

Importancia de la prueba de paralelismo en la dosificación de factores XII y XI de la coagulación en plasmas con anticoagulante lúpico positivo.

Importance of the parallelism test in the dosage of coagulation factors XII and XI in plasma with positive lupus anticoagulant.

Martha Castillo¹, Ana Isabel Mora², Ana Lucia Oliveros³, Gloria Ramos⁴

Proyecto aprobado según Acuerdo 081 de 07 de diciembre de 2020

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia

1. Martha Castillo. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.
2. Ana Isabel Mora. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.
3. Ana Lucia Oliveros. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.
4. Gloria Ramos. Universidad Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

Autor correspondiente: Martha Leonor Castillo Bohórquez, Calle 28 #5 B-02,

6012418800, mlcastillo@unicolmayor.edu.co ORCID: [https://orcid.org/0000-0001-](https://orcid.org/0000-0001-6729-1357)

6729-1357

RESUMEN

Introducción: La trombosis está asociada con factores de riesgo adquiridos o con estados de hipercoagulabilidad. Los anticuerpos antifosfolípidos, se encuentran en procesos infecciosos o asociados a trombosis arterial o venosa. Entre estos se encuentran el anticoagulante Lúpico, el cual se considera un inhibidor de interferencia porque prolonga in vitro las pruebas dependientes de los fosfolípidos.

Objetivos: Relacionar la actividad del factor XII y XI en pacientes con anticoagulante lúpico positivo. **Metodología:** De 55 plasmas, 34 cumplen los criterios de inclusión. Se dosificó factores XII y XI por métodos coagulo métricos. Muestras menores a 50 UI/dl se considera baja actividad de factor a las cuales se realiza la prueba de paralelismo. Si se evidencia una recuperación mayor 15% de Factor, se considera interferencia. Si por el contrario el resultado permanece con poca variación se confirma deficiencia del factor. **Resultados:** Las muestras con anticoagulante lúpico positivos se les realizó dosificación de Factor XI y XII, de 34 dosificaciones presentó disminución de factor XI, 79.4%(27/34), se realizó prueba de paralelismo y se observó recuperación del 100%; el factor XII, 29,4% (24/34) por debajo de 50 UI/dl y el 70.6% (10/34) normales, no se recuperó en el 22.2% (2/9) presentando déficit **Conclusiones:** El estudio de un PTT prolongado se realiza por sospecha de anticoagulante lúpico o deficiencia de factores, la importancia del laboratorio es que cada vez que se encuentre un factor de la coagulación disminuido hay que hacer el paralelismo para determinar si hay recuperación del factor o es déficit de este.

Palabras claves: Síndrome antifosfolípido, Anticoagulante lúpico, paralelismo, Factor XII, Factor XI

ABSTRACT

Introduction: Thrombosis is associated with acquired risk factors or hypercoagulable states. Antiphospholipid antibodies are found in infectious processes or associated with arterial or venous thrombosis. Among these are the Lupus anticoagulant, which is considered an interference inhibitor because it prolongs phospholipid-dependent tests in vitro. Objectives: To relate the activity of factor XII and XI in patients with positive lupus anticoagulant. **Methodology:** Of 55 plasmas, 34 meet the inclusion criteria. Factors XII and XI were dosed by coagulometric methods. Samples less than 50 IU/dl are considered low factor activity and the parallelism test is performed. If a recovery greater than 15% of Factor is evidenced, it is considered interference. If, on the other hand, the result remains with little variation, factor deficiency is confirmed. **Results:** The samples with positive lupus anticoagulant were dosed with Factor XI and XII, of 34 dosages, they presented a decrease in factor XI, 79.4% (27/34), a parallelism test was carried out and a recovery of 100% was observed; factor XII, 29.4% (24/34) below 50 IU/dl and 70.6% (10/34) normal, did not recover in 22.2% (2/9) presenting deficit **Conclusions:** The study of prolonged PTT is performed due to suspicion of lupus anticoagulant or factor deficiency. The importance of the laboratory is that each time a decreased coagulation factor is found, parallelism must be made to determine if there is recovery of the factor or if it is a deficiency.

