



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE :
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. JORGE FUENTES LEON**

ASESOR DE TESIS :
DR. ROGELIO ZACARIAS CASTILLO



MEXICO D.F.

ENERO DEL 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. OCTAVIO SIERRA MARTINEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA RITA VALENZUELA ROMERO
JEFA DE ENSEÑANZA DE PREGRADO Y POSTGRADO

DR ROGELIO ZACARIAS CASTILLO
PROFESOR TITULAR Y JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA INTERNA

AGRADECIMIENTOS.

A mis ejemplares padres por contar siempre con su apoyo
y forjarme lo que ahora soy!

A Marina por estar siempre a mi lado,
aún en las guardias.

A mis hijos: Nayeli, Rebeca
y en especial a ti Jorge, por su paciencia enorme

Al Dr. Oscar de Gyvez Osuna †
Por todas las oportunidades y ser ejemplo de dignidad y humanismo

Al Hospital Manuel Gea González
Por todo!

CONTENIDO

1.- Índice.....	1
2.- Resumen.....	2
3.- Introducción.....	3
4.- Clasificación.....	5
5.- Criterios Diagnósticos.....	7
6.- Fisiopatología.....	8
7.- Cuadro Clínico.....	11
8.- Laboratorio y Gabinete.....	13
9.- Tratamiento.....	16
10.- Anexo.....	20
11.- Bibliografía.....	21

Palabras clave: Síndrome Antifosfolípido, Anticardilipina, Anticoagulante Lúpico

RESUMEN

En el proceso de la formación educativa del Médico Internista no se puede dejar de lado el estudio del Síndrome de anticuerpos antifosfolípido ó Síndrome antifosfolípido; puesto que es una patología que día a día cobra mucha importancia. La complejidad del diagnóstico es todo un reto en la cual se tiene que realizar un esfuerzo tanto desde el punto de vista del clínico, como de laboratorio. El diagnóstico diferencial no es fácil para el residente interesado y avezado en el campo de la inmunología. El hecho de no pensar en esta entidad puede ser catastrófico y mortal para el paciente que presente dicho síndrome. Es por ello que nos propusimos una revisión del tema y como tal lo exponemos aquí. Además esta patología no es privativa del adulto joven ó mayor, ya que también puede afectar por igual al paciente pediátrico.

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos(SAAF ó SAF) se caracteriza por, frecuentes trombosis venosas ó arteriales, perdidas repetidas de la gestación sea por abortos ó fetales; afectando fundamentalmente a mujeres jóvenes, también como se comento previamente que afecta a niños^{1,2,3,4,5}, se acompaña de Trombocitopenia, presencia de Anticuerpos antifosfolípidos: Anticardiolipina (ACL) y el Inhibidor Lúpico (IL)^{6,7,8}; puede presentarse así mismo Preeclampsia en las pacientes⁽⁹⁾; alteraciones neurológicas y un síndrome pleuropulmonar postparto^{14,15,16}

Las cifras de frecuencia de este Síndrome en México, no existen o son muy aislados. Hay series internacionales refiriendo que, entre el 10% y el 48% de los casos de pérdidas frecuentes de los embarazos puede ocurrir este Síndrome. Pueden estar presentes los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante Lúpico entre el 2.2% y 4% de las pacientes embarazadas y sin evidencia clínica del síndrome ya sea del primero ó ambos. Lockwood y col encontraron una incidencia del Anticoagulante Lúpico en una relación del 2.7:1000 de una población obstétrica en general; y de los anticuerpos anticardiolipina en una proporción de 22:1000 pacientes.^{9,13} En el Síndrome de Anticuerpos antifosfolípidos es muy frecuente que los pacientes que cursen con Lupus Eritematoso Sistémico y se estima que cuando cursan con esta patología se pueden presentar los anticuerpos anticardiolipina entre un 20 a 30%; aunque hay otras series que marcan del 25 hasta el 50% de anticuerpos anticardiolipina y por este hecho se incrementa el riesgo de presentar el SAAF.^{10,11,12} Se clasifica en primario ó secundario

La presencia de Anticuerpos antifosfolípidos es suficiente para predecir la muerte fetal ó trombosis durante el embarazo entre el 46 al 76%,^{5,10,13}

El tratamiento no ha dejado de ser controversial al través del tiempo. Sin embargo casi todos coinciden en los aspectos básicos que mencionaremos a continuación. Eliminar factores de riesgo cardiovascular en los pacientes que cursen con SAF sea primario ó secundario, como son el: Control de la Hipertensión Arterial Sistémica; e, al igual que controlar; la Hipercolesterolemia del tabaquismo, Evitar el uso de anticonceptivos orales. Control de la Obesidad del hipostatismo; control metabólico estricto en caso de Diabetes Mellitus, así como de Enfermedades Sistémicas tales como, Insuficiencia Renal ó hematológicas.

Las heparinas pueden ser consideradas para el tratamiento en una fase aguda; ya sean de tipo estándar ó de bajo peso molecular. Sin embargo considerando que las ó los pacientes requerirán tratamiento anticoagulante por un largo periodo de tiempo toda vez que se estabilice el paciente se deberá de cambiar a la anticoagulación por la vía oral.^{41,42}

INTRODUCCION

En el proceso de la formación educativa del Médico Internista no se puede dejar de lado el estudio del Síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) ó Síndrome antifosfolípido (SAF); puesto que es una patología que día a día cobra mucha importancia. La complejidad del diagnóstico es todo un reto en la cual se tiene que realizar un esfuerzo tanto desde el punto de vista del clínico, como de laboratorio. El diagnóstico diferencial no es fácil para el residente interesado y avezado en el campo de la inmunología. El hecho de no pensar en esta entidad puede ser catastrófico y mortal para el paciente que presente dicho síndrome. Es por ello que nos propusimos una revisión del tema y como tal lo exponemos aquí.

No hay que olvidar que esta patología no es privativa del adulto joven ó mayor, sino que también puede afectar por igual al paciente pediátrico

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos se caracteriza por, frecuentes trombosis venosas ó arteriales, perdidas repetidas de la gestación sea por abortos ó fetales; afectando fundamentalmente a mujeres jóvenes, también como se comento previamente que afecta a niños^{1,2,3,4,5}, se acompaña de Trombocitopenia, presencia de Anticuerpos antifosfolípidos: anticardiolipina (ACL) y el Inhibidor Lúpico (IL)^{6,7,8}; puede presentarse así mismo Preeclampsia en las pacientes⁽⁹⁾; alteraciones neurológicas y un síndrome pleuropulmonar postparto^{14,15,16}

