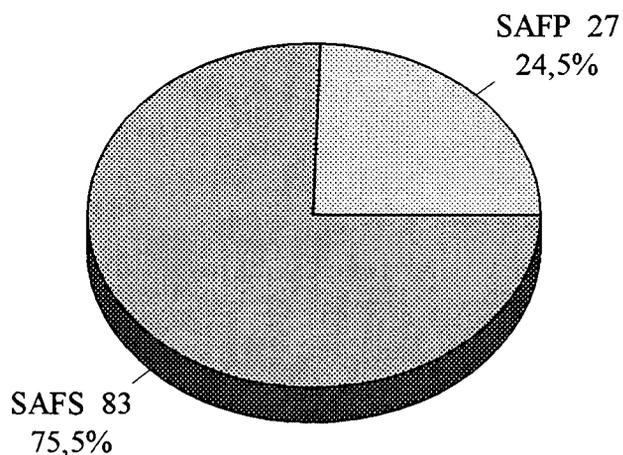
- Edad media de mujeres: 32.6 años (ds 15.2)

- Edad media de varones: 38 años (ds 17.4)

$p = 0.139$

Periodo medio de seguimiento: 7 años (ds 4.5; rango 1 - 20)

Grafico 1: Sexo y edad media de los sujetos de la muestra (n = 110)



SAFS n = 83	SAFS a LES	n = 79 (71.8 %)
	SAFS a AR	n = 2 (1.9 %)
	SAFS a LD	n = 1 (0.9 %)
	SAFS a Behcet	n = 1 (0.9 %)

Edad media de SAFP: 40.8 años (ds 15)	p = 0.012
Edad media de SAFS: 31.7 años (ds 15.6)	

Gráfico 2: Distribución de la muestra según el carácter primario o secundario del SAF (n = 110). Edades medias de ambos subgrupos

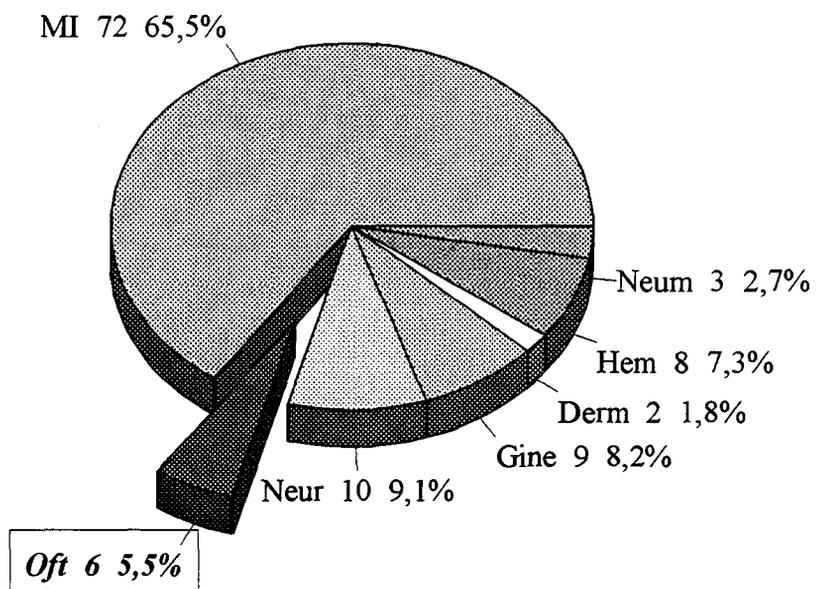
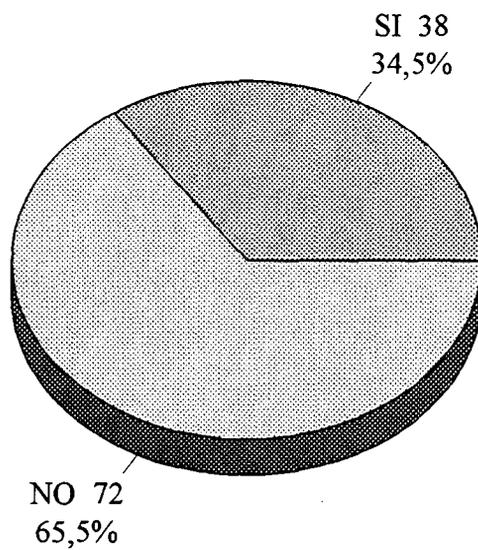


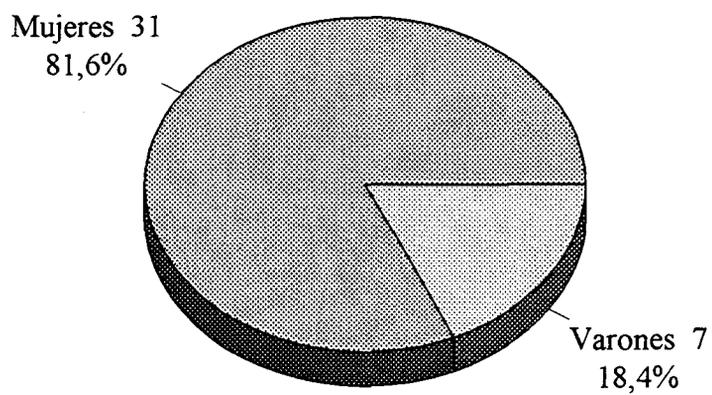
Gráfico 3: Clínica de debut del SAF



Edad media de grupo con manifestaciones oftalmológicas: 35.4 años

(ds 16.3; rango 14 - 74) $p > 0.05$

Gráfico 4: Grupo de sujetos con manifestaciones oftalmológicas (n = 110)

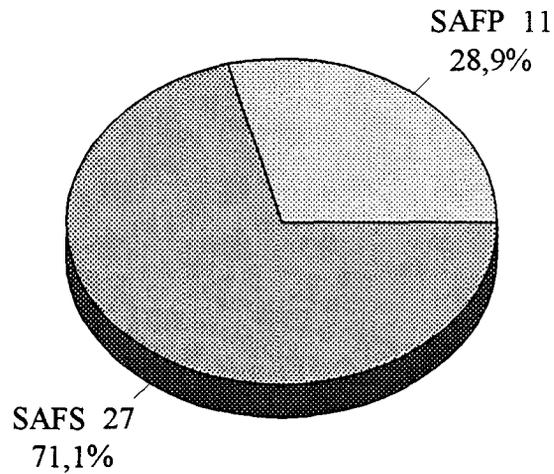


Edad media de mujeres: 29 (ds 15.7)

Edad medias de varones: 36.5 (ds 13)

$p > 0.05$

Gráfico 5: Sexo y edades medias del grupo con manifestaciones oftalmológicas (n = 38)



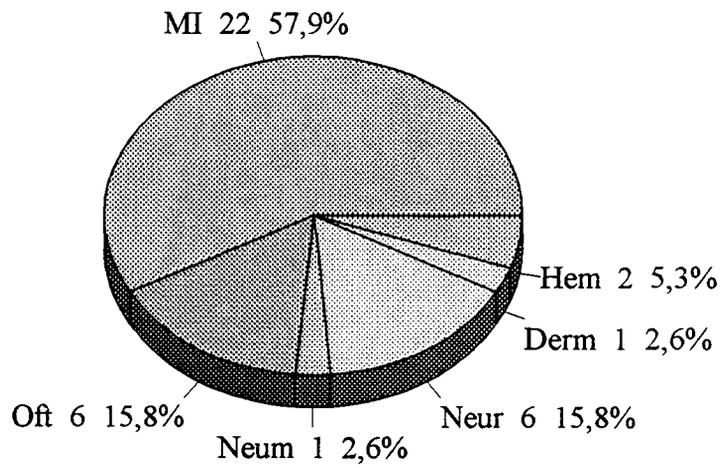
$p > 0.05$

Edad media de SAFP: 39.6 (ds 14)

Edad media de SAFS: 32.5 (ds 13.6)

$p > 0.05$

Gráfico 6: Frecuencia y porcentajes de SAFP y SAFS del grupo de sujetos con manifestaciones oftalmológicas (n = 38). Edades medias.



Edad media de los sujetos de debut oftalmológico:

25.5 años (ds 8.4) $p = 0.015$

Gráfico 7: Clínica de debut del SAF en los pacientes con manifestaciones

oftalmológicas (n = 38)

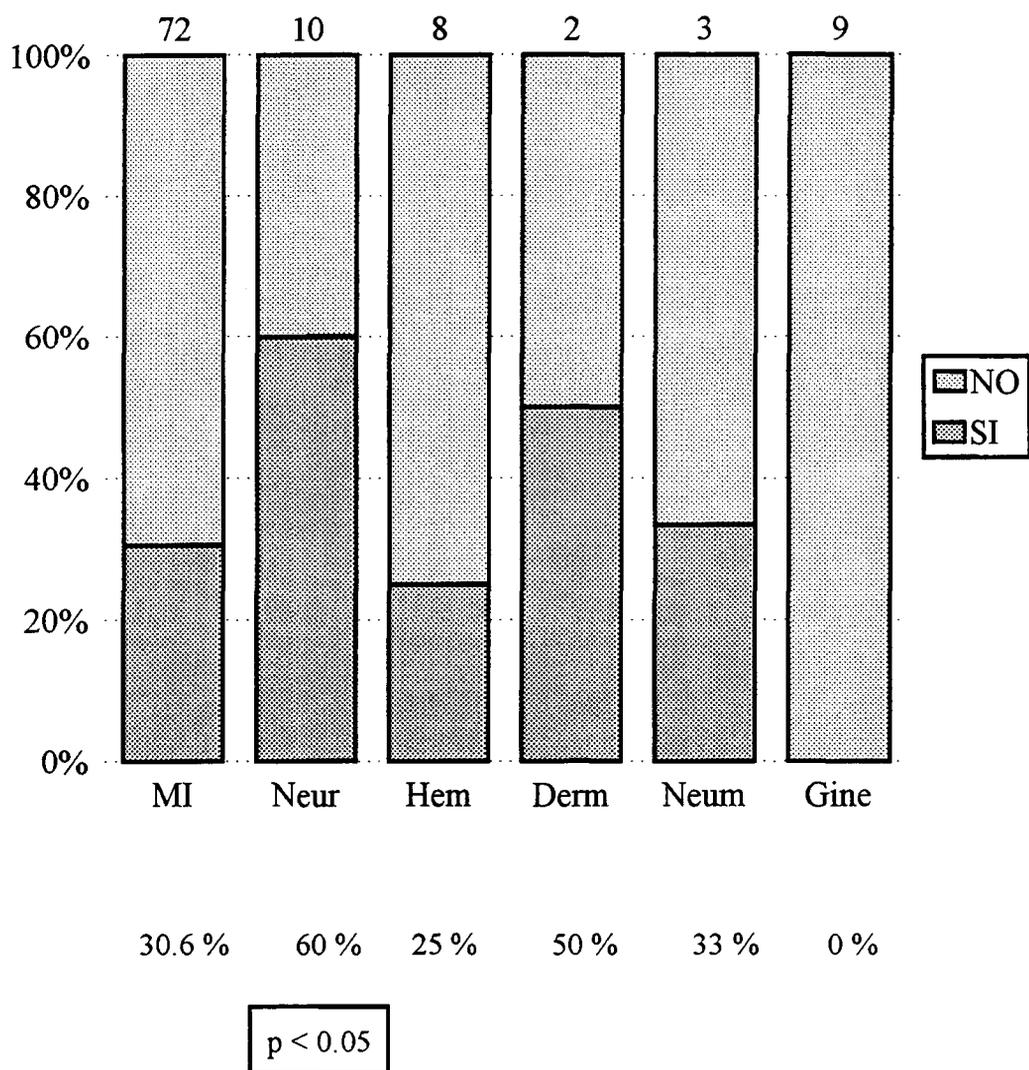


Gráfico 8: Porcentaje de pacientes con manifestaciones oftalmológicas

segun la clínica de debut del SAF

Cuadro oftalmológico	n	% grupo	% muestra	SAFP / SAFS
AF	7	18,4	6,3	4 / 3
AF + DP	1	2,6	0,9	SAFP
AF + T	1	2,6	0,9	SAFS
AF + X	1	2,6	0,9	SAFP
DP	1	2,6	0,9	SAFS
HV + GN	1	2,6	0,9	SAFP
MCA	4	10,5	3,6	4 SAFS
MCA + DP	1	2,6	0,9	SAFS
MCA + T	1	2,6	0,9	SAFS
RV + VAS	1	2,6	0,9	SAFS
TRV + VAS	1	2,6	0,9	SAFP
TRV	1	2,6	0,9	SAFS
T	7	18,4	6,3	1 / 6
X	8	21	7,2	2 / 6
NOI	1	2,6	0,9	SAFS
NOIA	1	2,6	0,9	SAFS