Keywords: Antiphospholipid syndrome; Lupus anticoagulant; parallelism; Factor XI; Factor XII

INTRODUCCIÓN

Se considera la trombosis como una alteración de origen multifactorial secundario a alteraciones de la hemostasia, la función de las plaquetas, la activación de leucocitos y la pared vascular, que conlleva a la formación del coágulo y a la obstrucción del vaso sanguíneo ocasionando cambios en la calidad de vida de las personas que la padecen, como parálisis, pérdida de memoria, pérdida del habla, entre otros. La enfermedad, puede ser por hábitos tales como tabaquismo, sedentarismo, dislipidemias, obesidad o por enfermedades de origen genético y/o adquirido. El sostenimiento de la enfermedad y los costos hacen que se constituya un problema de salud pública.

Las investigaciones realizadas en modelos experimentales han confirmado, que los factores de coagulación plasmáticos también son alterados por los diferentes anticuerpos antifosfolípidos. Este tipo de anticuerpos pueden reconocer algunos epítopes de los factores de la coagulación, evidenciando la disminución de estas proteínas cuando se realiza la dosificación de la actividad funcional. Como in vitro se prolongan las pruebas dependientes de fosfolípidos principalmente el PTT, los principales factores a investigar son los factores XII y XI porque son factores de contacto que normalmente cuando están disminuidos no hay manifestaciones clínicas de sangrado, entonces la interferencia de estos anticuerpos logra evidenciar la disminución del nivel del factor. El punto importante para resaltar es el papel que juega el laboratorio en poder determinar, si efectivamente hay una

disminución de los factores o si la disminución es por la interferencia de los anticuerpos y ahí es donde se debe realizar la prueba de paralelismo haciendo las diluciones dependiendo de que tan bajo esta el factor 1/2 o 1/4, 1/8 o 1/16, sí hay recuperación de los factores indica que es por interferencia de los anticuerpos antifosfolípidos con los reactivos empleados en la prueba. Dentro de estos anticuerpos los más relevantes son los anticuerpos anticardiopinas, antifosfatidilserina, anticuerpos anti-Beta 2 glicoproteína y el anticoagulante lúpico. Los anticuerpos con títulos elevados persistentes se asocian a trombosis arterial, venosa, abortos a repetición

En el estudio, se dosificaron los factores XII y XI porque la variación en su actividad puede ser factor de riesgo adicional de trombosis en pacientes con anticoagulante lúpico positivo. La anticoagulación de elección en estos pacientes es con cumarínicos, el INR recomendado es entre 2 y 3.

La reducción de la concentración de factor XII hace que las prueba in vitro se prolonguen y puede llevar a las personas a desencadenar trombosis. Este proceso es debido a las mutaciones en el Gen F12, situado en el brazo largo del cromosoma 5 (5 q 35.5), este gen codifica para la proteína factor XII o Hageman, este factor está en el torrente circulatorio en forma inactiva, hasta que se encuentra con las paredes de los vasos lesionados y se activa e inicia la coagulación, interactuando con el factor XI. El factor XII también juega un papel importante en la estimulación de la inflamación, una respuesta normal del organismo a la infección, irritación y otras lesiones. Además, interactúa con otra proteína la precalicreina, esta interacción inicia reacciones químicas que dan lugar

a la liberación de Bradiquinina que promueve la inflamación, adicionalmente el factor XII activa al sistema fibrinolítico, activando al plasminógeno a su forma activa plasmina quien destruye los coágulos de fibrina y al fibrinógeno.

Se han identificado más de 20 mutaciones que dan lugar a la deficiencia del factor XII, la mayoría de las mutaciones sustituyen aminoácidos en el factor XII, lo que altera su estructura. La deficiencia se hereda con un patrón autosómico recesivo. Esta alteración del factor XII puede predisponer a las personas afectadas a desarrollar coágulos de sangre (trombos) a una edad temprana con mayor riesgo que la población general de desarrollar trombosis venosa profunda o trastornos de coagulación y abortos espontáneos repetidos e inexplicables en algunas mujeres afectadas. Los investigadores están estudiando medicamentos para bloquear (inhibir) el factor XII como una terapia potencial para las personas que son propensas a desarrollar coágulos de sangre.