Las cifras de frecuencia de este Síndrome en México, no existen o son muy aislados. Hay series internacionales refiriendo que, entre el 10% y el 48% de los casos de pérdidas frecuentes de los embarazos puede ocurrir este Síndrome. Pueden estar presentes los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante Lúpico entre el 2.2% y 4% de las pacientes embarazadas y sin evidencia clínica del síndrome ya sea del primero ó ambos. Lockwood y col encontraron una incidencia del Anticoagulante Lúpico en una relación del 2.7:1000 de una población obstétrica en general; y del los anticuerpos anticardiolipina en una proporción de 22:1000 pacientes.^{9,13} . En el Síndrome de Anticuerpos antifosfolípidos es muy frecuente que los pacientes que cursen con Lupus Eritematoso Sistémico y se estima que cuando cursan con esta patología se pueden presentar los anticuerpos anticardiolipina entre un 20 a 30%; aunque hay otras series que marcan del 25 hasta el 50% de anticuerpos anticardiolipina y por este hecho se incrementa el riesgo de presentar el SAAF.^{10,11,12}

La presencia de Anticuerpos antifosfolípidos es suficiente para predecir la muerte fetal ó trombosis durante el embarazo entre el 46 al 76%,^{5,10,13}

Historia

El primer anticuerpo antifosfolípido fue descubierto en 1906 en pacientes con sífilis; esta prueba es ampliamente conocida como luética ó VDRL (*Venereal Disease, Research Laboratory*) y en el caso de Síndrome de anticuerpos antifosfolípido se ha conocido ampliamente como falsa positiva. Años más tarde se identificó la cardiolipina, un fosfolípido mitocondrial, derivado del corazón de buey; esta prueba es mejor conocida por reacción de Wassermann¹⁷. Y es un antígeno importante para detección de la Sífilis^{18,19,20}. Utilizándose esta desde los años cincuentas del siglo XX.⁽¹⁴⁾

En 1999 se utiliza otra prueba para el diagnóstico de este síndrome; en la que se usa el veneno de la víbora de Russell ó por sus siglas en inglés: DRVVT (*Dilute Russell, Viper Venom Time*).^{16,17} No se debe de olvidar esta prueba, ya que casi no se usa en la actualidad, porque los laboratorios de Hematología utilizan pruebas muy específicas o dirigidas cuando se presupone que existe algún fenómeno de trombofilia.

El Término Síndrome Antifosfolípido fue introducido en 1986, para formalizar la asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y un estado de hipercoagulabilidad y pérdidas fetales.¹⁴

En los inicios de la década de los noventas se encuentra otra asociación de anticuerpos contra fosfolípidos unidos a las proteínas del plasma, como son los que van dirigidos a la proteína β_2 - Glicoproteína I (*beta dos Glicoproteína Independiente*).¹⁸

Predisposición Genética:

Sin duda hoy en día los factores genéticos juegan un papel importante en la génesis de todas las patologías que ocurren en el ser humano y el SAAF cuenta con varios factores del sistema HLA, para desarrollar esta entidad. Y De los que se han encontrado asociaciones importantes para desarrollar el SAAF son el HLA-DR4, HLA-DR7 Y HLA-DQ7. De estos el HLA-DR7 en Canadá Alemania Italia y México se han encontrado importantes asociaciones y del HLA-DQw7 en América y España.^{19,20}

CLASIFICACION:

Esta puede ser asociada ó no a otra patología ¹⁹:

1.- Primario ó

2.- Secundario:

El de tipo primario es cuando no se ha encontrado asociado a ninguna otra patología que pueda dar origen a este síndrome.

En el de tipo secundario, se presenta cuando se le ha asociado a muy diversas patologías. Como pueden ser las siguientes:

a.-Enfermedades de tipo autoinmune: Lupus Eritematoso Sistémico (patología con la que mas frecuentemente se asocia); Síndrome de Lupus Like, Enfermedad Mixta del tejido conectivo, Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjogren, Esclerosis Sistémica, Policondritis; o bien ser secundario a otro de de patologías como puede ser la Púrpura Trombocitopénica Autoinmune, la Tiroiditis autoinmune, Miastenia Gravis, Esclerosis Múltiple, o la Diabetes Mellitus Tipo I.

b.-Patologías oncológicas: pueden dar origen a este síndrome: tumores gigantes: Timoma, o bien carcinomas de cualquier especie.

c.-Patologías hematológicas: como son los procesos mieloproliferativos, leucemias, linfomas o Gamopatías monoclonales.

d.-Fármacos como son: procainamida, hidralazina, beta bloqueadores, quinina o quinidina, fenotiazinas, la fenitoina, el interferón alfa, anticonceptivos orales, o la intoxicación etílica.

e.-Infecciones como: la Sífilis, Enfermedad de Lyme, Tuberculosis, Endocarditis Bacteriana, Micoplasma Pneumonie, por Virus de Inmunodeficiencia Humana o bien por cualquier hepatitis secundaria a la hepatitis A,B o C; Parvovirus B19; Citomegalovirus, Epstein Barr, Malaria o Lepra.

f.- Otro tipo de patologías, tales como: Vasculitis, Arteritis del Temporal, Enfermedad de Takayasu, Púrpura de Henoch Scholcin, Poliarteritis Nodosa, fiebre Reumática, Síndrome de Guillan Barre, Cirrosis Hepática en fase terminal, o bien a los que se le a denominado Ateroesclerosis Acelerada.

Utilizaremos una tabla para ejemplificar como puede presentarse en Síndrome de Anticuerpo antifosfolipido según sea primario secundario y cuales son las patologías a las que puede ser secundario.

ndocarditis Bacteriana, Micoplasma Pneumonie, por Virus de Inmunodeficiencia, Humana o bien por cualquier hepatitis secundaria a la hepatitis A,B o C; Parvovirus B19; Citomegalovirus, Epstein Barr, Malaria o Lepra.

f.- Otro tipo de patologías, tales como: Vasculitis, Arteritis del Temporal, Enfermedad de Takayasu, Púrpura de Henoch Schölein, Poliarteritis Nodosa, fiebre Reumática, Síndrome de Guillan Barre, Cirrosis Hepática en fase terminal, o bien a los que se le a denominado Aterosclerosis Acelerada.

Utilizaremos una tabla para ejemplificar como puede presentarse en Síndrome de Anticuerpo antifosfolípido según sea primario secundario y cuales son las patologías a las que puede ser secundario.