Abreviaturas: AF amaurosis fugaz; DP diplopia; T tortuosidad vascular retiniana;

MCA microangiopatía retiniana; TRV trombosis venosa; RV retinopatía vasooclusiva generalizada

VAS vasculitis; NOI neuritis óptica inflamatoria; NOIA neuritis óptica isquémica anterior

X xeroftalmia

Tabla 1: Cuadros oftalmológicos en el SAF. Frecuencia, porcentaje respecto al grupo oftalmológico (n = 38), porcentaje respecto a la muestra total (n = 110) y subtipo de SAF subyacente

Cuadro clínico	n	% grupo	% muestra	SAFP / SAFS
AF	10	26,3	9	6 / 4
DP	3	7,9	2,7	1 / 2
MCA	7	18,4	6,3	0 / 7
HV	1	2,6	0,9	1 / 0
GN	2	5,2	1,8	1 / 1
TRV	3	8	2,7	1 / 2
TRA	1	2,6	0,9	0 / 1
VAS	2	5,2	1,8	1 / 1
T	9	23,6	8,1	1 / 8
X	9	23,6	8,1	3 / 6
NOI	1	2,6	0,9	0 / 1
NOIA	1	2,6	0,9	0 / 1

Abreviaturas: AF amaurosis fugaz; DP diplopia; MCA microangiopatía retiniana;

HV hemorragia vitrea; GN glaucoma neovascular;

TRV trombosis venosa; TRA trombosis arterial; VAS vasculitis;

T tortuosidad vascular retiniana; X xerofalmia; NOI neuritis óptica inflamatoria;

NOIA neuropatía óptica isquémica anterior

Tabla 2: Entidades clínicas oftalmológicas en el SAF. Frecuencia, porcentaje respecto al grupo oftalmológico (n = 38), porcentaje respecto al total de la muestra (n = 110) y subtipo de SAF subyacente.

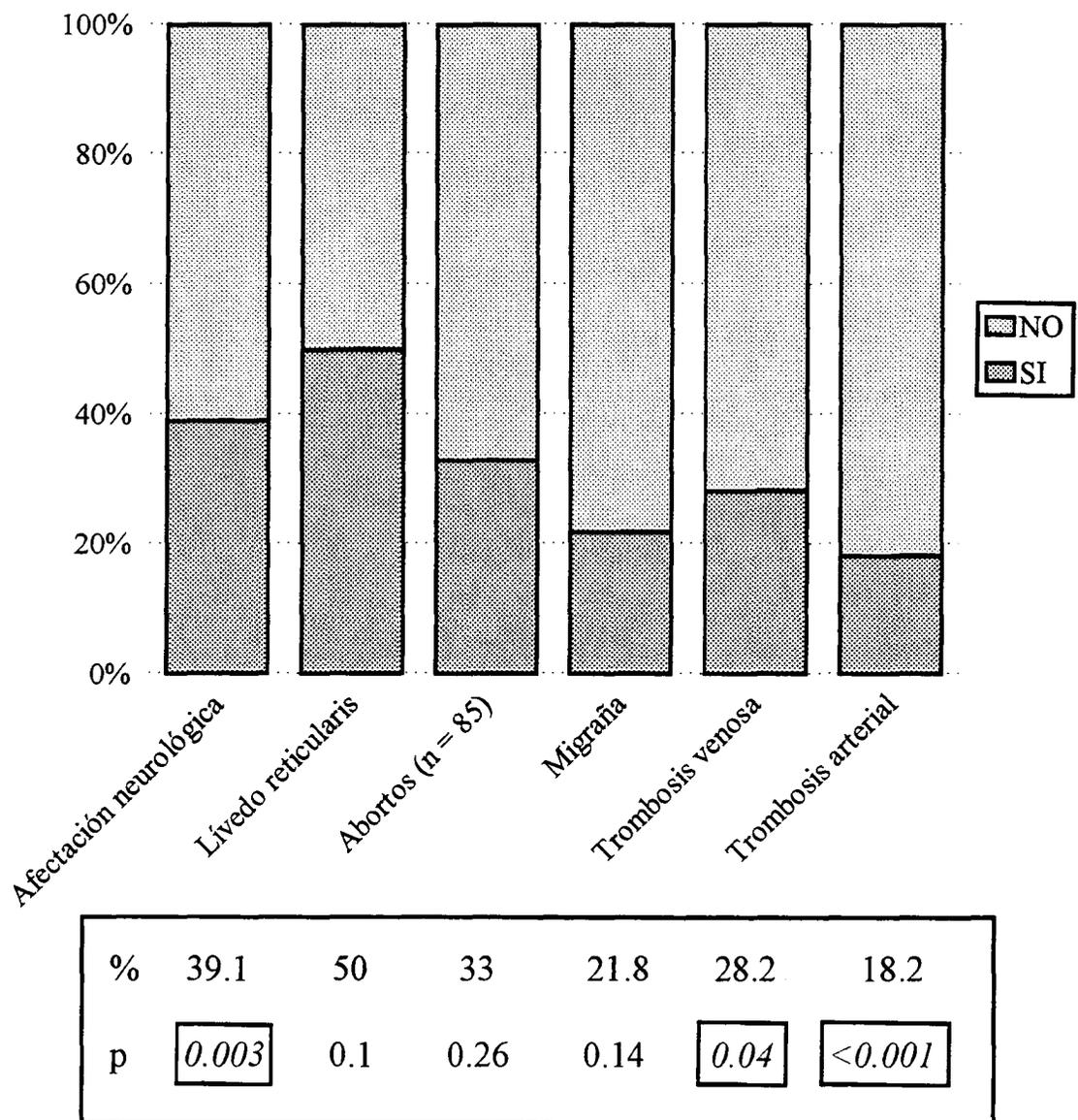
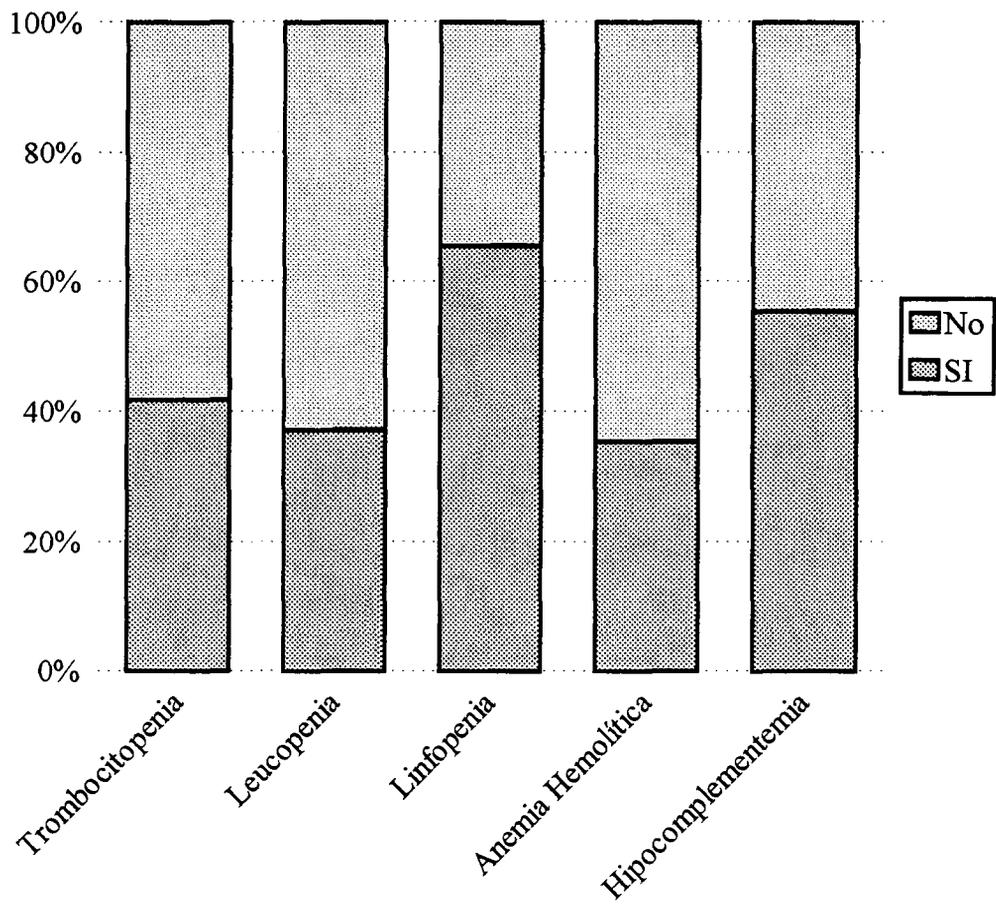
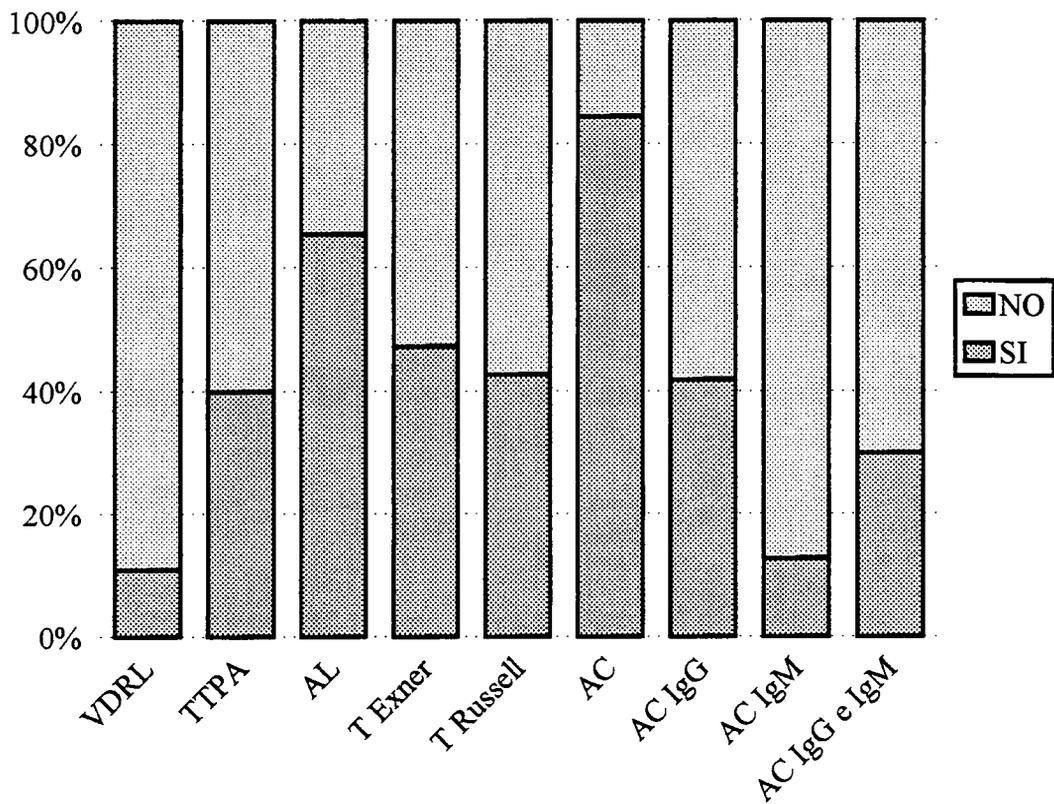


Gráfico 9: Frecuencia y porcentaje de aparición de diversas manifestaciones clínicas generales en la muestra (n = 110). Asociación estadística con el grupo de manifestaciones oftalmológicas