EL factor XI se encuentra codificado por el gen F11, en el brazo largo del cromosoma 4 (4q32-35), al igual que muchos otros factores de coagulación, es una serina proteasa. En humanos el factor XI es activado por factor XIIa y la trombina, EL factor XIa activa al factor IX por la escisión selectiva de enlaces peptídicos. Es un desorden autosómico recesivo, lleva a sangrado, niveles elevados de factor XI han sido implicados en casos de trombosis generando estado procoagulante.

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) se clasifica como una enfermedad autoinmune con anticuerpos (acs) isotipo IgG / IgM/, IgA, se caracteriza por presentar una clínica de eventos trombóticos arterial o venoso, abortos recurrentes, hemocitopenias, anemias hemolíticas, alteraciones neurológicas con títulos elevados y persistentes de acs. Este SAF se presenta en dos formas SAF primario donde no se evidencia otra enfermedad autoinmune y SAF secundario donde se asocia con enfermedad autoinmune de base, la principal es LES. (1-4)

Los anticuerpos antifosfolípidos (aFL), son inmunoglobulinas muy heterogéneas contra los componentes celulares o contra los factores de la coagulación. Estos aFL actúan sobre mecanismos tanto procoagulantes, anticoagulantes a nivel de membrana de las células endoteliales, plaquetas, trofoblastos entre otras, estimulando estas células para aumentar la expresión y secreción de diferentes moléculas que favorecen los estados pre trombóticos. (1-4)

En el SAF se proponen varios mecanismos fisiopatológicos en donde los aFL alteran las reacciones homeostáticas procoagulantes y anticoagulantes que ocurren sobre la membrana celular, bloqueando la unión de la proteína con los fosfolípidos de carga negativa, además bloquea el acceso de otras proteínas a estos FL , por consiguiente se inhiben las reacciones de la coagulación dependiente de FL como son: inhibición de proteína C, proteína S, Antitrombina (AT), Annexin 5 A, inhibe la actividad anticoagulante de la B2 GPI, altera al sistema fibrinolítico, disminuye la producción PGI₂, aumento de TXA₂ en las plaquetas, todas estos eventos se asocian a estados pre trombóticos (5)

Los niveles elevados de factor XI de la coagulación predispone a la trombosis en los pacientes con SAF, se ha descubierto una relación entre la activación alterada factor XI y el Síndrome. El factor XI es una proenzima que es activada a XIa por acción del factor XII activado o trombina, el factor XIa es responsable de la activación del factor IX, que conduce a otras reacciones enzimáticas para la generación de trombina. (6-10)

Se tiene evidencia de que los enlaces disulfuros en el Factor XI se reducen a tioles libres por acción de las enzimas oxidoreductasas sobre el factor XI; la activación del factor XI por acción de la trombina o factor XIIa y tratado con la TRX1, incrementó significativamente el XIa reducido, en comparación con el XI oxidado, esto refleja que el factor XI reducido se activa más eficientemente que la proteína oxidada. Para verificar lo anteriormente relacionado se realizó la prueba de ELISA para medir el factor XI reducido en pacientes con SAF, reveló que estos pacientes tienen niveles en plasma más altos FXI reducido que los controles normales, esto contribuye a comprender la predisposición a la trombosis cuando hay niveles elevados de FXI reducido (11)