Tabla 1.-

1.-Primario	No existe otro tipo de patología
2.-Secundario a patologías autoinmunes	Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Lupus Like, Lupus Discóide Enfermedad Mixta del tejido Conjuntivo, Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjögren, Esclerosis Sistémica Policondritis,
Otras patologías autoinmunes	Púrpura trombocitopenica Autoinmune, Tiroiditis Autoinmune, Miastenia Gravis, Esclerosis Múltiple, Diabetes Mellitus insulino-dependiente
Patologías Ontológicas	Tumores de cualquier especie Timoma, Carcinoma de cualquier índole
Patologías hematológicas	Procesos mieloproliferativos, Leucemia, Linfoma, Gamopatías Monoclonales
Inducida por drogas:	Procainamida, hidralazina, beta bloqueadores,

	Quinina, quinidina, Fenotiazinas, fenitoina Interferón α . Intoxicación alcohólica, Anticonceptivos orales
Infecciones	Sífilis, Enfermedad de Lyme, Tuberculosis, endocarditis Bacteriana, Mycoplasma Pneumonie HIV, Hepatitis A, B ó C Parvovirus B19, Citomegalovirus, Epstein-Barr, Malaria ó Lepra
Misceláneas	Vasculitis Primarias, Arteritis del temporal, Poliarteritis Nodosa, Enfermedad de Takayasu, Púrpura de Henoch Schölein, Espondiloartritis Fiebre Reumática, Colitis, Sarcoidosis Síndrome de Guillan Barre Insuficiencia Renal Crónica em fase terminal, Cirrosis Hepática y Ateroesclerosis Acelerada

Para el diagnóstico existen Criterios ya bien establecidos y consensuados; siendo la última revisión en el año del 2006,²⁰; aunque ya existía una clasificación y criterios diagnósticos desde 1999,²¹: Los que se muestran a continuación en la tabla No 2:

Tabla 2.-

Criterios para el diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido

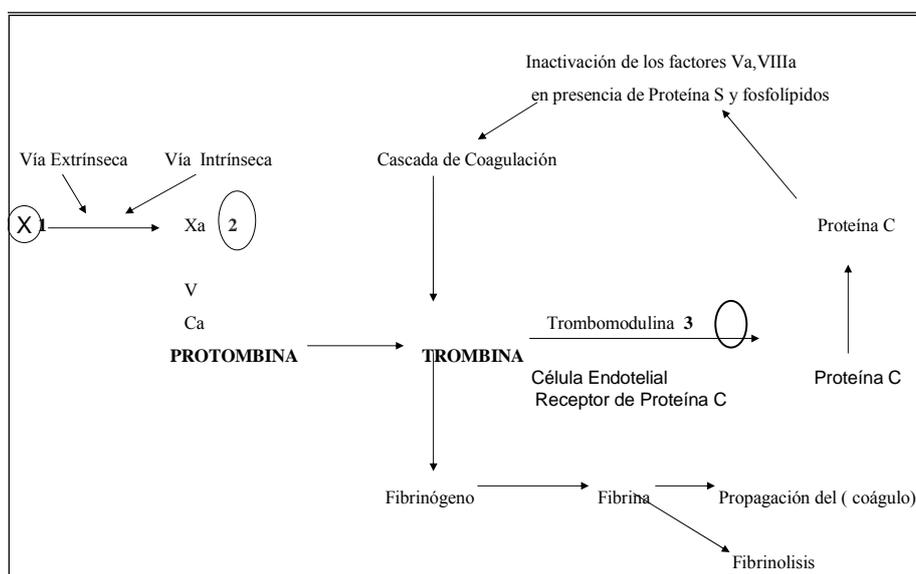
CLINICOS:	
Trombosis	-Uno ó varios episodios confirmado(s) sea: venoso, arterial ó de pequeños vasos y
Embarazo con:	-Una muerte fetal inexplicable de más de 10 semanas, -Un cuadro de Preeclampsia ó Insuficiencia placentaria en una paciente con embarazo de menos de 34 semanas -Tres cuadros consecutivos de aborto espontáneo de menos de 10 semanas de gestación - excluyendo causas directas ó explicables.
Anticuerpos Anticardiolipina	-Asociados a: - Valvulopatía - Livedo Reticularis - Trombocitopenia - Nefropatía

Laboratorio:	<ul style="list-style-type: none"> -Titulaciones moderadas ó altas para IgG ó IgM, anti-β2- Glicoproteína I, en dos ó más ocasiones en un intervalo de 12 semanas, -Anticoagulante Lúpico presente en dos ó más ocasiones en un intervalo de 12 semanas -Pruebas dependientes del Anticoagulante Lúpico prolongadas(TPT) -No corrección del tpt, con plasma -Acortamiento del TPT con exceso de fosfolípidos, -Excluyendo otro tipo de coagulopatías.
<i>Crterios que no son de anticuerpos antifosfolípido por laboratorio</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Anticardiolipina IgA, -Anti β2- Glicoproteína I, IgA, -Antifosfatidilserina, -Antifosfatidiletanolamina, -Anticuerpos a Protombina(aPT-A), -Anticuerpos al complejo Protrombina-Fosfatidilserina (aPS/PT)

FISIOPATOLOGÍA:

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas que atacan directamente a los fosfolípidos con carga negativa, como es la cardiolipina, complejos fosfolípidos-proteína ó proteínas del plasma como son la $\beta 2$ - Glicoproteína I ($\beta 2$ -GPI); los fosfolípidos, juegan un papel importante en la coagulación. En condiciones normales activan la proteína C e inactivan los factores Va y el factor VIIIa y en presencia de la proteína S inhiben la generación de trombina. Cuando existen los fosfolípidos en condiciones normales se actúa como anticoagulante^{7,21}. Sin embargo cuando existe anticoagulante Lúpico(AL) se prolonga el Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT) y al intentar corregir con la administración de plasma, no va a mejorar, porque existen precisamente, anticuerpos antifosfolípidos que van a actuar contra los fosfolípidos que se encuentran en el plasma que se está administrando; esta prueba también es conocida como prueba de Exner,²²; por otro lado los anticuerpos anticardiolipina(ACL) son reconocidos y se unen a los fosfolípidos aniónicos de fase sólida; aunque son distintos estos dos anticuerpos, se complementan como pruebas para el diagnóstico del Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos(SAAF)²³. En fechas recientes se ha demostrado que los anticuerpos antifosfolípidos se unen a la superficie de las células endoteliales apoptóticas, para posteriormente ser prácticamente *engullidos* por los macrófagos y ulteriormente dar toda una respuesta sistémica por activación de los macrófagos.²⁴ y los anticuerpos contra la $\beta 2$ - Glicoproteína I, se unen ó ligan a las células endoteliales, se activan estos endotelocitos y al producirse esta situación se favorece un estado protrombótico.^{25,26,27} ver figura 1

Figura 1:



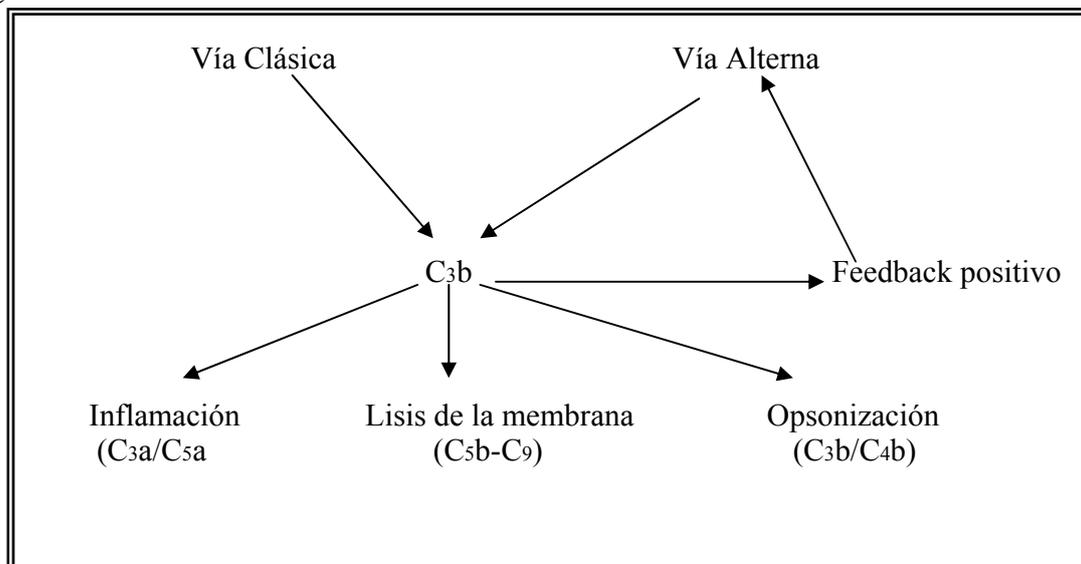
En esta figura se esquematizan los tres pasos fundamentales en los cuales intervienen los fosfolípidos:

- 1.- El complejo de activación del factor X,
- 2.- El complejo Protrombinasa y el
- 3.-Complejo de activación de la proteína C.

La activación tanto por la vía intrínseca como de la vía extrínseca llevan a la activación del factor Xa, que junto con el factor V y el Ca conforman el complejo protrombinasa y este a su vez lleva a la generación de trombina a partir de la protrombina. Al activarse la proteína C inactiva al factor Va y el factor VIIIa, junto con la proteína S y fosfolípidos. Los sitios en los cuales el SAAF afecta a estas; son los sitios en los cuales están involucrados los fosfolípidos; es decir entre la formación de trombina, en el paso de Protrombina a trombina y en la cual interviene la trombomodulina; asimismo en el momento de la inactivación de los factores Va y VIIIa,²⁵; dando como resultante un *efecto de anticoagulante lúpico* que resulta ser un *inhibidor de factores mas que anticoagulante*.

Existe por otro lado un fenómeno de autoinmunidad, en la cual se activa el sistema del complemento, tanto por la vía clásica como la vía alterna, pudiendo ejemplificarse tal y como se presenta en otro tipo de patologías como son las infecciones por hepatitis C ó enfermedad por virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV).²⁴; .Mecanismos en los que al existir un daño por la presencia de anticuerpos contra los antígenos ricos en fosfolípidos de la membranas endotelial, se activan todos los sistemas como se esquematiza en la siguiente figura:

Figura 2:



El conjunto de estos dos sistemas han llevado a Girardi y sus colaboradores a convencerles de que se genera suficiente C5 para que ocurran pérdidas fetales. De tal manera que al generarse la liberación de C5 este se une a receptores Fc γ de neutrófilos y células endoteliales. Conformando un estado procoagulante; suficiente para favorecer las pérdidas fetales.²⁶

Existen al mismo tiempo liberación de inmunoglobulinas: (Ig) IgG, IgM en pacientes con SAAF.²⁷ Galli pudo observar que existe un antígeno mayor (cofactor) en el plasma: la apolipoproteína H ó β 2- Glicoproteína I, la cual es una Glicoproteína de una sola cadena, compuesta por 326 aminoácidos, con un peso molecular de 50kD, con funciones de anticoagulante, que rompe los fosfolípidos aniónicos e inhibe la fase de contacto de la coagulación y activa la fase protombinasa plaquetaria, sugiriendo Galli que al unirse los anticuerpos a la β 2- Glicoproteína I, pierde su función y se desarrolla un estado de hipercoagulabilidad,²⁸; otros autores sugieren que existen además, anticuerpos monoclonales que conjuntamente con el anticoagulante Lúpico incrementan el enlace de estos anticuerpos a la β 2- Glicoproteína I.²⁹

Reportes recientes refirieren, que al existir daño endotelial por el SAAF se precipita la expresión de moléculas de adhesión como son: la molécula-1(ICAM), moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y Selectina E.^{30,31} Las que al estar en arterias, venas y capilares convierten a estos lugares en potenciales sitios de fenómenos trombóticos.

Todo esto refleja en conjunto que los mecanismos fisiopatológicos, no solo son complejos y difíciles de explicar; sino que además sus consecuencias pueden ser simples como son la tromboflebitis en el menor de los casos, catastróficas cuando se presentan las pérdidas de los productos de la gestación o funestas cuando se produce el deceso del o la paciente.

A continuación presentamos un cuadro que puede ser de ayuda en la explicación de los fenómenos fisiopatológicos que contribuyen a la trombosis en el SAAF₂₃:

Tabla 3.-

Anormalidades	Observaciones
Persistente activación de la coagulación	Incremento en el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)
Interferencia con el efecto anticoagulante de β 2- Glicoproteína I	Pobre asociación en los niveles de β 2- Glicoproteína I y trombosis
Inhibición de la fibrinólisis y resistencia a la proteína C activada	Incremento en el tamaño del coagulo observado en animales en forma experimental
Daño endotelial	El anticoagulante Lúpico induce apoptosis en células endoteliales del cordón umbilical
Activación de plaquetas, monolitos y células endoteliales	Se encuentran incrementados los factores de las moléculas de adhesión: ICAM y VCAM
Inflamación y aterosclerosis acelerada	Se incrementa los productos de degradación del ácido araquidónico

CUADRO CLÍNICO

Es amplio y variado y va a depender del órgano, aparato o sistema que se encuentre afectado:

El paciente puede estar afectado y asintomático sin presentar ninguna manifestación clínica.

Sin embargo si tiene preponderancia por afección a las arterias o venas; se podrá manifestar con áreas de trombosis localizadas fundamentalmente a los miembros inferiores o tromboembolismo a cualquier nivel.

Si se manifiesta a nivel hematológico, lo esperado es que curse con Citopenias o bien anemia hemolítica autoinmune, leucopenias, Púrpura de Henoch Sholein, coagulopatias, disfunción plaquetaria o deficiencia de Protombina.

Si se ve afectado Neurológicamente el paciente puede presentar datos de isquemia aguda, isquemia cerebral transitoria, o enfermedad de tipo trombotico y manifestarse como infarto cerebral en pacientes jóvenes; migraña severa, infartos cerebrales múltiples; Crisis Convulsivas, neuropatía periférica, miastenia Gravis, Enfermedad de Alzheimer o Síndrome de Guillan barre.

Si se presenta con alteraciones dermatológicas, se puede esperar la forma mas frecuente como es el Livedo Reticularis, acrocianosis, isquemias cutáneas dístales, úlceras gangrenosas; zonas amplias y diseminadas de necrosis cutáneas o piodermas

Dentro de las afecciones cardiopulmonares también pueden ser variadas las manifestaciones clínicas como son: endocarditis bacteriana, isquemia o infarto al miocardio, trombosis cardiaca masiva; tromboembolia Pulmonar, Hipertensión Pulmonar, Hemorragia pulmonar o Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda, anteriormente conocido como SIRPA.

A nivel hepático se puede encontrar el Síndrome de Budd.-Chiari, con la consecuente falla hepática.