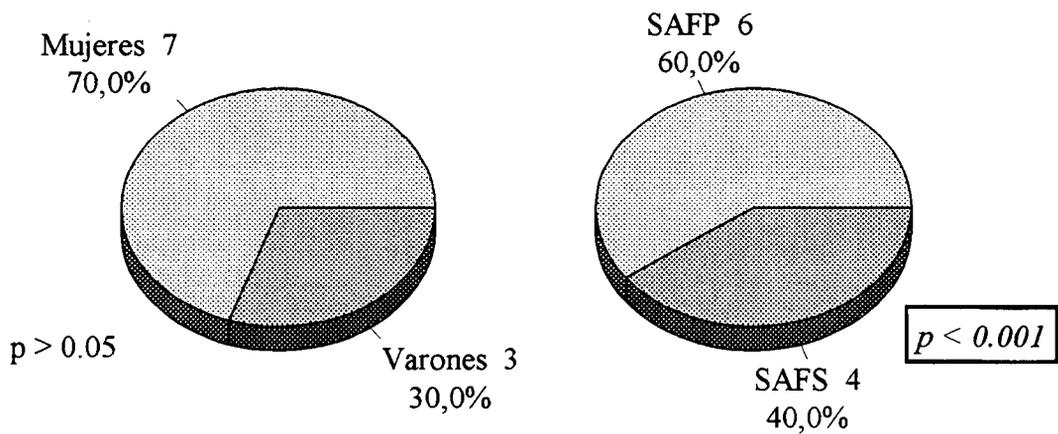
%	41.8	37.3	65.5	35.5	55.5
p	0.24	0.63	0.63	0.51	0.21

Gráfico 10: Frecuencia y porcentaje de aparición de diversos parámetros de laboratorio en la muestra (n = 110). Asociación estadística con el grupo de manifestaciones oftalmológicas



%	11	40	65	47	43	84	42	13	30
p	0.5	0.7	0.7	0.4	0.6	0.8	0.6	0.5	0.4

Gráfico 11: Frecuencia y porcentaje de aparición de diversos métodos de detección de AAF (n = 110). Asociación estadística con el grupo de manifestaciones oftalmológicas



Edad media 37.2 años (ds 14.4) $p > 0.05$

Asociación estadísticamente significativa con :

Afectacion neurológica $p < 0.001$

Trombosis arteriales $p = 0.002$

Trombosis venodas $p = 0.02$

Gráfico 12: Sexo , subtipo de SAF subyacente y edad media de los sujetos con Amaurosis Fugaz (n = 10). Asociacion estadísticamente significativa con varias categorías clínicas del SAF (chi cuadrado)

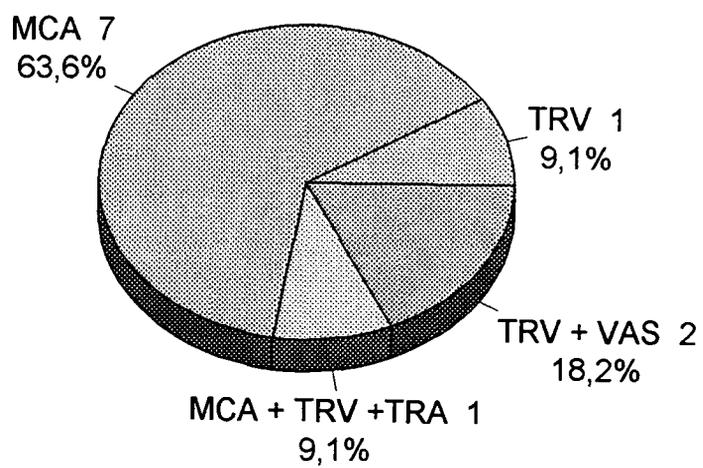
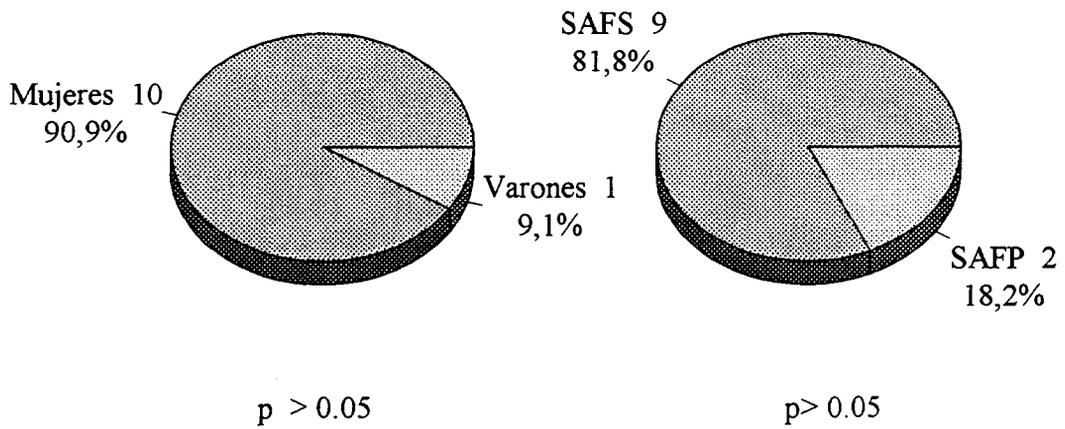


Gráfico 13: Variantes de retinopatía vasocclusiva halladas en la muestra

(n = 11)

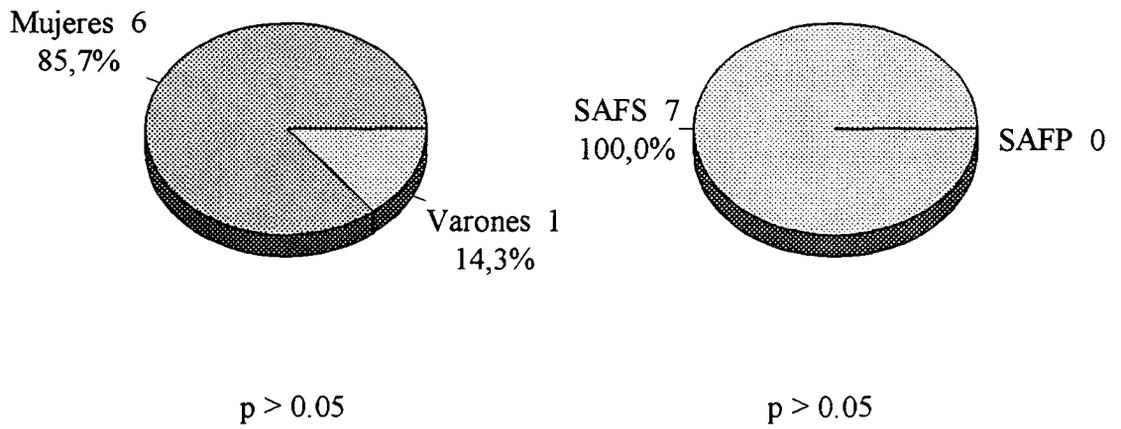


Edad media 27.5 (ds 8.5) $p = 0.03$

Asociacion estadisticamente significativa con:

Trombosis arteriales $p = 0.04$

Gráfico 14: Sexo, subtipo de SAF subyacente y edad media de los sujetos con Retinopatía Vasocclusiva (n = 11)

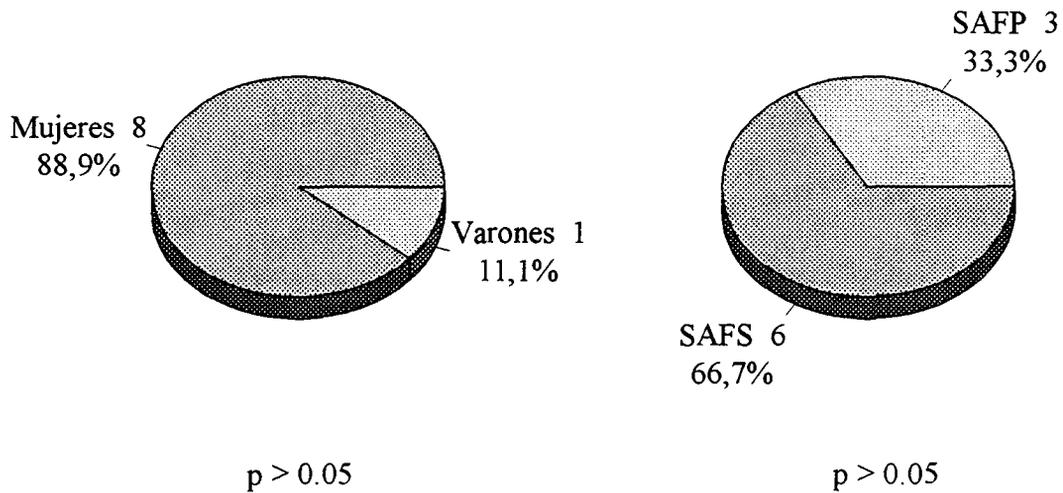


* Edad media: 24.5 (ds4.5) $p = 0.001$

Asociacion estadisticamente significativa con:

Trombosis arteriales $p = 0.025$

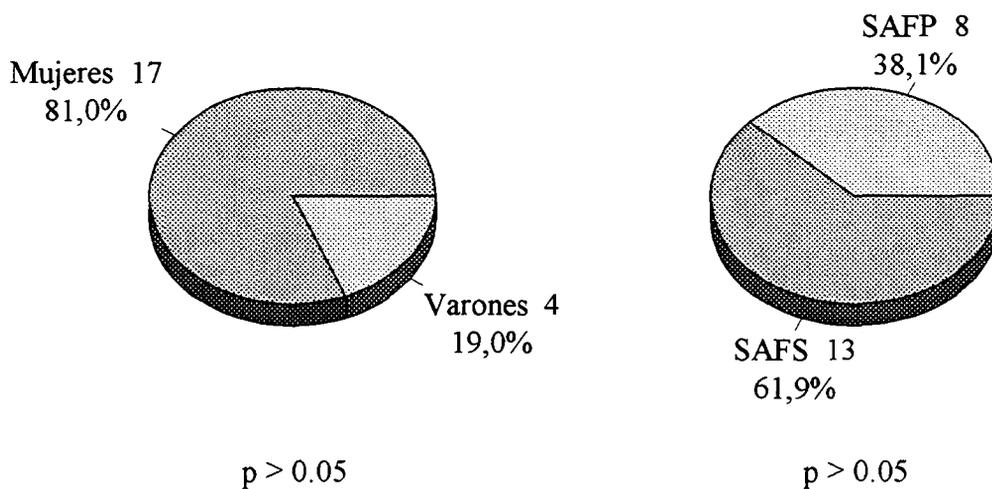
Gráfico 15: Sexo, subtipo de SAF subyacente y edad media de los sujetos con
Microangiopatía retiniana (n = 7)



Edad media 37 años (ds 14.3) $p > 0.05$

No se produjo asociación estadísticamente significativa con ninguna de las categorías estudiadas

Gráfico 16: Sexo, subtipo de SAF subyacente y edad media de los sujetos con Xeroftalmia (n = 9)



Edad media 32 años (ds 12.4) $p > 0.05$

Asociación estadísticamente significativa con:

Afectación neurológica $p = 0.001$

Trombosis arteriales $p < 0.001$

Trombosis venosa $p = 0.02$

Gráfico 17: Sexo, edad media y subtipo de SAF subyacente en los sujetos con Afectación Ocular Vascular (n = 21)

V - DISCUSIÓN

Siguiendo el mismo orden de los apartados reseñados en el capítulo de resultados, comentaremos los mismos, con el ánimo de conocer mejor, en la medida de lo posible, cuales son las manifestaciones oftalmológicas del SAF, que patrón presentan, qué relevancia tienen, así como su posible asociación con otras manifestaciones clínicas y/o biológicas del mismo.

1 - CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Los resultados obtenidos en cuanto a edad media (33.8 años) y sexo (77.3 % mujeres y 22.7 % varones) de los pacientes con SAF son concordantes con los reseñados en la literatura, en la que se establecen ratios de afectación mujer/varón entre 9 : 1 y 3 : 1. (100, 110). Es por tanto un *síndrome que afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes* (tercera y cuarta décadas de la vida), aunque no excluye pacientes pediátricos ni de edades avanzadas.

El 24.5 % de los casos tenían un SAFP, mientras que la mayoría correspondieron a un SAFS a LES (71.8 %). Otras entidades subyacentes fueron la enfermedad de Behcet, la artritis reumatoide y el lupus discoide. A pesar del peso relevante en la muestra de los pacientes con LES, no podemos considerarlo como fuente de posibles errores ya que en estudios anteriores se ha resaltado que el SAF es una entidad clínica diferenciable por sí sola, con criterios propios, independientemente de que se presente acompañando o no a otras enfermedades (1, 57, 59, 100, 110, 108).