El anticoagulante lúpico positivo con anti B2GPI o anti-CL, es un factor de riesgo para trombosis y para un embarazo después de 12 semanas, en un estudio realizado en personas menores de 70 años con un primer episodio de trombosis se mostró que 3.1% de las personas con trombosis venosa profunda fueron positivos para AL. En un estudio de casos en mujeres menores de 50 años, el 17% de los pacientes con accidente cerebro vascular fueron positivos para AL y el riesgo aumento en las mujeres que tomaban anticonceptivos orales. El AL con

presencia de aB2GPI se correlaciona con más riesgo de trombosis que el AL por autoanticuerpos antitrombina, se pueden encontrar pacientes asintomáticos positivos para AL, aCL y aB2GPI con riesgo de un primer evento trombótico son denominados triples positivos, estos pacientes tiene títulos altos de anticuerpos, que se une al epítipo principal de los LB en el dominio I de la B2GPI; dominio I aB2GPI, asociado al alto riesgo de trombosis por acción de los autoanticuerpos. También pruebas han detectado autoanticuerpos al complejo fosfatidilserina – protrombina, esto puede ayudar al diagnóstico de SAF y la asociación con alto riesgo de trombosis (12-14)

Los aFL requieren la presencia de B2GP para unirse a la cardiolipina, los aB2GPI son de baja afinidad que se aumenta cuando se une a la proteína B2GPI. La fibrinólisis también se ve afectada debido a la disminución de la proteína C porque la PCA disminuye la actividad del PAI 1 producido por las células endoteliales, como bien se sabe, esta molécula es un inhibidor del activador de plasminógeno, indirectamente disminuye su actividad haciendo que el coágulo no se degrade, por otra parte la plaqueta es activada por el complejo aB2GPI-B2GPI aumentando la producción de TXA2 potente vasoconstrictor y agregante plaquetario, también inhibe la Antitrombina que inhibe al factor IXa, Xa y la Trombina. (15).

El anticoagulante lúpico depende de los FL, es responsable de prolongar el tiempo de coagulación in vitro y está asociado a aCL, a B2GPI generando trombosis y abortos. Los anticoagulantes orales directos contra trombina y Xa, la heparina y antagonistas de la vitamina K, se usan para prevenir la trombosis venosa y

arterial, pero pueden ser responsables de resultados falsos positivos para AL en las pruebas de laboratorio. (16)

La importancia del factor XII es participar en la activación de la vía intrínseca de la coagulación y del plasminógeno para general plasmina. La deficiencia de este factor se asocia más a complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas que conduce a infarto de miocardio y embolia pulmonar potencialmente mortal, abortos involuntarios, accidentes cerebrovasculares, entre otros. (10)

El tratamiento adicional de anticoagulantes directos (DOACs) contra los factores mencionados y reducir eventos trombóticos agregados en pacientes con SAF refractarios a tratamientos convencionales que presentan nefropatía, deben ser administrados con cuidado, la acción del anticoagulante se inicia 2 horas después de la primera dosis a diferencia de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, si se interrumpe el anticoagulante pierde rápidamente la acción, en su mayoría eliminados por la orina (17-21).

MATERIALES Y METODOS

Esta investigación es de tipo descriptivo, de corte transversal, correlacional, no experimental. El proyecto es avalado por el comité de Investigaciones de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

Se seleccionaron 55 plasmas de los cuales 34 plasmas cumplen los criterios de inclusión: muestras de pacientes con PTT prolongado con anticoagulante lúpico positivo y criterios de exclusión: muestras de pacientes anticoagulados con

inhibidores directos como Rivaroxaban y Apixaban, inhibidores directo de factor X y Dabigatran inhibidor directo de la trombina

Para el análisis estadístico se realizó análisis descriptivo de las variables continuas se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para definir el tipo de distribución de las variables, en las variables de distribución no normal se presentó la mediana, el rango intercuartil (RI) y los valores máximo y mínimo. Se presentan proporciones en las variables categóricas. Para los análisis bivariados se utilizó la prueba de Chi cuadrado de diferencia de Pearson, la prueba de Mann-Whitney, la prueba de Kruskal-Wallis, la prueba de Kruskal Wallis y la prueba binomial.

Se considero una diferencia significativa un valor de $p \leq 0.05$. Se utilizo el programa estadístico SPSS 25.