A nivel Obstétrico: En este rubro se caracteriza sin duda por las pérdidas frecuentes de los productos de la gestación en forma recurrente, o manifestarse por abortos de repetición; restricción del crecimiento Intrauterino, sin ser secundario a otro tipo de patología materna u obstétrica. O también obtener productos con APGAR bajo.

Frecuentemente se presenta la Preeclampsia en sus formas Leve o Severa. Menos frecuentemente se presenta la Corea Gravidita.

La forma denominada Catastrófica es secundaria a la isquemia difusa y generalizada de pequeños vasos; se puede acompañar de un estado de Coagulación Intravascular Diseminada e infarto Agudo al Miocardio y Falla Orgánica Múltiple En este tipo de presentación clínica por demás grave se pone en peligro la vida del paciente.³²:

A continuación se expone una tabla con las diversas manifestaciones clínicas según sea su sitio de afección

Tabla 4.-

Aparatos y /o Sistemas	Manifestaciones Clínicas:
Sin compromiso aparente	Asintomático
Arterias y/o Venas	Trombosis, tromboembolismo a cualquier nivel
Hematológicas	Citopenias: Trombocitopenia, Anemia hemolítica autoinmune, Leucopenia, Púrpura de Henoch-Scholein, Coagulopatía: disfunción plaquetaria, deficiencia de protrombina
Neurológicas	Isquemia aguda: Isquemia Cerebral Transitoria, Enfermedad vascular Cerebral de tipo Trombótico y/o Infarto Cerebral sobretodo en pacientes jóvenes, Migraña severa, Infartos Múltiples, Demencia, Crisis Convulsivas, Neuropatía Periférica, miastenia Gravis, Alzheimer. Síndrome de Guillan-Barre
Dermatológicas	Livedo Reticularis, acrocianosis, isquemia cutánea distal, úlceras, gangrenas, zonas amplias y diseminadas de necrosis cutánea, piodermas
Cardiopulmonar	Endocarditis, isquemia ó infarto al miocárdio, trombosis masiva cardíaca, Tromboembolia Pulmonar, Hipertensión Pulmonar, hemorragia Pulmonar, Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.
Hepático	Síndrome de Budd-Chiari
Obstétrico	Aborto espontáneo Recurrente, Perdidas fetales de repetición, Restricción del Crecimiento Intrauterino, Preeclampsia, Corea gravídica, Apgar bajo
Catastrófico	Se Presenta como Falla Orgánica Múltiple.: con isquemia difusa de pequeños vasos en forma generalizada y por demás extensa, infarto al miocardio, Coagulación Intravascular Diseminada con un alto grado de mortalidad.

LABORATORIO Y GABINETE:

El cuadro Clínico es fundamental para el diagnóstico, sin embargo no podemos basarnos en el exclusivamente; no obstante las pruebas de laboratorio son fundamentales para un diagnóstico y tratamiento apropiado.

Dentro de las pruebas auxiliares en el diagnóstico existe una gran variedad, pero no todas están estandarizadas para todos los laboratorios de los hospitales y no todas están disponibles, incluso para hospitales de alta especialidad. Sin embargo las enunciaremos, porque son importantes y hay que conocerlas para que al poder tenerlas al alcance sepamos que solicitar y el porque de estas pruebas y así realizar como se comento previamente, un diagnóstico apropiado de este Síndrome de Anticuerpos antifosfolípido.

Siempre es importante iniciar con las pruebas básicas como son:

1.- Biometría Hemática completa de donde, en caso se sospecha hay que buscar intencionadamente la cuantificación de plaquetas; ya que el solo hecho de Trombocitopenia, aunado al cuadro clínico, no hará pensar en la posibilidad inicial, de un consumo de plaquetas al cual hay que investigarle su etiología.

2.- Pruebas de coagulación como son el tiempo de coagulación, tiempo de Protombina, Tiempo Parcial de Tromboplastina.

3.- Química sanguínea, muy útil para valorar el grado posible de afectación renal, saber si existe diabetes Mellitus como enfermedad de base, las repercusiones sèricas de la falla renal en caso de existir. El ácido úrico, ò la urea. Las determinaciones de colesterol, triglicéridos, albúmina, globulinas. Las enzimas de escape: Aminotransferas (pirùvica y oxalacètica) Deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, CPK con fracción MB en caso de sospecha de afección miocárdica. Y las bilirrubinas para saber también el grado de repercusión hepática en caso de existir como puede ser en el caso de que el SAAF se complique con el Síndrome de Budd Chiari ò bien con una presentación catastrófica.

4.- Electrolitos sèricos: sobretodo en caso de existir ò disfunción renal, como son el Na, el K, Calcio, Fósforo, Magnesio.

5.- Exàmen general de orina como la búsqueda intencionada de sedimento urinario e incluso la depuración de creatinina con determinación de albúmina en orina de 24 hrs.

6.-La prueba indirecta de sospecha de SAAF es la determinación del VDRL que en caso de ser positiva debe de considerarse como falsa positiva.

7.- Por laboratorio sin duda la determinación y presencia de altos títulos de Anticoagulante Lúpico (AL), Anticuerpos anticardiolipina (ACL), detectados por ELISA en fase sólida, se van a encontrar en un 60 o 75 % de los casos.

Dentro de las determinaciones de Anticuerpos Anticardiolipina existen los isotipos: IgG e IgM; de los cuales solo las determinaciones moderada, fuerte (muy Intensas también) son altamente sugestivas de SAAF:

Débil = (+) ò > 16 GPL de IgG ò > de 18 MPL de (IgM)

Moderada = (++) ò >30GPL de (IgG) ò MPL de (IgM)

Fuerte ò Muy Intenso = (+++) ò > 45GPL (IgG) ò MPL.

En caso de ser positivas estas pruebas deben de repetirse en un intervalo de 12 semanas y en caso de salir nuevamente positivas, el diagnóstico definitivo de SAAF junto con el cuadro clínico ya será posible.^{33,34}

8.- Deben de considerarse siempre los dos anticuerpos; tanto el Anticoagulante Lúpico, como los anticuerpos Anticardiolipina ya que en ocasiones pueden existir Anticuerpos antiCL sin actividad y Anticuerpos Anticoagulante Lúpico con Actividad y viceversa.

9.- Determinación de los anticuerpos anti- β 2- Glicoproteína I, también por ELISA determinaciones de los isotipos para IgG ó IGM mayores de la percentila 99. Ambas pruebas deben de realizarse con un intervalo de 12 semanas y ser francamente positivas para realizar en diagnóstico; aunque los niveles pueden variar según el tipo de laboratorio y reactivos con los que cuente.

10.-Son importantes también las pruebas indirectas con son: la terminación del Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT); fuertemente sugestiva para determinar la existencia de SAAF cuando se encuentra prolongado, en varias determinaciones o salir positivas de manera persistente en varias ocasiones. Este último puede estar alargado en forma persistente debido a la presencia de *inhibidores*

11.- La técnica de dilución con plasma del Tiempo parcial de Tromboplastina el cual no corrige, debido a que se agregan más fosfolípidos y condicionar mayor respuesta de los anticuerpos que tiene el paciente

12.- La prueba de Russell (DRVVT) la que estimula directamente al factor X y al corregir el Tiempo Parcial de Tromboplastina, hace pensar en descartar la existencia de inhibidores y la posibilidad de SAAF.