2 - ORIGEN CLÍNICO

La mayoría de los pacientes fueron remitidos por el Servicio de Medicina Interna (65.5 %). Es decir, los sujetos o aquejaban diversas manifestaciones de carácter general sospechosas, o bien presentaban patología autoinmune (sobre todo el LES) que obligaba determinar la existencia o no de un SAF.

Otras especialidades que remitieron pacientes con alteraciones clínicas o de laboratorio compatibles con SAF que posteriormente condujeron al diagnóstico fueron Neurología (accidentes vasculares cerebrales) (9 %), Ginecología (abortos de repetición) (8.1 %), Hematología (alteraciones en parámetros de la coagulación) (7.2 %), Neumología (tromboembolismo pulmonar) (2.8 %) y Dermatología (úlceras en extremidades) (1.9 %). Todas estas manifestaciones se encuadran entre las habituales complicaciones del SAF.

Fue el grupo con clínica neurológica de debut el único que presentó una asociación significativa con el desarrollo de manifestaciones oftalmológicas (60 %) ($p < 0.05$). Este resultado está en concordancia con observaciones anteriores de otros autores que han especulado con la posibilidad de que dentro del SAF exista un subtipo con clínica primordialmente neurooftalmológica (51).

La afectación oftalmológica fue la primera manifestación clínica del SAF en un 5.5 % de los pacientes (6 casos), de los cuales 4 tenían un SAFS a LES y 2 un SAFP. Cinco de ellos debutaron con retinopatía vasooclusiva, en forma de trombosis venosa de rama (2 casos) o microangiopatía trombótica de pequeños vasos

(3 casos). El restante sufría episodios repetidos de amaurosis fúgaz y diplopia transitoria. La edad media de los sujetos con clínica oftalmológica de comienzo del SAF (25.5 años; ds 8.4) fue la mas baja de todas, lo cual alcanza significación estadística ($p = 0.015$).

Por tanto, cabe señalar que un nada despreciable porcentaje de pacientes con SAF desarrollan manifestaciones oftalmológicas como primer evento en el desarrollo de la enfermedad. Son manifestaciones con un patrón de afectación vascular que acontecen principalmente en mujeres jóvenes de la tercera década de la vida, sin otros factores de riesgo cardiovascular.

Consideramos importante este aspecto desde un punto de vista práctico puesto que los oftalmólogos podemos ser los que en determinados casos orientemos hacia el diagnóstico de SAF a sujetos con cuadros vasculares oclusivos de fondo de ojo o pérdidas visuales transitorias, fundamentalmente.

Si el oftalmólogo conoce el SAF y piensa en él a la hora del diagnóstico diferencial etiopatogénico de las manifestaciones clínicas reseñadas ayudaremos a un mejor manejo del paciente.

Ahondando en este aspecto cabe reseñar dos trabajos anteriores al nuestro con un enfoque diferente. Merry et al. estudiaron 40 casos consecutivos de trombosis arteriales y/o venosas retinianas y no encontraron en ninguno de ellos AAF (192). Glacet-Bernard et al. siguieron el mismo procedimiento en 75 pacientes consecutivos con retinopatía vasooclusiva, hallando AC en 3 casos (5 %) (193).

En el análisis de estos resultados hay que tener en cuenta la baja prevalencia que presentan los AAF en la población general, de manera que al aumentar el número de los sujetos a estudio se incrementa el porcentaje de un 0 a un 5 %. Ambos autores concluyen sus estudios con la afirmación de que no es recomendable realizar la determinación de AAF de forma indiscriminada a todos los pacientes con afectación vasooclusiva retiniana.

Estamos de acuerdo con dicha recomendación. Sin embargo, ello no debe inducirnos a desechar al SAF a priori en el estudio etiológico de casos bien seleccionados, tanto en pacientes con enfermedad vasooclusiva retiniana como en aquellos con otras manifestaciones oftalmológicas que comentaremos posteriormente.

3 - CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL GRUPO CON MANIFESTACIONES GENERALES

En nuestra serie (110 sujetos) 38 pacientes desarrollaron manifestaciones oftalmológicas durante el periodo de seguimiento, lo que supone una *prevalencia del 34.5 %* del total de la muestra.

Diferentes autores han encontrado porcentajes de afectación que varían enormemente, lo cual se debe sin duda a diferencias en los criterios de selección de los casos, a diferencias en la especialidad de los investigadores, así como al espectro de alteraciones oftalmológicas que fueron consideradas.

De esta manera Vianna et al. (110) no recogen ninguna manifestación oftalmológica en su estudio con 114 pacientes al comparar dos grupos de SAF con número similar de casos, uno de ellos con SAFS a LES y el otro con SAFP.

Asherson et al. (173) refieren una prevalencia del 8 % de enfermedad vasooclusiva ocular, y Alegre et al. (141) una prevalencia del 6.1 % de pacientes con oclusión trombótica de vasos retinianos.

Levine et al. (123) encuentran que un 23 % de pacientes con AAF y enfermedad neurológica (SAFP y SAFS a LES) sufren alteraciones visuales tales como amaurosis fugaz, retinopatía vasooclusiva y diplopia transitoria.

Mayores aun son las diferencias cuando se han analizado exclusivamente grupos de SAFP. Vivancos et al. (170) no describen ningún caso de alteración oftalmológica entre sus 36 pacientes, mientras que Castañon et al. (171) observaron que un 88 % de casos con SAFP tenía alteraciones oculares, especialmente retinopatía vasooclusiva.

Por tanto, del análisis de la literatura hemos de decir que dependiendo de que muestra sea estudiada y de quien realice el estudio las manifestaciones oftalmológicas de los pacientes con SAF pueden ser obviadas, o bien pueden aparecer en una proporción elevada.

El porcentaje hallado en el presente estudio (34.5 %) indica que *un número elevado de enfermos desarrolla patología oftalmológica.*

Al analizar el sexo de los pacientes oftalmológicos vemos que 31 son mujeres y 7 son varones, conformando una *relación de 4.5 / 1*, proporción que no difiere de la hallada en el total de la muestra.

La comparación de las edades medias de los grupos con y sin manifestaciones oftalmológicas no revela significación estadística, por lo que *no podemos considerar la edad como un factor diferenciador de afectación oftalmológica dentro del SAF*.

Padecían SAFP 11 casos (28.9 %) y SAFS 27 (71.1 %). El estudio estadístico no muestra diferencias significativas en este aspecto. Es decir, los casos corresponden mayoritariamente a SAFS, de igual forma que estos conforman el grupo mayoritario del total de la muestra. Por consiguiente, *el desarrollo de alteración ocular es independiente de que exista o no una entidad clínica asociada en el SAF*.

4 - ESPECTRO CLÍNICO DE LAS MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Las manifestaciones oftalmológicas halladas en nuestra serie se detallan en las tablas 1 y 2 del apartado de resultados, adjuntando la frecuencia de las mismas, los porcentajes respecto del total del grupo y los porcentajes con respecto del total de la muestra.

Hemos considerado como alteraciones reseñables aquellas que de acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos expuestos en la introducción pudieran ser atribuidas a la acción directa de los AAF sobre la circulación ocular, relacionarse con mecanismos autoinmunes en el marco de enfermedades con producción de autoanticuerpos o bien fueran indicadoras de anomalías vasculares (sufrimiento vascular).

Analizaremos cada una de ellas en apartados posteriores , al realizar el estudio estadístico comparativo de cada uno de los subgrupos considerados.

5 - MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS GENERALES: RELACIÓN CON LAS MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

En los gráficos 9, 10 y 11 se presentan la frecuencia y porcentaje de pacientes con diversas manifestaciones clínicas y de laboratorio en la serie estudiada (n = 110), así como el resultado del estudio estadístico realizado al comprobar la posible asociación entre las mismas y el grupo oftalmológico (chi cuadrado).

Todas ellas forman parte del espectro de alteraciones del SAF. Comprenden fundamentalmente complicaciones neurológicas y vasculares a nivel de cualquier tramo del sistema circulatorio, arterial, venoso o capilar. Otro gran grupo de variables recogidas hacen referencia a alteraciones de laboratorio.

La livedo reticularis fue la alteración clínica mas frecuente (50 %), seguida de las alteraciones neurológicas (39.1 %) y de las manifestaciones oftalmológicas (34.5 %). Los abortos de repetición afectaron al 32.9 % de las mujeres. Un 21.8 % de los casos presentaba migraña clásica.

Las trombosis venosas surgieron en un 28.2 % de los sujetos estudiados frente a un 18.2 % de pacientes con trombosis arteriales de cualquier localización, exceptuando el territorio cerebral. Otros estudios muestran cifras similares, con una mayor frecuencia de accidentes trombóticos venosos que arteriales (59, 110).

De las alteraciones del hemograma la linfopenia fue la mas frecuente (65.5 %), debido a que la mayoría de enfermos tenía un SAFS a LES. La trombocitopenia afectaba al 41.8 % de los casos, mientras que la anemia hemolítica lo hacía en un 35.5 %.

Vemos por tanto que la disminución en el número de plaquetas es un fenómeno frecuente en el SAF, así como la destrucción de hematíes. Se ha especulado con que ambas situaciones sean debidas a un consumo de elementos celulares en el marco de las reacciones desencadenadas por la acción de los AAF sobre el sistema de la coagulación sanguínea (117).

Respecto a los métodos de detección de AAF cabe señalar que los AC estaban presentes en un 84 % de sujetos, siendo preferentemente del isotipo IgG. El

AL fue positivo en un 65.5 % de casos, mientras que el TTPA alargado y el VDRL falsamente positivo fueron menos frecuentes (40 y 10.9 % respectivamente).

Al relacionar las manifestaciones oftalmológicas con los distintos métodos de detección de AAF no hemos encontrado que ninguno de ellos por si solo se asocie significativamente. De esta forma, hay que resaltar que cualquiera de los métodos descritos puede ser el único que indique la presencia de un SAF subyacente. *Ello obliga a la determinación de todos en el estudio etiológico ante un cuadro oftalmológico compatible.*

Al estudiar la posible relación de la afectación ocular con cada una de las categorías clínicas y de laboratorio de la serie encontramos que existe una *asociación estadísticamente significativa con la afectación neurológica ($p = 0.003$; odds ratio 3.16), las trombosis arteriales ($p < 0.001$; odds ratio 8.73) y las trombosis venosas ($p = 0.047$; odds ratio 1.68)*. No se encontró significación estadística para la asociación con el resto de las variables estudiadas, ni con factores de riesgo vascular conocidos.

Por tanto hay que resaltar que el espectro de manifestaciones oftalmológicas forma una parte importante y sustancial del SAF, dado que la *repercusión ocular se asocia con las manifestaciones clínicas mas significativas del síndrome, los accidentes vasculares trombóticos.*

Además, con nuestros resultados podemos afirmar que *existe una estrecha relación entre el desarrollo de afectación neurológica y el desarrollo de*

alteraciones oftalmológicas en el SAF. Esta asociación ya había sido sugerida en trabajos precedentes, pero ninguno de los autores aporta datos consistentes que apoyaran la suposición (119, 123, 171, 173).

6 - ANÁLISIS DE SUBGRUPOS OFTALMOLÓGICOS

Hemos dividido el grupo de pacientes con manifestaciones oftalmológicas en varios subgrupos según el cuadro clínico que presentaron, con el ánimo de profundizar en el conocimiento de los mismos. En los siguientes apartados discutiremos el estudio de estos subgrupos clínicos.

6.1 - Amaurosis fúgaz

La pérdida visual transitoria monocular de escasos minutos de duración, de carácter repetitivo y sin síntomas positivos acompañantes (aura, fotopsias, etc.), afectó a 10 pacientes (26.3 % del grupo oftalmológico; 9.09 % del total de la muestra).

De los 10 casos, 6 tenían SAFP (60 %) y 4 SAFS (40 %), resultando significativa esta diferencia de porcentajes con respecto a la observada en la muestra ($p = 0.001$), por lo que cabe pensar que *la presencia de AAF es por sí sola determinante en la aparición de la amaurosis fúgaz en el SAF*, mas aún cuando no presenta asociación con la existencia de otro proceso subyacente, ni con otros factores de

riesgo cardiovascular conocidos como hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo, uso de anovulatorios, o alteraciones del sistema de la coagulación.

La amaurosis fugaz ha sido relacionada con la presencia de AAF en otras series (156, 194). Es importante diferenciarla de la sintomatología propia de la tan frecuente migraña ocular, en la cual existe cefalea acompañante así como mayor duración de la pérdida visual y presencia de síntomas positivos (fotopsias, aura migrañosa, parestesias, etc.).