Se dosifican los factores XII y XI de la coagulación en los plasmas por métodos coagulométricos empleando los equipos CA 1500 y CS-2100i. La prueba se realiza mezclando plasma deficiente del factor a cuantificar con el plasma del paciente. Se realiza un TTP para el caso de los factores XI y XII. Los segundos dados se interpolan en la curva de calibración específica para cada factor y los resultados se expresan en UI/dl.

La curva de calibración se hace con las diluciones definidas para cada factor, siguiendo el protocolo del manual de programación de cada equipo. El equipo automáticamente toma los tiempos de coagulación de cada una de las diluciones y realiza la gráfica de la curva con sus correspondientes a la actividad del factor.

Las muestras con resultados menores de 50 UI/dl se considera con valor de bajo de actividad de factor, por la posibilidad de que sea por interferencia del anticoagulante lúpico se realiza la prueba de paralelismo, la cual se realizó diluyendo el plasma $\frac{1}{4}$ y se dosificó el factor nuevamente. Si se evidencia una recuperación mayor 15% de Factor, se considera que existe **recuperación del factor al realizar dilución (paralelismo)**. Si por el contrario el resultado del factor permanece con poca variación en las diferentes diluciones, es decir cercano al valor inicial y se valida con la nota: **No se observa recuperación del factor al realizar la dilución (paralelismo), lo que confirma deficiencia del factor.**

RESULTADOS

Descripción de características demográficas con anticoagulante lúpico positivo

Del total de 55 muestras analizadas que fueron positivas para anticoagulante lúpico, el 58.2% (32/55) tenían PTT prolongado y 3.6% (2/55) tenían PTT normal.

Tabla 1 resultado de Anticoagulante lúpico.

		Negativo	Positivo	Total	p
Masculino	No.	11	18	29	0,968
	Porcentaje	52,4	52,9	52,7	
Femenino	No.	10	16	26	
	Porcentaje	47,6	47,1	47,3	
		21	34	55	
p: Chi al cuadrado de diferencia					
No hay diferencia en el tipo de anticoagulante Lúpico según sexo					

Del total de 34 muestras positivas para anticoagulante lúpico, 18 (52.9%)

corresponde a hombres 16 (47.1%) a mujeres. (Tabla 1)

Tabla 2 Relación entre la edad y género

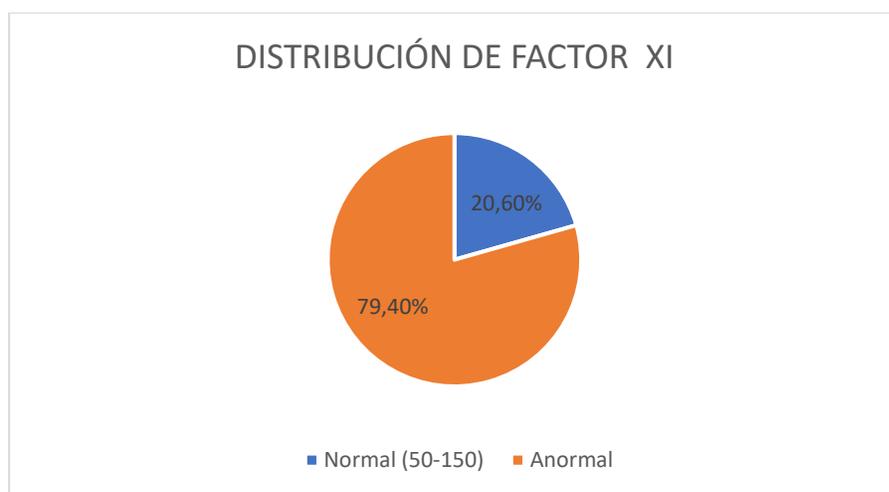
			Hombres	Mujeres	Totales	p
Edad	8 a 13 años	Número	8	1	9	NA
		Porcentaje	44,40%	6,30%	26,50%	
	14 a 23 años	Número	3	5	8	
		Porcentaje	16,70%	31,30%	23,50%	
	24 a 40 años	Número	4	6	10	
		Porcentaje	22,20%	37,50%	29,40%	
	> 40 años	Número	3	4	7	
		Porcentaje	16,70%	25,00%	20,60%	
	Total	Número	18	16	34	0.552

P: Chi al cuadrado de diferencia

No hay diferencia en la distribución del tipo de anticoagulante lúpico según grupos de edad

Es de resaltar que en los rangos de 8 a 13 años es mayor el número de hombres que de mujeres a diferencia de los otros rangos en los cuales los valores son muy similares tanto en hombres como mujeres.