13.- Estudios Inmunológicos Básicos como son:

Anticuerpos Antinucleares, Factor Reumatoide, Cuantificaciones de Inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM y fracciones de C3, C4 y CH50 del complemento.

Los Anticuerpos anti-DNA y Anti: Sm, RNP, Ro solo en caso de sospechar la Asociación de Lupus Eritematoso Sistémico.

14.- Telerradiografía de Tórax.

15.- Electrocardiograma de reposo

16.- Ecocardiografía en forma rutinaria para descartar lesiones valvulares, sobretodo en caso de asociaciones a Lupus Eritematoso Sistémico.

17.- Tomografía Cerebral Computada ò Resonancia magnética: pero solo en caso de afección al Sistema Nervioso Central tales como isquemia, infarto ò alguna otra manifestación neurológica.

18.- Eco Doppler ò flebografía de Miembros inferiores en caso de sospecha de trombosis venosa profunda.

19.- Gamagrafía Pulmonar Ventilatorio y Perfusorio en caso de sospecha de Tromboembolia Pulmonar.³⁵

20.- Ultrasonografía Obstétrica y Pruebas de condición fetal seriadas en caso de existir embarazo en una paciente con SAAF.

21.- La determinación de moléculas de adhesión, anexinas, tromboxano, Factor de Agregación plaquetaria, etc. son muy inusuales y poco específicas.

Los exámenes de laboratorio serán tan amplios y dependerán finalmente de las manifestaciones que se presenten en el SAF ya sea primario ò secundario así como del juicio del internista, Pediatra, Ginecoobstetra, Reumatólogo ò algún otro profesional de la medicina involucrado en el caso clínico.

TRATAMIENTO:

El tratamiento no ha dejado de ser controversial al través del tiempo. Sin embargo se ha concluido en fechas recientes que la anticoagulación es el punto más importante de donde se han utilizado muy diversos protocolos, sin embargo casi todos coinciden en los aspectos básicos que mencionaremos a continuación.

Consideraciones Básicas:

1.- Eliminar factores de riesgo cardiovascular en los pacientes que cursen con SAAF sea primario ò secundario, como son el:

- a).- Control de la Hipertensión Arterial Sistémica: fundamental.
- b).- Control de la Hipercolesterolemia en caso de existir.
- c).- Control del tabaquismo. Ya que es bien sabido que esto afecta directamente a los vasos.
- d).- Evitar el uso de anticonceptivos orales.
- e).- Control de la Obesidad.
- f).- Control del Hipostatismo y evitar el sedentarismo.
- g).- Control Metabólico estricto en caso de Diabetes Mellitus.
- h).- Control de Enfermedades Sistémicas tales como, Insuficiencia Renal ò hematológicas.

Cuando ya se ha Diagnosticado el SAAF tanto por clínica como por laboratorio se proponen diversos métodos en la literatura mundial. De los que haremos mención para finalmente dejar la propuesta en un consenso para el manejo del SAAF.

En el año del 2002 los doctores Ruiz-Iraztorza y M.A Khamashta en el Hospital de Cruces del país Vasco y la Unidad de Investigación de Lupus del Instituto Rayne del Hospital St Thomas del King Collage de Londres del Reino Unido realizaron un estudio retrospectivo de 1 año en el cual incluyen 66 pacientes con SAF con ACL positivos y persistentes a títulos medios ò altos, además de contar con Anticoagulante Lúpico, todos ellos bajo tratamiento con wafarina y con un INR de 3.0-4.0. -De estos el 75% tenían como antecedentes el haber sufrido un cuadro de trombosis arterial- y los rangos de anticoagulación frecuentemente estuvieron por debajo de los rangos deseados, aunque no menos de 2.0 del INR. A pesar de esta situación solo mostraron 4 casos de sangrado mayor, que correspondió al 6% con un IC de 95%. Y 6 casos presentaron un evento trombótico, correspondiendo al 9% con un IC del 95%(de estos 4 casos fueron de eventos trombóticos arteriales³⁶

En el 2003 Derksen y colaboradores³⁷ reporta un estudio de 8 pacientes con contaban con SAF a las que se les administró dosis bajas de ácido acetilsalicílico, siguiéndoles por espacio de 8.9 años encontrando que los eventos trombóticos fueron similares a pacientes que cursaban con Anticuerpos Antifosfolipidos negativos. Dejando entrever que la

inhibición de la agregación plaquetaria puede utilizarse en pacientes con SAF y eventos isquémicos cerebrovasculares.

También en el 2003 Crowther³⁸ publica un estudio en el cual compara diferentes intensidades de anticoagulación. En base al INR.: moderada 2.0- 3.0 y alta 3.1-4.0 Tomando 114 pacientes en un protocolo doble ciego durante 2.6 años y los resultados fueron que para los de alta intensidad como para los de moderada intensidad no fueron significativas las diferencias en el tratamiento: solo el 7% del total presentó un evento isquémico y la relación fue de 10.7 vs. 3.4% con IC de 95% para 0.6 y 15. Concluyendo en este estudio que los niveles de anticoagulación entre 2.0 a 3.0 del INR pueden utilizarse para prevenir eventos trombóticos en pacientes con SAF.

Hay otro estudio denominado APASS³⁹ (Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study) del 2004. En el cual los autores definen el papel de los anticuerpos antifosfolípido para predecir los eventos trombóticos cerebrales; tomando la Wafarina Vs el estudio WARSS (Wafarin Aspirin Recurrent Stroke Study). Comparando la aspirina Vs anticoagulación baja (1.4-2.8 de INR), mostrando frecuencias similares de eventos isquémicos (muerte, Evento isquémico cerebral recurrente, isquemia cerebral transitoria, infarto agudo al miocardio trombosis arterial periférica ò visceral y tromboembolismo venoso. Los resultados fueron similares tanto para los que tenían anticuerpos Antifosfolípidos como para los que no los tenían: Muerte 3.6 vs. 3.3; Evento isquémico cerebral 11.3 vs. 10.7; Cuadro isquémico cerebral transitorio 4.0 vs. 6.8% y así las demás variables. Sin embargo los pacientes que presentaban Anticuerpos Anticardiolipina ò Anticoagulante Lúpico eran más propensos a los ataques isquémicos en un ratio de 1.36 con un 95% de IC de 0.97-1.92. De acuerdo a este estudio los autores reportan que la respuesta a wafarina o a la aspirina es similar en pacientes con SAF ò sin SAF y las determinaciones de Anticuerpos Anticardiolipina ò Anticoagulante Lúpico no son importantes para el pronóstico y tratamiento del SAF.