Tietjen et al. estudiaron a 68 sujetos jóvenes (menores de 45 años) con accidentes isquémicos transitorios con la intención de encontrar marcadores clínicos diferenciadores que pudieran predecir la positividad para AAF. Concluyeron que la amaurosis fugaz era uno de ellos, junto a la historia familiar negativa para migraña y a los episodios de parestesias transitorias unilaterales (121).

En nuestra serie la amaurosis fugaz no se asocia con la migraña ($p = 0.34$), lo que permite hacer hincapié en la importancia de las diferencias clínicas entre ambas a la hora del diagnóstico diferencial.

La amaurosis fugaz se debe a episodios de isquemia retiniana transitoria secundaria a microembolismos o vasoespasmo. Es un marcador de riesgo de accidentes vasculares cerebrales, especialmente en sujetos de edad avanzada con enfermedad arterioesclerótica. En el SAF la marcada tendencia de los sujetos a padecer episodios trombóticos justifica su aparición en personas jóvenes.

En nuestro trabajo analizamos la posible relación de la amaurosis fugaz con otras manifestaciones clínicas extraoculares y encontramos que existe asociación estadísticamente significativa con la afectación neurológica ($p < 0.001$; odds ratio 9.43), con las trombosis arteriales ($p = 0.002$, odds ratio 4.78) y con las trombosis venosas ($p = 0.02$, odds ratio 1.74).

Se deduce entonces que *en el SAF la amaurosis fugaz es un marcador de riesgo de afectación neurológica y de accidentes trombóticos sistémicos*, lo cual aconseja iniciar una pauta terapéutica profiláctica ante su presencia.

6 . 2 - Retinopatía vasooclusiva. Microangiopatía trombótica retiniana.

En este subgrupo hemos incluido los casos en los que se evidenció oclusión vascular arterial, venosa o del territorio capilar retinianos.

La prevalencia de retinopatía vasooclusiva ocular observada en el presente estudio (10 %) es similar a la descrita por algunos investigadores (173). Sin embargo difiere de los hallazgos de otros trabajos (110, 145, 171, 172), hecho atribuible, sin duda, a diferencias en los criterios de selección.

El periodo medio de seguimiento fue de 7 años (ds 4.5), considerablemente mayor que el de otros estudios (110, 171, 172, 173), lo cual creemos que da consistencia a nuestra cifra del 10 % *como representativa de la prevalencia de la retinopatía vasooclusiva en el SAF en nuestro medio.*

Este subgrupo incluye a 7 casos con microangiopatía trombótica (6.36 % de la muestra), caracterizada por la presencia en fondo de ojo de hemorragias en llama y/o exudados algodonosos, con posibilidad de repercusión funcional o no según su localización.

La edad media de estos 7 casos fue de 24.5 años (ds 4.5) significativamente menor que la del resto de la muestra. En 3 ocasiones la microangiopatía retiniana fue la primera manifestación clínica del SAF. Todos pertenecen al grupo de SAFS a LES, a pesar de lo cual ello no alcanza significación estadística ($p = 0.13$). No hubo asociación con otros factores de riesgo cardiovascular.

De ellos 3 sufrieron pérdida de agudeza visual con posterior recuperación; otros 3 solo representaron hallazgos fundoscópicos, mientras en el restante la coexistencia de una trombosis generalizada en vasos arteriales y venosos condicionó la amaurosis del ojo afecto.

Diversos autores al estudiar la afectación oftalmológica en el LES consideran a la microangiopatía como el resultado del depósito de inmunocomplejos circulantes en la microcirculación retiniana, aunque no existen pruebas histopatológicas contundentes que impliquen a mecanismos puramente inflamatorios (164, 165, 166, 167). De hecho la presencia de AAF no fue considerada relevante por los autores referidos en el desarrollo de retinopatía microangiopática en los pacientes con LES.

Así, Stafford-Brady et al. (165) refieren que en un 38 % de casos con retinopatía del LES (de los cuales la microangiopatía trombótica representaba el 80 % de sus manifestaciones) se detectó la presencia del AL, pero no le asignan un papel etiopatogénico y emperan en sugerir una causa inflamatoria de la misma.

En este punto hay que destacar uno de los casos clínicos de nuestra serie en el cual una paciente con SAFS a LES sufrió un cuadro de insuficiencia renal acompañado de pérdida de visión de ojo izquierdo. En la exploración funduscópica la paciente mostraba una microangiopatía clásica del LES, y en la biopsia renal no se hallaron signos propios de glomerulonefritis inmunológica, sino que se observó una glomerulopatía trombótica generalizada.

Conociendo la fisiopatología del SAF creemos que ha sido infravalorado el papel patogénico de los AAF como elementos vasculopáticos retinianos en el desarrollo de la microangiopatía retiniana trombótica en el LES y en el SAF. Probablemente un elevado porcentaje de los casos de retinopatía del LES (que acontece en un 2 - 4 % según las series) son manifestación de la presencia de un SAF subyacente, aunque harán falta estudios posteriores que así lo corroboren.

Este postulado tiene una gran importancia a la hora del manejo terapéutico de los sujetos con microangiopatía trombótica en el SAFS a LES, en los que se deberá considerar el empleo no solo de terapias antiinflamatorias sino de fármacos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

De los restantes miembros de este subgrupo con retinopatía vasooclusiva 2 casos padecieron trombosis venosa de rama (uno de ellos con afectación macular y disminución de agudeza visual a 0.5, sin recuperación posterior), y otra paciente tuvo una vasculopatía retiniana trombótica generalizada que ocasionó la amaurosis, con posterior desarrollo de glaucoma neovascular.

El último de los pacientes fue remitido a nuestro centro con amaurosis monocular por hemorragia vítrea de repetición y glaucoma neovascular, secuelas de un accidente vascular retiniano sin filiar.

Las vasculitis retinianas no son habituales en el SAF. Los fenómenos vasculíticos oclusivos retinianos afectaron a 2 pacientes de la muestra estudiada (uno con trombosis venosa con afectación macular y el otro con retinopatía vasooclusiva generalizada). Los dos casos correspondían a un SAFS a LES, y surgieron acompañando a episodios de reactivación general de la enfermedad.

Dado que son pocos casos no podemos extraer conclusiones significativas, pero no es ilógico suponer que la reactivación inmunológica del LES supusiera un incremento en los niveles circulantes de AAF que aumentara la probabilidad de padecer un fenómeno trombótico acompañante, tal y como ha sido descrito en otros aparatos y sistemas (19, 57, 58).

Tras el estudio estadístico se observa *asociación significativa entre la retinopatía vasooclusiva y las trombosis arteriales* ($p = 0.04$; *odds ratio* 3.47), la

cual se hace mas evidente si solo consideramos a los casos con microangiopatía trombótica ($p = 0.02$; odds ratio 4.68).

De esta manera podemos afirmar que la aparición de retinopatía vasooclusiva en el SAF es un indicador de riesgo para el desarrollo de accidentes trombóticos arteriales en otros territorios del sistema circulatorio.

Teniendo en cuenta lo anterior, y el hecho de que en ocasiones la retinopatía vasooclusiva es un hallazgo funduscópico sin repercusión funcional, estamos obligados a realizar un adecuado control y seguimiento oftalmológico rutinario de todos los pacientes con SAF.

6.3 - Neuropatía óptica

En nuestra serie 2 sujetos sufrieron afectación del nervio óptico (1.8 % del total de la muestra). El primero presentó una neuritis óptica inflamatoria con pérdida de visión y posterior recuperación funcional. El segundo desarrolló una neuropatía óptica isquémica anterior aguda, sin recuperación funcional. Ambos pertenecen al grupo de SAFS, uno con LES y el otro con artritis reumatoide.

La afectación del nervio óptico en el SAF es infrecuente. Ha sido descrita en pocas ocasiones, tanto en una forma puramente vascular (176), como en una forma inflamatoria asociada a otros fenómenos vasculíticos del LES (177). Cada uno de nuestros casos correspondería a una de las formas anteriores.

No disponemos de casuística suficiente de este subgrupo como para extraer conclusiones propias significativas, aunque podemos confirmar que *la neuropatía óptica no es una entidad habitual en el SAF*, si bien su acontecer puede tener graves implicaciones funcionales.

6. 4 - Tortuosidad vascular retiniana

Castañón et al. en 17 pacientes con SAF (171) descubrieron que 14 (82 %) presentaban este hallazgo, aunque no analizaron su posible significación clínica.

En nuestra serie afecta a un 8.1 % de los sujetos. La diferencia de porcentaje se debe sin duda a diferencias en los criterios de los observadores a la hora de determinar cuándo el árbol vascular retiniano presenta una alteración marcada de su trayecto.

La tortuosidad vascular se manifiesta en pacientes con una edad media significativamente mayor que la del resto de la muestra (46.8 años; ds 18.9) ($p = 0.01$), aunque todavía encuadrada en edades intermedias de la vida, y se asocia significativamente con la presencia de hipertensión arterial ($p = 0.01$).

De esta forma es plausible considerarla como un indicador de sufrimiento vascular sugerente de padecer hipertensión arterial, a pesar de la dificultad de su evaluación estandarizada.

6.5 - Xeroftalmia

Fue la única alteración destacable de polo anterior que presentaron los pacientes con SAF en 9 ocasiones (8.1 %), 6 SAFS y 3 SAFP. En todos los casos tenía un carácter moderado, coexistiendo con un síndrome de Sjogren en dos sujetos.

Castañon et al. en su trabajo sobre el SAFP solo encuentran a dos pacientes con telangiectasias conjuntivales como únicas manifestaciones de polo anterior, no reseñando que ninguno desarrollara síndrome de sequedad ocular (171).

Hay que tener en cuenta que la xeroftalmia es una manifestación frecuente en las enfermedades autoinmunes, reumáticas y del tejido conectivo, y por tanto es lógico considerarla como una manifestación clínica con posible relevancia en el marco del SAF.

En la literatura aparecen descritas múltiples asociaciones del síndrome de Sjogren con procesos vasculíticos de pequeños vasos tanto retinianos, como de nervios craneales y del sistema nervioso central (195, 196). En estos trabajos los pacientes presentaban positividad para anticuerpos antinucleares, pero no para los AAF.

En contraposición el estudio de Jedryka-Goral et al. muestra que un 16 % de los pacientes con síndrome de Sjogren primario y un 22 % de pacientes con síndrome de Sjogren secundario tenían AC positivos, los cuales no se correlacionaron

con ninguna manifestación propia del SAF ni con manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjogren, y si con positividad para anticuerpos antinucleares (67).

En nuestra serie la xeroftalmia tampoco se asoció significativamente con ninguna de las categorías clínicas o de laboratorio estudiadas, ni con ninguna otra manifestación oftalmológica.

6 . 6 - Fenómenos vasculares oclusivos oculares

Por último, reunimos en un único subgrupo aquellos sujetos con manifestaciones oculares caracterizadas por un patrón de afectación vascular (amaurosis fugaz, neuropatía óptica isquémica y retinopatía vasooclusiva), conformando un subgrupo con 21 pacientes (19 %).

Su edad media era de 32 años (ds 12.4), similar a la de la muestra. Correspondían a un SAFP 8 casos (38.1 %) y 13 a un SAFS (61.9 %).

Tras el análisis estadístico se comprueba que los fenómenos vasculares oclusivos oculares se asocian significativamente con las trombosis arteriales extraoculares ($p < 0.001$, odds ratio 11.53), las trombosis venosas extraoculares ($p = 0.02$; odds ratio 1.57) y con las alteraciones neurológicas ($p = 0.001$; odds ratio 8.02). No se produjo esta situación con los factores de riesgo vascular considerados, ni con ninguna de las otras manifestaciones clínicas o de laboratorio.

Por tanto, cabe considerar a las manifestaciones oftalmológicas vasculares del SAF como marcadores de riesgo trombótico arterial, venoso y neurológico.

Esta relación puede tener importantes consecuencias a la hora de decidir qué pacientes con SAF deben recibir tratamiento profiláctico y cuál será la opción terapéutica en función de la relación riesgo - beneficio de la administración de las mismas dado el carácter recurrente de los episodios trombóticos en el SAF (60, 190).

VI - CONCLUSIONES

1ª - Las manifestaciones oftalmológicas en el SAF presentan una prevalencia del 34.5 % en nuestro medio.

2ª - Afectan principalmente a mujeres en edades intermedias de la vida (tercera y cuarta décadas).