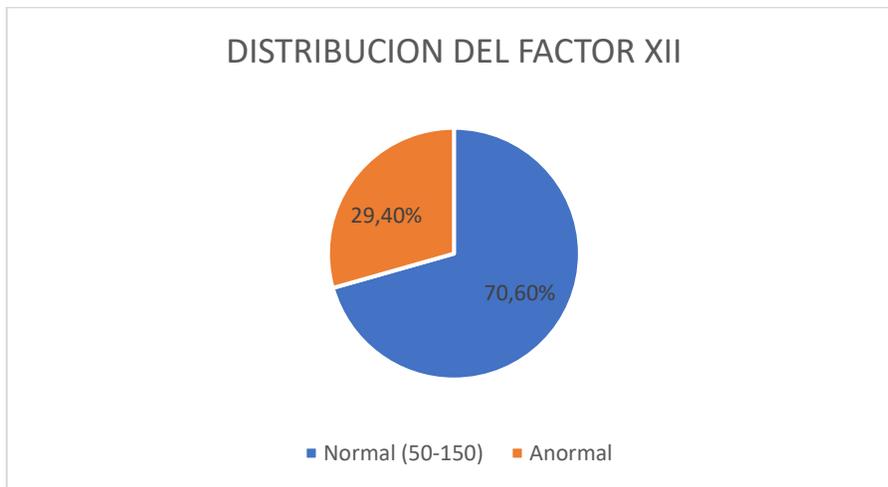
Gráfica 1 Factor XI según UI/dl



La distribución del factor XI no es normal, mediana de 33.85 UI/dL, rango intercuartil 31.5, mínimo 33.2 y máximo 88.1. Se considera un valor normal de 50 a 150 UI/dL del factor XI

Como se observa el 20.6% (7/34) fueron normales y el 79.4% (27/34) por debajo de 50 UI/dl

Gráfica 2 factor XII según UI/dl



La prueba de distribución del factor XII es normal. Media:64,91. Desviación estándar 29.19. Mínimo :4.5Maximo 122.0. Se considera un intervalo normal de 50 a 150 UI/dl

Como se puede observar el 29,4% (24/34) por debajo de 50 UI/dl y el 70.6% (10/34) normales.

Tabla 3 Relación entre el Factor XI y el Factor XII

		Factor XII			
		Normal (50-150)	Anormal	Total	
Factor XI	Normal (50-150)	Número	7	0	7

	% del total	20,60%	0,00%	20,60%
	Recuento	17	10	27
Anormal	% del total	50,00%	29,40%	79,40%
Total	Recuento	24	10	34
	% del total	70,60%	29,40%	100,00%

Del total de las 34 muestras, el 20.6%, se encontró con los dos factores entre los límites normales, y el 29,4% los dos con factores anormales, el factor con mayor alteración es el factor XI

Paralelismo, dilución 1/4 para factor XI

De las muestras 27 con factor XI inferior a 50 UI/dl, se realizó paralelismo (dilución 1/4) a 20 que corresponde a 74% (20/27).