La Asociación Médica Americana en el 2006⁴⁰ propuso un algoritmo para el tratamiento de los pacientes que cursen con SAAF, de lo que haremos mención seguida:

La trombosis venosa Profunda es la manifestación clínica mas frecuente (32% aproximadamente)⁴¹ en pacientes que cursan con SAF y el tratamiento inicial consisten en administrar heparina estándar ò de bajo peso molecular durante 5 días, traslapándola con la administración de wafarina y ajustar el INR (Internacional Normalized Ratio) entre 2.0-3.0 y con esto se reducen los eventos trombóticos hasta en un 80 a 90% independientemente de la presencia o no de Anticuerpos Antifosfolípidos. El tratamiento a largo plazo considera esta asociación al igual que en los estudios reportados previamente que; una anticoagulación con INR mayor de 3.0 no es mejor que la que se maneje con un INR entre 2.0 y 3.0. La anticoagulación a largo plazo deberá considerarse ya que hay estudios que reportan que a los 6 meses de suspendida la anticoagulación los eventos isquémicos son mas frecuentes que en los que no se suspendió la anticoagulación. Por lo tanto la anticoagulación deberá considerarse prácticamente de por vida.

Las heparinas pueden ser consideradas para el tratamiento en una fase aguda; ya sean de tipo estándar ó de bajo peso molecular. Sin embargo considerando que las ó los pacientes requerirán tratamiento anticoagulante por un largo periodo de tiempo toda vez que se estabilice el paciente se deberá de cambiar a la anticoagulación por la vía oral.^{41,42}

Las dosis convencionales para el tratamiento con heparinas de tipo Estándar es de 5,000-10,000Us cada 12 horas.

La dosis para heparina de bajo peso molecular es de 1 mg. por kilo de peso ò bien nandroparina 3,800 unidades administrada una sola vez al día.

La dosis de Aspirina ò ácido acetilsalicílico es de 75 a 81mgs vía oral cada 24 horas, independientemente que se asocie a la administración de heparina ò wafarina^{43,44}.

Respecto a los esteroides no se ha podido demostrar su utilidad para el SAAF, salvo cuando se encuentra alguna otra patología asociada, como en Lupus Eritematoso Sistémico muy activo ó bien una Púrpura Trombocitopénica idiopática; aunque esto resulta muy controversial.

La terapia con inmunoglobulinas en el marco teórico puede resultar benéfico^{45,46}, aunque no se ha generalizado su uso por los posibles efectos secundarios, sugiriendo individualizar el tratamiento con esta terapia y solo si no se encuentra una respuesta apropiada a la terapéutica mencionada previamente.

El tratamiento también tendrá que estar acorde a la situación clínica y específica de cada paciente. Por lo consiguiente deberá individualizarse el tratamiento a cada paciente. Ya que tendrán que utilizarse esteroides asociados a los pacientes que tengan agregado Lupus Eritematoso Sistémico ò bien el SAF sea secundario. La cloroquina también se ha llegado a utilizar, logrando una mejoría en los eventos trombóticos.

Puede y deben de utilizarse como alternativa de tratamiento médico en caso de disfunción renal agregada, -por afectación importante del SAAF en riñón- la posibilidad de utilizar como recurso terapéutico la hemodiálisis ò bien cualquier otro proceso de hemodiafiltración.

Para el caso de las pacientes que cursen con embarazo la monitorización del binomio es muy importante tanto clínicamente como por laboratorio; dentro de estos el Ultrasonograma Obstétrico, pruebas de condición fetal con Stress y sin Stress. Ya que pueden producirse desde una restricción del crecimiento intrauterino hasta la pérdida del producto de la gestación dentro del primer trimestre ò incluso al termino de la gestación.

Las consultas médicas deberán de ser al menos cada 15 días y el manejo debe de ser por un equipo multidisciplinario en la que se conformara por el Gineco-Obstetra, el pediatra, el internista, anestesiólogo e incluso el intensivista. y el reumatólogo.

La Transfusión de hemoderivados como son las plaquetas no están indicados salvo cuando exista trombocitopenia menor de 50,000 y exista evidencia de sangrado ò la paciente vaya a ser sometida a intervención quirùrgica⁴³.

Es posible y frecuente que se sobreagregue a las pacientes con embarazo y Síndrome de Anticuerpo Antifosfolípido, Preeclampsia ya sea leve ò severa y esta tendrá que tratarse acorde a su presentación.

Es decir control de la presión arterial y conservar su estado hemodinàmico, salvo en caso de ser severa se deberá recurrir a la interrupción de la gestaciòn por la vía abdominal. Con un pronóstico pobre para el producto y con gran riesgo para la madre. Así mismo deberá considerarse el riesgo reproductivo y tratar de proporcionar alguna medida de anticoncepción que no sean los hormonales por ninguna vía.^{8,47}

En caso de presentarse el Síndrome de Budd Chiari. De no responder al manejo inicial con heparina deberá de procederse a la evacuación y drene en forma directa del coagulo que esta propiciando la obstrucción de las venas suprahepàticas⁴⁸.

Los anticuerpos antimonoclonales se han utilizado sobretodo en pacientes pediàtricos como es el rutuximab (anti anticuerpo monoclonal-CD20). Existen reportes de mejoría importante en estos pacientes y puede ser una alternativa a largo plazo dados los costos del medicamento y lo poco accesible. Por otro lado solo se ha experimentado en paciente con SAAF secundario⁴⁹

En la siguiente página presentaremos el algoritmo recomendado por la Asociación Médica Americana en el 2006 de manera esquemática y de diagrama de flujo.

El cual insistimos debe de utilizarse pero individualizando a los pacientes. Se muestra así mismo el, nivel de fuerza de la evidencia reportado por la misma asociación medica americana.