3ª - El carácter primario o secundario del SAF no es un factor relevante en el desarrollo de manifestaciones oftalmológicas.

4ª - La clínica de comienzo oftalmológica en el SAF (fundamentalmente fenómenos vasculares oclusivos oculares) acontece en un 5.5 % de los pacientes, lo cual obliga a considerarlo en el diagnóstico diferencial etiopatogénico de los mismos.

5ª - El espectro clínico de la afectación oftalmológica en el SAF comprende principalmente fenómenos vasculares oclusivos oculares, tales como la amaurosis fugaz y la retinopatía vasooclusiva.

6 - La repercusión funcional de las manifestaciones oftalmológicas del SAF es variable, pudiendo condicionar la amaurosis del ojo afecto en determinados casos, lo que aconseja el estudio oftalmológico rutinario.

7ª - Los sujetos con manifestaciones oftalmológicas en el SAF tienen un mayor riesgo de padecer alteraciones neurológicas, trombosis arteriales extraoculares y trombosis venosas extraoculares

8ª - En los individuos con manifestaciones oftalmológicas cualquiera de los métodos de detección serológica de AAF puede ser positivo, por lo que todos deben ser determinados en la investigación diagnóstica del SAF.

9ª - La amaurosis fugaz se presenta principalmente en los sujetos con SAEP, siendo un marcador clínico de riesgo neurológico y vascular trombótico en el SAF.

10ª - La enfermedad vasooclusiva retiniana tiene una prevalencia del 10 % en el SAF y está representada primordialmente por la microangiopatía retiniana trombótica resultante de la oclusión del territorio capilar.

11ª - Los fenómenos oclusivos vasculares oculares acontecen en un 19 % de pacientes con SAF y se asocian con el desarrollo de alteraciones neurológicas y accidentes trombóticos vasculares (arteriales y venosos) extraoculares.

12ª - Las manifestaciones oftalmológicas del SAF tienen una gran importancia por su frecuencia, posible repercusión funcional grave y asociación a otras manifestaciones clínicas relevantes en el curso clínico del mismo, motivo por el que los oftalmólogos debemos conocer su existencia y pensar en el SAF a la hora del diagnóstico diferencial etiopatogénico de las mismas, de forma que ayudemos a un mejor manejo del paciente.

VII - RESUMEN

El SAF es una entidad de reciente reconocimiento que engloba la presencia de AAF en conjunción con un importante y variado espectro de manifestaciones clínicas. Se presenta con un carácter primario o bien asociado a otras enfermedades (principalmente autoinmunes y especialmente el LES), denominándose entonces secundario.

En el SAF, los AAF desencadenan a través de diferentes mecanismos de acción alteraciones de la homeostasis sanguínea, originando fundamentalmente episodios trombóticos en cualquier localización del árbol vascular, tanto arterial como venoso, de carácter recurrente.

Dentro de la amplia lista de manifestaciones clínicas del SAF las manifestaciones oftalmológicas no habían sido estudiadas en profundidad. En general, trabajos anteriores habían prestado poca atención a las mismas, siendo recogidas habitualmente como casos clínicos aislados o bien fueron descritas por investigadores no oftalmólogos. Ello ha dado lugar a que los resultados de los diferentes estudios sobre la prevalencia, recurrencia o asociación de las manifestaciones oftalmológicas con otras manifestaciones del SAF presenten una gran variabilidad.

En el presente trabajo hemos recogido las manifestaciones clínicas generales y oftalmológicas que han presentado 110 pacientes con SAF a lo largo de un periodo medio de 7 años con el propósito de conocer cual es la prevalencia de la afectación oftalmológica, su espectro clínico, así como averiguar si son procesos relevantes en el curso de la enfermedad o bien si tienen carácter de epifenomeno. En

último lugar hemos analizado la relación existente entre las diversas manifestaciones oftalmológicas con otras manifestaciones clínicas y biológicas generales del SAF.

Los sujetos fueron estudiados por la Unidad de Colagenosis y por el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Se practicó un estudio general y oftalmológico rutinario completo a todos los pacientes. En función de los hallazgos del mismo los pacientes fueron divididos en dos grupos fundamentales, con y sin manifestaciones oftalmológicas. Dentro de los primeros se seleccionaron diversos subgrupos según el patrón clínico de la afectación ocular.

El estudio estadístico descriptivo comprendió el cálculo de la media y la desviación estandar para variables continuas, y la estimación de porcentajes para variables dicotómicas. El estudio estadístico inferencial se realizó mediante la comparación de porcentajes con la prueba de la Chi cuadrado para variables dicotómicas, utilizando la corrección de Yates o bien la prueba exacta de Fisher para pequeñas muestras. En el caso de variables continuas aplicamos la "t" de Student para la comparación de medias.

En todos los casos aceptamos como límite de significación estadística un valor de $p < 0.05$. Como factor de riesgo o protección hemos determinado la odds ratio, siendo de riesgo para valores mayores de 1.

La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de SAF fue de 33.8 años. La proporción hallada en base al sexo fue de 3 mujeres : 1 varón. El

75.5 % de los sujetos tenía un SAFS (principalmente SAFS a LES: 71.8 %), mientras que el 24.5 % presentaba un SAFP.

Las manifestaciones oftalmológicas afectaron a 38 pacientes (34.5 %) y fueron la clínica de debut del SAF en 6 pacientes (5.5 %). Comprendían fundamentalmente manifestaciones vasculares de polo posterior (19.1%). La edad media (35.4 años), la proporción mujeres : varones (4 : 1) y la distribución en SAFP o SAFS (28.9 %; 71.1 %) fueron similares a los de la muestra.

El espectro clínico de las manifestaciones oftalmológicas estuvo compuesto por amaurosis fugaz (9 %); diplopia transitoria (2.7 %); microangiopatía retiniana (6.3 %); hemorragia vítrea (0.9 %); glaucoma neovascular (1.8 %); trombosis venosa retiniana (2.7 %); trombosis arterial retiniana (0.9 %); vasculitis retiniana (1.8 %); tortuosidad vascular retiniana marcada (8.1 %); neuropatía óptica isquémica (0.9 %); neuritis óptica inflamatoria (0.9 %); y xeroftalmia (8.1 %).

Al estudiar la posible asociación de las manifestaciones oftalmológicas con otras manifestaciones clínicas y / o biológicas del SAF hallamos que existe una relación estadísticamente significativa con la afectación neurológica (odds ratio 3.33), con las trombosis arteriales extraoculares (odds ratio 8.73) y con las trombosis venosas extraoculares (odds ratio 1.68). No hubo asociación con las otras categorías recogidas ni con ninguno de los métodos de determinación de AAF.

Por último analizamos varios subgrupos de pacientes con diversas manifestaciones oftalmológicas. La amaurosis fugaz se presentó principalmente en el

SAFP ($p < 0.001$) y comprobamos relación significativa con la afectación neurológica las trombosis arteriales y venosas extraoculares. El grupo con retinopatía vasooclusiva estaba formado por 11 pacientes (10 %) y se asocia con las trombosis arteriales extraoculares. La microangiopatía retiniana trombótica se asoció de igual manera con las trombosis arteriales de diversa localización. El subgrupo de sujetos con xeroftalmia no presentó correlación con ninguna manifestación clínica del SAF.

Agrupamos los diversos fenómenos vasculares oclusivos oculares en un subgrupo compuesto por 21 sujetos (19.1 %) que presentaron características epidemiológicas similares a los del total de la muestra. Tras el estudio estadístico inferencial comprobamos una asociación significativa con las mismas manifestaciones clínicas que el grupo oftalmológico completo.

Concluimos este trabajo señalando la alta prevalencia de manifestaciones oftalmológicas en el SAF, las cuales presentan un patrón epidemiológico similar al del SAF en su globalidad y no están influenciadas por el carácter primario o secundario del síndrome. Cabe destacar que un nada despreciable porcentaje de sujetos con SAF debutan clínicamente con episodios vasculares oclusivos oculares que pueden tener una importante repercusión funcional.

La asociación positiva de las manifestaciones oftalmológicas con las más representativas del SAF impide considerarlas como un epifenómeno, sino más bien como un grupo de manifestaciones de especial relevancia en el discurrir de los diversos eventos clínicos del SAF, con posibles implicaciones terapéuticas, lo que obliga al oftalmólogo a conocer en profundidad esta entidad.

VIII - BIBLIOGRAFÍA

- 1- Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome" (APS) [abstract]. *Br J Rheumatol* 1987; 26:19.
- 2 - Wasserman A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaktion bei syphilis. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 32: 745.
- 3 - Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 48: 484.
- 4 - Pangborn MC. Isolation and purification of a serological active phospholipid from beef heart. *J Biol Chem* 1942; 143: 247.
- 5 - MacFarlane MG, Gray GM. Composition of cardiolipin. *Biochem* 1957; 67: 25.
- 6 - MacFarlane MG, Wheeldon LW. Position of the fatty acids in cardiolipin. *Nature* 1958;183: 1808.
- 7 - DeBruijn JH. Chemical structure and serological activity of natural and synthetic cardiolipin and related compounds. *Br J Vener Dis* 1966; 42:125.
- 8 - Kataoka T, Nojima S. Immunochemical studies of phospholipids. VI. Haptenic activity of phosphatidylinositol and the role of lecithin as an auxiliary lipid. *J Immunol* 1970; 105: 502.

- 9 - Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive tests for syphilis: type, incidence and cause. *J Am Med Assoc* 1952; 150: 467.
- 10 - Guarnieri M, Eisner D. A DNA antigen that reacts with antisera to cardiolipin. *Biochem Biophys Res Commun* 1974; 58: 347.
- 11 - Lafer EM, Rauch J, Andrezejewski C et al. Polyspecific monoclonal lupus autoantibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids. *J Exp Med* 1981; 153: 897.
- 12 - 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.
- 13 - Conley CL, Hartmann RC. An haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621.
- 14 - Thiagarajan P, Shapiro SS, DeMarco L. Monoclonal immunoglobulin M coagulation inhibitor with phospholipid specificity-mechanism of a lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1980; 66: 396.
- 15 - Nilsson IM, Astedt B, Hedner V, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin"). *Acta Med Scand* 1975; 197: 159.

- 16 - Mueh JR, Herbst KD, Rappaport SI. Thrombosis in patients with lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980; 92: 156.
- 17 - Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE et al. Thrombosis in SLE: striking association with the presence of circulating "lupus anticoagulant". *Br Med J* 1983; 287: 1021.
- 18 - Pengo V, Heine MJ, Thiagarajan P, Shapiro SS. Immunological specificity and mechanisms of action of IgG lupus anticoagulants. *Blood* 1987; 70: 69.
- 19 - Harris EN, Chan JKH, Asherson RA et al. Thrombosis, recurrent fetal loss, thrombocytopenia: predictive value of IgG anticardiolipin antibodies. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2153.
- 20 - Escalante A, Brey RL, Mitchel BD, Dreiner U. Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 98: 559.
- 21 - Gharavi AE, Harris EN, Lockshin MD et al. IgG subclass and light chain distribution of anticardiolipin and antiDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 286.
- 22 - Cronin ME, Biswas RM, van der Straeton C et al. IgG and IgM antibodies in patients with lupus with anticardiolipin antibody associated clinical syndromes. *J Rheumatol* 1988; 15: 795.

23 - Valesini G, Tincani A, Harris EN et al. Use of monoclonal antibody to identify shared idiotype on anticardiolipin and anti-DNA antibodies in human sera. *Clin Exp Immunol* 1987; 70: 18.

24 - Elkon KB. Autoantibodies: their natural and significance. In Harris EN, Exner T, Hughes GRV, Asherson RA (eds): *Phospholipid Binding Antibodies*. CRC Press, Boca Raton 1991.

25 - Harris EN, Gharavi AE, Wasley GD, Hughes GRV. Use of an enzyme-linked immunosorbent assay and of inhibition studies to distinguish between autoantibodies to cardiolipin from patients with syphilis or autoimmune disorders. *J Infect Dis* 1988; 157: 23.

26 - Harris EN. Immunology of antiphospholipid antibodies. In Lahita RG (ed): *Systemic Lupus Erythematosus* (2nd edition). New York: Churchill Livingstone, 1992; 305.

27 - Rauch J, Janoff AS. Phospholipid in the hexagonal phase II is immunogenic: Evidence for immunorecognition of nonbilayer lipid phases in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4112.