Tabla 4 frecuencia de recuperación del Factor XI con dilución 1/4

	No	%
Recupero	20	100
Total	20	100,0

Las 20 muestras de factor XI a la que se realizó paralelismo, el 100% se recupero

De las 10 muestras con factor XII inferior a 50 UI/dL se realizó paralelismo (dilución 1/4) a 9 que corresponde al 90 % (9/10)

Tabla 5 frecuencia de recuperación del Factor XII con dilución 1/4

	No	%
No recupero	2	22.2
Recupero	7	77.8
Total	9	100

De las nueve muestras a las que se realizó paralelismo 22.2 % (2/9) no recuperaron lo que sugiere deficiencia de factor y 77.8 % (7/9) si recupero

De las 10 muestras a las cuales se les realizo paralelismo para factor XI y XII, 7 recuperaron en ambos factores

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio de factores XII y XI en los plasmas con PTT prolongado con pacientes con antecedentes de estados de hipercoagulabilidad, se les realizó la prueba de anticoagulante Lúpico de los cuales fueron positivas el 61.8 %. A todas las muestras con AL positivas se les realizó dosificación de Factor XI y Factor XII, de las 34 dosificaciones en 27 (70.6 %), se presentó disminución de factor XI, en estos se realizó la prueba de paralelismo (dilución $\frac{1}{4}$) y se observó interferencia de los acs antifosfolipídicos en el 79.4%, en la cual se observó recuperación del 100% del factor. Estos datos observados en las muestras analizadas reflejan la importancia de que en todos los laboratorios de hemostasia donde se realicen estas pruebas de dosificación de factores y estos se encuentren disminuidos se realice las pruebas de paralelismo, para evaluar la interferencia por posibles anticuerpos, y de esta manera los resultados emitidos sean utilizados por los médicos para seguir las mejores conductas clínicas en beneficio de los pacientes. Como recomienda las guías de la FMH (22)

Es de anotar que al realizar la determinación del factor XII de las muestras positivas para el anticoagulante lúpico, se encontró interferencia de los acs antifosfolipídicos en el 29.4%, por lo que se realizó la prueba de paralelismo (dilución $\frac{1}{4}$) en la cual se observó recuperación en el 77.8% y no se recuperó el 22.2%, confirma la deficiencia de factor. Estos datos dejan claro la importancia de realizar el paralelismo en los laboratorios de hemostasia dado que se pueden encontrar muestras con déficit reales de factor XII, pero también otros que

simplemente son dados por la interferencia de los anticuerpos antifosfolípidos. Cuando recibimos muestras con PTT prolongados nos podemos encontrar en diferentes escenarios, muestras con déficit reales de algún factor de la coagulación (Factor XI y XII), muestras con AL positivos acompañadas de un déficit de algún factor de contacto o únicamente muestras con AL positivo con dosificación de factores normales después de realizar las pruebas de paralelismo.

Esta experiencia con este trabajo deja claro la importancia del laboratorio clínico en la realización de estas pruebas y que los profesionales responsables puedan hacer los estudios complementarios que se requieran para dar una correcta y clara interpretación de los resultados. Unas pruebas bien realizadas e interpretadas facilitarán la correlación clínica y así el médico tratante tomará las mejores conductas en especial porque estos pacientes recibirán una anticoagulación crónica. Por otro lado, hay que recordar que el laboratorio debe tener siempre una excelente comunicación con el médico tratante para confirmar cualquier hallazgo de interés encontrado. Como recomienda las guías de la FMH (22)

Al realizar el estudio comparativo entre los factores XII y XI, se encontró que el 29.4% estaban alterados los dos factores, se presenta mayor incidencia de alteración en el factor XI además de mayor frecuencia en niños de género masculino.

Un hallazgo de resaltar es que los valores de PTT más prolongados se encontraron en los niños de 8 a 13 años con respecto a los otros grupos de edad.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen a la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca por brindar los recursos para la realización del proyecto de investigación del grupo Eritron

CONFLICTO DE INTERESES:

Las autoras expresan que no existen conflictos de intereses

FINANCIACIÓN

La universidad Colegio Mayor de Cundinamarca financio el proyecto por convocatoria interna según Acuerdo 081 del 7 de diciembre de 2020

REFERENCIAS

1. **Nuñez. C, Cabiedes J.** Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípido. Reumatol Clin. 2011; 7(1):72–76.

DOI: 10.1016/j.reuma.2009.10.005

2. **García D, Erkan D.** Diagnosis and Management of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2018; 378:(21):2010-2021. doi:

10.1056/NEJMra1705454.

3. **Chaturvedi S, Mc Grae.** Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood rev* 2017;31(6);406-417. doi: 10.1016/j.blre.2017.07.006.
4. **Oosting JD, Preissner Kt. Hughes.** Syndrome Antiphospholipid Syndrome. Ed Springer, *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;32(1):3-12
5. **Espinosa G, Cervera R.** Mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome *Inmunología.* 2003; 22 (1) :53-62.
6. **Giannakopoulos B.** The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*; 2013, 368(11):1033-44. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMra1112830
7. **Wang X, Cheng Q, Xu L, Feuerstein GZ, Hsu MY, Smith.** Effects of factor IX or factor XI deficiency on ferric chloride-induced carotid artery occlusion in mice. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(4): 695-702. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01236.x.
8. **Renné T, Pozgajova M, Gruner S y col.** Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med.* 2005; 202(2): 271–281. doi: 10.1084/jem.20050664
9. **Del Carpio-Orantes L.** Deficiencia de factores de la coagulación IX, XI, XII y lupus eritematoso sistémico. *Rev Hematol Mex.* 2019;20(2):137-141.

10. **Chaudhry, L. A., El-Sadek, W., Chaudhry, G. A., & Al-Atawi, F. E.** Factor XII (Hageman Factor) Deficiency: a rare harbinger of life-threatening complications.

The Pan African medical journal, 2019, 33, 39.

<https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.39.18117>

11. **Giannakopoulos B, Gao L, Qi M, et al.** Factor XI is a substrate for oxidoreductases: enhanced activation of reduced FXI and its role in antiphospholipid syndrome thrombosis. *J Autoimmun.*2012;39(3):121-129. doi:

10.1016/j.jaut.2012.05.005

12. **Emsley J, McEwan P, Gailani D.** Estructura y función del factor XI. *Blood* (2010) 115 (13): 2569–2577.

13. **Amory, Levine S y col.** Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombotic events: persistence and portfolio. *Cerebrovas Dis.* 2015; 40(5-6):293-300 doi:

10.1159/000441362.

14. **Pierangeli S, Espinola R.** Los efectos trombogénicos de los anticuerpos antifosfolípidos están mediados por la molécula de adhesión celular intercelular -1, la molécula de adhesión celular vascular -1 y la selectina. 2001; P. 88 :245-250.

15. **Mackworth G.** Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. Clin Exp Immunol. 2004 Jun; 136(3): 393–401.doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02497.x
16. **Hoxaha A, Banzato A.** Detection of lupus anticoagulant in the era of direct oral anticoagulants autoimmun Reviews. Italia. 2017; 16(2): 173-178 doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.010.
- 17.**Merriman E,Kaplan Z y Col.** Rivaroxoban and false positive lupus anticoagulant testing. Thromb Haemost. 2011 ;105(2):385-6. doi: 10.1160/TH10-08-0511
18. **Arachchillage Dr, Mackie LJ.** Interactions between Rivaroxoban and antiphospholipid antibodies in thrombotic antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2015 ;13(7):1264-1273. doi: 10.1111/jth.12917
19. **PengoV, Denas.** Diagnostic and treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome (APS): A personal perspective. Thromb Res. 2018;169-35-4 doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.011
- 20.**Ortiz E et al.** Inhibidores adquiridos de la coagulación en una paciente con lupus eritematoso sistémico y anticuerpos antifosfolipídicos: respuesta a Rituximab. Reumatol Clin. 2008;4(2):74-6 DOI: 10.1016/S1699-258X(08)71804-7

21. **Marine L, Urbina J.** Mechanical and pharmacochemical trombolysis in deep venous thrombosis with no clinical response to conventional treatment. Rev Med Chil. 2017 Jan;145(1):63-71. doi: 10.4067/S0034-98872017000100009.

22. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A.** Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia. Tercera edición. Capítulo 3, págs 43 - 53 – 55 - 56