28 - Galli M, Comfurius P, Maasen C. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1990.

- 29 - Pierangeli SS, Harris EN. Induction of phospholipid-binding antibodies in mice and rabbits by immunization with human beta 2-glycoprotein I or anticardiolipin antibodies alone. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 269.
- 30 - Shoenfeld F, Meroni PL. The beta 2-glycoprotein I and antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 205.
- 31 - Pengo V, Biassiolo A, Fior MG. Autoimmune antiphospholipid antibodies are directed against a cryptic epitope expressed when beta 2-glycoprotein I is bound to a suitable surface. *Thromb Haemost* 1995; 73: 29.
- 32 - Gharavi AE, Sammaritano LR, Bovastro JL, Wilson WA. Specificities and characteristics of beta 2-glycoprotein I induced antiphospholipid antibodies. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 775.
- 33 - Aoki K, Dudkiewicz AB, Matsura E et al. Clinical significance of beta 2-glycoprotein I dependent anticardiolipin antibodies in the reproductive autoimmune failure syndrome: correlation with conventional antiphospholipid antibody detection syndromes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 926.
- 34 - McGlasson DL, Brandt JT. Lupus anticoagulants: Misnomer, paradox, riddle, epiphenom. *Hematol Pathol* 1988; 2: 121.
- 35 - Exner T, Rickard KA, Kronenberg H. A sensitive test demonstrating lupus anticoagulants and its behavioural patterns. *Br J Haematol* 1978; 40: 143.

- 36 - Kunkel LA. Acquired circulating anticoagulants. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1341.
- 37 - Exner T, Papadopoulos G, Koutts J. Use of a simplified dilute Rusell's viper venom time (dRVVT) confirms heterogeneity among "lupus anticoagulants". *Blood Coag Fibrinolysis* 1990; 1: 259.
- 38 - Saxena R, Saraya AK, Kotte VK, Sing YN, Prasad L, Malviya AN. Evaluation of four coagulation tests to detect plasma lupus anticoagulants. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 755.
- 39 - Bick RL. Lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. *Biomed Prog* 1993; 6: 35.
- 40 - Loizou S, McCrea JD, Rudge AC et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 738.
- 41 - Loizou S, Byron MA, Englert HA et al. Association of quantitative anticardiolipin antibody levels with fetal loss and time of loss in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1988; 68: 525.
- 42 - Hasselaar P, Derksen RHW, Blokzijl L, de Groot PG. Crossreactivity of antibodies directed against cardiolipin, DNA, endothelial cells and blood platelets. *Thromb Haemost* 1990; 63: 169.

- 43 - Carreras LO, Vermeylen JG. "Lupus" anticoagulant and thrombosis: Possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 1982; 48: 38.
- 44 - Tait JF, Gibson D, Fujikawa J. Phospholipid binding properties of human placental anticoagulant 1, a member of lipocortin family. *J Biol Chem* 1989; 264: 7944.
- 45 - Flaherty MJ, West S, Heimark R, Fujikawa K, Tait JF. Placental anticoagulant protein 1, measurement in the extracellular fluids and cells of the haemostatic system. *J Clin Lab Med* 1990; 115: 174.
- 46 - Cariou R, Tobelem G, Soria C, Caen J. Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1986; 314: 1193.
- 47 - Walker TS, Triplett DA, Javed N, Musgrave K. Evaluation of lupus anticoagulants: Antiphospholipid antibodies, endothelium associated immunoglobulin, endothelial prostacyclin secretion, and antigenic protein S levels. *Thromb Res* 1988; 51: 267.
- 48 - Khamashta MA, Harris EN, Gharavi AE et al. Immune mediated mechanisms for thrombosis: Antiphospholipid antibody binding to platelet membranes. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 849.

- 49 - Hammond A, Rudge A, Loizou S, Bowcock SJ, Walport MJ. Reduced numbers of complement receptor type 1 on erythrocytes are associated with increased levels of anticardiolipin antibodies. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 259.
- 50 - Davis WD, Brey RL. Complement activation in stroke associated with antiphospholipid antibodies (abstract). *Neurology* 1991; 41: 296.
- 51 - Bick RL, Ucar K. Hypercoagulability and thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1421.
- 52 - Lechner K. Lupus anticoagulants and thrombosis. p 525. In Verstraete M, Vermeylen J, Lijnen R, Arnout J (eds). *Thrombosis and Haemostasis*. Leuven University Press, Leuven, 1987.
- 53 - Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non SLE-disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682.
- 54 - Averbuch M, Koifman B, Levo Y. Lupus anticoagulants, thrombosis and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 1987; 293: 2.
- 55 - Elias M, Eldor A. Thromboembolism in patients with the "lupus" type circulating anticoagulant. *Arch Intern Med* 1984; 144: 510.

- 56 - Bernard C, Exquis B, Reber G, deMoerloos P. Determination of anticardiolipin and other antibodies in HIV-1 infected patients. *J AIDS* 1990; 3: 536.
- 57 - Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria DV et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: a prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68: 353.
- 58 - Ishii Y, Nagasawa K, Mayumi T, Niho Y. Clinical importance of persistence of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990; 47: 387.
- 59 - Rosove MH, Breuver PM. Antiphospholipid thrombosis clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303.
- 60 - Khamasta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med* 1995; 332: 993.
- 61- Doig RG, O'Malley CJ, Dauer R, MacGrath KM. An evaluation of 200 consecutive patients with spontaneous or recurrent thrombosis for primary hipercoagulable states. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 797.
- 62 - Tan EM, Cohen AS, Fries JS et al. The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271.

63 - Kene A, Woods R, Dowding V et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 346.

64 - Buchanan RC, Wardlaw JR, Riglar AG et al. Antiphospholipid antibodies in the connective tissue diseases: their relation to the antiphospholipid syndrome and form fruste disease. *J Rheumatol* 1989; 26: 757.

65 - Font J, Cervera R, Lopez-Soto A et al. Anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune diseases: isotype distribution and clinical associations. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 475.

66 - Shapiro LS. Large vessel arterial thrombosis in systemic sclerosis associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990; 17: 685.

67 . Jedryka-Goral A, Jagiello P, D'Cruz DP et al. Isotype profile and clinical relevance of anticardiolipin antibodies in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 889.

68 - Fort JG, Cowchock FS, Abruzzo JL, Smith J. Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 752.

69 - Fonseca E, Alvarez R, Gonzalez MR, Pascual D. Prevalence of anticardiolipin antibodies in subacute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1992; 1: 265.

- 70 - McHugh NJ, James IE, Plant GT. Anticardiolipin and antineutrophil antibodies in giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1990, 17: 916.
- 71 - Hull RG, Harris EN, Gharavi AE et al. Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 746.
- 72 - Efthimiou J, Harris EN, Hughes GRV. Negative anticardiolipin antibodies and vascular complications in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 725.
- 73 - Gold J, Haubenstock A, Zalusky R. Lupus anticoagulant and AIDS. *N Engl J Med* 1986; 314: 125.
- 74 - Masala C, Sorice M, Diprime MA. Anticardiolipin antibodies and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Intern Med* 1989; 110: 749.
- 75 - Haire W. The acquired immunodeficiency syndrome and the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1986; 105: 301.
- 76 - Misra R, Venables PJW, Watkins RP, Maini RM. Autoimmunity to cardiolipin in infectious mononucleosis. *Lancet* 1987; 2: 629.
- 77 - al-Saeed A, Makris M, Malia RG et al. The development of antiphospholipid antibodies in haemophilia is linked to infection with hepatitis C. *Br J Haematol* 1994; 88: 845.

78 - Colaco CB, Mackie IJ, Irving W, Machin SJ. Anticardiolipin antibodies in viral infections. *Lancet* 1989; 1: 622.

79 - Mackworth-Young CG, Harris EN, Steere AC et al. Anticardiolipin antibodies in Lyme's disease. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1052.

80 - Santiago MB, Cossermelli W, Tuma MF et al. Anticardiolipin antibodies in patients with infectious diseases. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 23.

81 - Asherson RA, Tikly M, Staub H et al. Infective endocarditis, rheumatoid factor, and anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 107.

82 - El-Royey A, Sela O, Isenberg DA et al. The sera of patients with Klebsiella infections contain a common idyotype Id and polynucleotide activity. *Clin Exp Immunol* 1987, 67: 249.

83 - Catteau B, Dellaporte E, Hachulla E et al. Mycoplasma infection with Stevens-Johnson syndrome and antiphospholipid antibodies, apropos of 2 cases. *Rev Med Interne* 1995; 16: 10.

84 - Dursen U, Paar D, Kolbel c et al. Lupus anticoagulant associated syndrome in benign an malignant systemic disease- analysis of 10 observations. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 852.

- 85 - Shaukat MN, Hughes P: Recurrent thrombosis and anticardiolipin antibodies associated with adenocarcinoma of the lung. *Postgrad Med* 1990; 66: 316.
- 86 - Marcus RM, Grayzel AI. A lupus antibody syndrome associated with hypernephroma. *Arthritis Rheum* 1979, 22:1396.
- 87- Green JA, Daewson AA, Wallsea W. Systemic lupus erythematosus and lymphoma. *Lancet* 1978, 2: 731.
- 88 - Harris EN, Gharavi AE, Hedge V et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985; 59: 231.
- 89 - Day JH, Cherrey R, O'Hara D, Carabelo J. Incidence of procainamide-induced lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 1987; 58. 394.
- 90 - Schlesinger P, Peterson L. Procainamide-associated lupus anticoagulants, thrombotic events. *Thromb Haemost* 1988; 31. 54.
- 91 - Zarrabi MH, Zucker S, Miller F et al. Immunologic and coagulation disorders in clorpromazine-treated patients. *Ann Intern Med* 1979; 91: 194.
- 92 - Chedid A, Chadalawad KR, Morgan et al. Phospholipid antibodies in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994; 20: 1465.

- 93 - Toda K, Akamatsu K, Konno T et al. Clinical significance of antiphospholipid antibodies in fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 27.
- 94 - Quintarelli C, Fero D, Valesini G et al. Prevalence of lupus anticoagulant in patients with cirrhosis: relationships with beta 2-glycoprotein plasma levels. *J Hepatol* 1994; 21: 1086.
- 95 - Jones HW, Ireland G, Senaldi G et al. Anticardiolipin antibodies in patients from Malaysia with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 173.
- 96 - McNeil HP, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies. *Aust NZ J Med* 1991; 21: 463.
- 97 - Kalunian KC, Peter JB, Middlekauff HR et al. Clinical significance of a single test for anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1988; 85: 602.
- 98 - Harris EN, Spinnato JA. Should anticardiolipins tests be performed in otherwise healthy pregnant women?. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165: 5.
- 99 - Fields RA, Toubbeh H, Seanes RP, Bankhust AD. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 1989; 16: 623.

- 100 - Asherson RA. Antiphospholipid antibodies and syndromes. In: Lahita RG (ed). *Systemic Lupus Erythematosus* (2nd edition). New York: Churchill Livingstone, 1992; 587.
- 101 - Avrameas S, Dighiero G, Lymberi P et al. Studies on natural antibodies and autoantibodies. *Ann Immunol* 1983; 134: 103.
- 102 - Kra-Oz Z, Lorber M, Shoenfeld Y, Scharff Y. Inhibitor(s) of natural anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 265.
- 103 - Tincani A, Carella G, Balestrieri G. Antiphospholipid antibodies and HLA. *Clin Exp Rheumatol* 1986; 4: 294.
- 104 - McNeil H, Gavaghan TP, Krilis SA et al. HLA-DR antigens and anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 425.
- 105 - Goldstein B, Smith CD, Sangar DFS. MHC class II studies of primary antiphospholipid antibody (APLA) syndrome and of serum antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1990; 33 (suppl): 215.
- 106 - Campos MT, Cuadrado MJ, Ocon P et al. Association between HLA class II antigens and primary antiphospholipid syndrome from the south of Spain. *Lupus* 1995; 4: 51.

- 107 - Kamboh MI, Wagenecht DR, MacIntyre JA. Heterogeneity of the apolipoprotein H*3 allele and its role in affecting the binding of apolipoprotein H (beta 2-glycoprotein I) to anionic phospholipids. *Hum Genet* 1995; 95: 385.
- 108 - Asherson RA. A "primary" antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1988; 15: 1742.
- 109 - Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. The "primary" antiphospholipid syndrome. major clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68: 366.
- 110 - Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a european multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3.
- 111 - Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi PA et al. Thrombosis and systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963. 62: 416.
- 112 - Peck B, Hoffman GS, Franck WA. Thrombophlebitis in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1978; 240: 1728.
- 113 - Alarcon-Segovia D, Osmandson PJ. Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1965; 62: 907.

- 114 - Asherson RA, Harris EN, Gharavi AE et al. Aortic arch syndrome associated with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1985; 50: 594.
- 115 - Drew P, Asherson RA, Zuk RJ et al. Aortic occlusion in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 612.
- 116 - Alarcon-Segovia D, Cardiel MH, Reyes E. Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol* 1989; 16: 762.
- 117 - Lie JT. Vasculopathy in the antiphospholipid syndrome: thrombosis or vasculitis, or both? *J Rheumatol* 1989; 16: 713.
- 118 - Briley DP, Coull BM, Goodnight SH. Neurological diseases associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989;25: 221.
- 119 - Asherson RA, Khamashta MA, Gil A et al. Cerebral vascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the "primary" antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 39.
- 120 - Kushner M, Simonian N. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and cerebral ischemia. *Stroke* 1989; 20: 225.

121 - Tietjen GE, Levine SR, Brown E, Mascha E, Welch KMA. Factors that predict antiphospholipid immunoreactivity in young people with transient focal neurological events. *Arch Neurol* 1993; 50: 833.

122 -Hess DC. Stroke associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23 suppl: I-23.

123 - Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KMA. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40: 1181.

124 - Mokri B, Jack CR, Petty GW. Pseudotumor syndrome associated with cerebral venous sinus occlusion and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1993; 24: 469.

125 - Asherson RA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and chorea. *J Rheumatol* 1988; 15: 377.

126 - Englert JH, Hawkes CH, Boey ML et al. Degos's disease: association with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1984, 289: 576.

127 - Asherson RA, Mayou S, Black M et al. Livedo reticularis, connective tissue disease, anticardiolipin antibodies and CNS complications. *Arthritis Rheum* 1987; 30 suppl: 69.

128 - Jonas J, Kolbe K, Volcker HE, Kalden JR. Central retinal artery occlusions in Sneddon's disease associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 37.

129 - Rautenberg W, Hennerici M, Arlich A et al. Immunosuppressive therapy in Sneddon's syndrome. *Lancet* 1988; 2: 629.

130 - Frampton G, Winer JP, Cameron JS, Hughes RAC. Severe Guillain-Barré Syndrome in association with IgA anticardiolipin antibody in a series of 92 patients. *J Neuroimmunol* 1988; 19: 33.

131 - Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C et al. Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990; 17: 1250.

132 - Montalban J, Cervera R, Font J et al. Lack of association between anticardiolipin antibodies in migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42: 681.

133 - Welch KMA, Levine SR. Migraine-related stroke in the context of the International Headache Society Classification of Head Pain. *Arch Neurol* 1990; 47: 458.

134 - Silvestrini M, Cupini LM, Matteis M, De Simone R, Bernardi G. Migraine in patients with stroke and antiphospholipid antibodies. *Headache* 1993; 33: 421.

135 - Mackworth-Young CG, Hughes GRV. Epilepsy: early symptom of lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 185.

136 - Kelly BJ, Cronin M, Curran JJ. Anticardiolipin syndrome resembling multiple sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 71.

137 - Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the heart: lessons and pitfalls for cardiologist. *Circulation* 1991; 84: 290.

138 - Hamsten A, Norberg R, Bjorkholm M et al. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 113.

139 - Morton KE, Gavahan TP, Kirilis SA et al. Coronary artery bypass failure: an autoimmune phenomenon? *Lancet* 1986; 2: 1353.

140 - Leung W, Wong KL, Au CP et al. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990; 89: 411.

141 - Leventhal LJ, Borofsky MA, Bergey PD, Schumaker SR. Antiphospholipid antibody syndrome with right atrial thrombosis mimicking an atrial myxoma. *Am J Med* 1989; 87: 111.

142 - Gertner E, Lie JT. Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhages and recurrent microvascular thrombosis in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1224.

143 - Cervera R, Font J, López-Soto A et al. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: a prospective analysis of a series of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 109.

144 - Yancey WB, Edwards NL, Williams RC Jr. Cryoglobulins in patients with SLE, livedo reticularis and elevated levels of anticardiolipin antibodies. *Am J Med* 1990; 88: 699.

145 - Alegre VA, Gastineau DA, Winkelmann RK. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Br J Dermatol* 1989; 120: 419.

146 - Smith KJ, Skelton HG, James WD et al. Cutaneous histopathologic findings in "antiphospholipid syndrome". *Arch Dermatol* 1990; 126: 1176.

147 - Asherson RA, Mackworth-Young CG, Harris EN et al. Multiple venous and arterial thromboses associated with a lupus anticoagulant and antibodies to cardiolipin in the absence of SLE. *Rheumatol Int* 1985; 5: 91.

148 - Hughes GRV, Mackworth-Young CG, Harris EN, Gharavi AE. Venooclusive disease in systemic lupus erythematosus: possible association with anticardiolipin antibodies? *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1071.

149 - Perez-Ruiz F, Orte Martinez FJ, Zea Mendoza et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in rheumatic diseases: report of seven cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 47.

150 - Kincaid-Smith P, Fairley KF, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy related failure. *Q J Med* 1988; 258: 795.

151 - Asherson RA, Hughes GRV. Recurrent deep venous thrombosis and Addison's disease in "primary " antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 378.

152 - Nagasawa K, Ishii Y, Mayumi T et al. Avascular necrosis of the bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 672.

153 - Branch DW. Thoughts on the mechanisms of pregnancy loss associated with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994; 3: 275.

154 - Aoki K, Hagashi Y, Hirao Y, Yagami Y. Specific antiphospholipid antibodies as predictive variable in patients with pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1993; 29: 82.

155 - Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1411.

- 156 - Levine SR, Crofts JW, Lesser R, Floberg J, Welch KMA. Visual symptoms associated with the presence of a lupus anticoagulant. *Ophthalmology* 1988; 95: 686.
- 157 - Kleiner RC, Najarian LV, Schatten S, Jabs DA, Patz A, Kaplan HJ. Vaso-occlusive retinopathy associated with antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant retinopathy). *Ophthalmology* 1989; 96: 896.
- 158 - Englert HJ, Hawkes CH, Boey ML et al. Deigo's disease: association with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1984; 289: 576.
- 159 - Ingram SB, Goodnight SH, Bennett RM. An unusual syndrome of devastating noninflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies: report of two cases. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1167.
- 160 - Heckerling PS, Froelich CJ, Schade SG. Retinal vein thrombosis in a patient with pernicious anemia and anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1989; 16: 1144.
- 161 - Brenner B, Metz L. Symptomatic antiphospholipid antibody after neuroleptic drugs. *Harefuah* 1995; 128: 416.
- 162 - Angellini L, Ravelli A, Caporati R, Rumi V, Nardocci N, Martini A. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994; 94: 500.

- 163 - Zierhut M, Klein R, Berg P, Turner KH, Raphael B. Retinale vaskulitis und antiphospholipid-antikörper. *Ophthalmologie* 1994; 91: 772.
- 164 - Graham EM, Spalton DJ, Barnard RO, Garner A, Russell RWR. Cerebral and retinal vascular changes in systemic lupus erythematosus. *Ophthalmology* 1985, 92: 444.
- 165 - Stafford-Brady FJ, Urowitz MB, Gladman DD, Easterbrook M. Lupus retinopathy: patterns, associations, and prognosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 9.
- 166 - Klinkhoff AV, Beattie CW, Chalmers A. Retinopathy in systemic lupus erythematosus: relationships to disease activity. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1152.
- 167 - Jabs DA, Fine SI, Hochberg MC, Newman SA, Heiner GG, Stevens MB. Severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 558.
- 168 - Lanham JG, Barrie T, Kohner EM, Hughes GRV. SLE retinopathy: evaluation by fluorescein angiography. *Ann Rheum Dis* 1982, 41: 473.
- 169 - Tolosa C, Ordi J, Jordana R, Selva A, Vilardell M. Occlusive ocular vascular disease and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 203.

170 - Vivancos J, López-Soto A, Font J, Balasch J, Cervera R, Reverter JC. Síndrome antifosfolípido primario: estudio clínico y biológico de 36 casos. *Med Clin* 1994; 102: 561.

171 - Castañón C, Amigo MC, Bañales JL , Nava A, Reyes PA.. Ocular vaso-occlusive disease in primary antiphospholipid syndrome. *Ophthalmology* 1995; 102: 256.

172 - Gastineau DA, Kazmier FJ, Nichols WL et al . Lupus anticoagulant: An analysis of the clinical and laboratory tests of 219 cases. *Am J Hematol* 1985; 19: 265.

173 - Asherson RA, Merry P, Acheson JF, Harris EN, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive ocular vascular disease in systemic lupus erythematosus and the "primary" antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 358.

174 - Gold DH, Morris DA, Hertrind P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 1972; 56: 800.

175 - Gerber SL, Cantor LB. Progressive optic atrophy and the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 443.

176 - Watts MT, Greaves M, Rennie IG,, Clearkin LG. Antiphospholipid antibodies in the aethiology of ischemic optic neuropathy. *Eye* 1991; 5: 75.

177 - Oppenheimer S, Hoffbrand BI. Optic neuritis and mielopathy in systemic lupus erythematosus. *Can J Neurol Sci* 1986; 13: 129.

178 - Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983; 1: 1361.

179 - Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstetr Gynecol* 1989; 160: 439.

180 - Triplett DA, Brandt JT. Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon. *Hematol Pathol* 1988, 2: 121.

181 - Perez MC, Wilson WA, Scopelitis E. Cyclophosphamide use in a young woman with antiphospholipid antibodies and recurrent cerebrovascular accident. *South Med J* 1989; 82: 1421.

182 - Frampton G, Cameron JS, Thom M, Jones S, Raftery M. Successful removal of antiphospholipid antibodies during pregnancy using plasma exchange and low dose prednisone. *Lancet* 1987; 2: 1023.

183 - Wapner RJ, Cowchock FS, Shapiro SS. Successful treatment in two women with antiphospholipid antibodies and refractory pregnancy losses with intravenous immunoglobulin infusions. *Am J Obstetr Gynecol* 1989, 161. 1271.

- 184 - Barbui T, Finazzi G, Falanga A, Cortelazzo S. Intravenous gammaglobulin, antiphospholipid antibodies and thrombocytopenia (letter). *Lancet* 1988; 2: 969.
- 185 - Krause I, Blank M, Gilbrut B, Shoenfeld Y. The effect of aspirin on recurrent fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod -Immunol* 1993; 29: 155.
- 186 - Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. Recurrent thromboembolic and stroke risk in patients with neurological events and antiphospholipid antibodies (abstract). *Ann Neurol* 1990; 28: 226.
- 187 - Shoenfeld Y, Fishman P. Role of IL-3 in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994; 3: 259.
- 188 - Rosove MH, Tabsh K, Wasserstrum N et al. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 630.
- 189 - Hasselaar P, Derksen RHW, Blokzijl L et al. Risk factors for thrombosis in lupus patients. *Ann Rheum Dis* 1989, 48: 933.
- 190 - Derksen RHW, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulation treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689.

191 - Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GRV. Evaluation of the anticardiolipin antibody test: report of an international workshop held April 1986. *Clin Exp Immunol* 1987; 68: 215.

192 - Merry P, Acheson JF, Asherson RA, Hughes GRV. Management of retinal vein occlusion. *Br Med J* 1988; 296: 294.

193 - Glacet-Bernard A, Bayain N, Crethien P, Cochard C, Leborg F, Coscas G. Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. A prospective study of 75 cases. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 790.

194 - Digre KB, Durcan FJ, Branch DW, Jacobson DM, Varner MW, Baringer JR. Amaurosis fugax associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989; 25: 228.

195 - Farmer SG, Kinyoun JL, Nelson JL, Wener MH. Retinal vasculitis associated with autoantibodies to Sjogren's syndrome A antigen. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 814.

196 - Tesar JT, McMillan V, Molina R, Armstrong J. Optic Neuropathy and central nervous system disease associated with primary Sjogren's syndrome. *Am J Med* 1992; 92: 686.

SIXTO CARRILLO PACHECO
MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN EL SÍNDROME
ANTIFOSFOLÍPIDO

APTO CUM LAUDE POR UNANIMIDAD

85

JUNIO

97