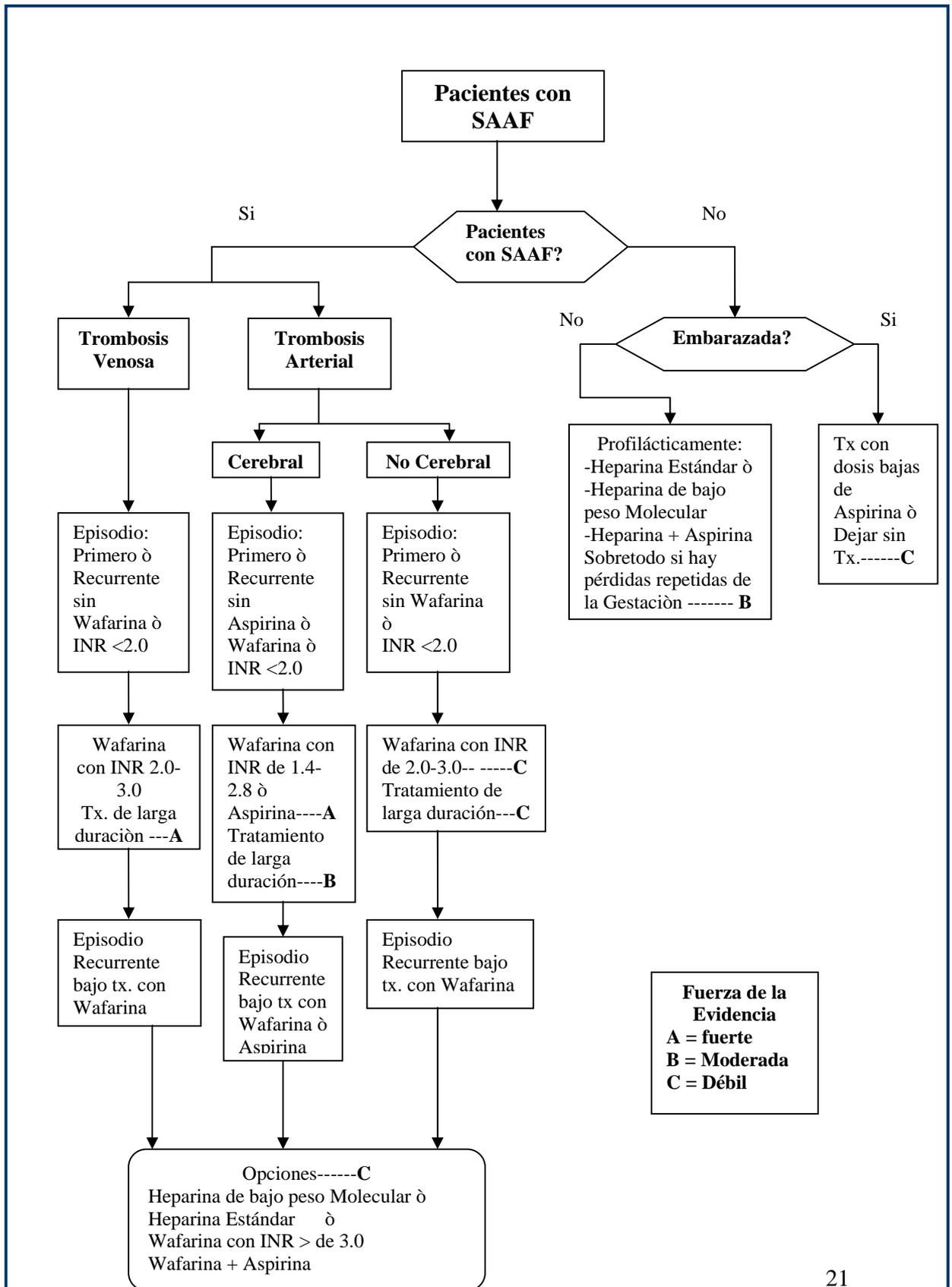
Concluyendo que el Síndrome de Anticuerpo Antifosfolípido sea primario o secundario no deja de ser un reto para el internista en formación, sino además para el internista, en su ejercicio profesional e incluso para todo un equipo multidisciplinario.

En la siguiente página presentaremos un anexo que es un algoritmo recomendado por la Asociación Médica Americana en el 2006 de manera esquemática y de diagrama de flujo.

El cual insistimos debe de utilizarse pero individualizando a los pacientes. Se muestra así mismo el, nivel de fuerza de la evidencia reportado por la misma asociación medica americana.

Concluyendo que el Síndrome de Anticuerpo Antifosfolípido sea primario o secundario no deja de ser un reto para el internista en formación, ya que permite adentrarse en el campo de la Inmunología, Hematología, Neurología, Cardiología, Neumología, y así prácticamente el hecho de ser una patología de orden multisistémico no existe límite alguno para el estudio de los paciente y el ejercicio mental del profesional de la medicina como es el internista. en ejercicio profesional sea institucional ò privado. Favorece de cualquier forma la participación de todo un equipo multidisciplinario de especialistas, como las especialidades mencionadas.

Aunque no deja de ser apasionante este síndrome, para el que lo padece no tiene nada de apasionante y si de mucho riesgo, como apreciamos anteriormente, puede con llevar a una lesión incapacitante ò a la muerte



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Panagiota Boura, MD, PhD, Konstantinos Tselios, MD, Panagiotis Skendros, MD, and Jannis Kountouras, MD, PhD, *Thessaloniki, Greece*
Antiphospholipid Syndrome in Greece.
Angiology Volume 55, Number 4, pgs.421-430,2004.
- 2.- Wendy Lim, MD,Mark A. Crowther, MD, John W. Eikelboom, MBBS, Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome. JAMA, March 1, 2006—Vol 295, No. 9.pags 1050-1057.
- 3.-Monica Galli, M.D., Ph.D., and Tiziano Barbui, M.D.. Antiphospholipid Syndrome: Definition and Treatment, seminars in thrombosis and hemostasis/volume 29, number 2. 2003:pags 195-203.
- 4.-Lockshin, Michael D.; Erkan, Doruk. Treatment of the Antiphospholipid Syndrome.The New England Journal Medicine. Volume 349(12), 18 September 2003, pp 1177-1179
- 5.-CheveE, Athreya B, Rose C, GoldSmith D, MortonL, clinical characteristic of antiphospholipid antibody syndrome in children. J Pediatr 1996;339-345.
- 6.- Barba Evia. Jose Roberto. Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípico.. Rer Mex Patol Clin Vol 50,1,2003;20-32.
- 7.- Chandramouli NB, Rodgers GM. Management of thrombosis in women with antiphospholipid syndrome.Clin Obstet Gynecol. 2001 Mar;44(1):36-47.
- 8.- Black KD, Ecker M, Librizzi RJ. Prevention of recurrent fetal loss caused by antiphospholipid syndrome. J Perinatol. 1996 May-Jun;16(3 Pt 1):181-5.
9. - Clair.W. JonesB, RogersJS. Deep venous thrombosis And circulating anticoagulant in Systemic lupus erythematosus. Am J Dis Child 1981;135:230-233.
- 9.- Resove MH Tabsh K,Wassrstrum N,HowardP,Hahn BH,Kalunian KC.heparirin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolpina antibodies. Obstet Gyenecol 1990;75:630-634.
- 10.- Lockwood CJ,Romero R,Feinberg RF, Clyne LP,Costner B,Hobbins JC.The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant antibodies in general obstetric population.Am J Obstet Gynecol 1989;161:369-73.
- 11.- Cowchock FS, Reece EA,Balaban D,Branch DW Ploffé L,Repeated fetal losses associated with anthiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low dose heprin tratmen.Am J Obstet Gunecol 1992;166:1318-23.
- 12.-Warren R Jones. Autoimmune Disease and Pregnancy.Aust NZ J Obstet Gynaecol 1994,34:3:251-258.
- 14.- Ware Branch D ,Munther A,Hhamasha. Antiphospholipid Syndrome:Obstetric Diagnosis manegment, and Controversies.Obstet and Ginecol Vol 101N°6:1333-1344. 2003
- 14.– Silver RM, Branch DW 1992. Autoimmune disease in pregnancy.Baillire´s Clinics Obstet, Gyenecol. Vol6 N°3: 565.
- 15.-Scott JS. Systemic lupus erythematosus and allied disordes in pregnancy Clin Obstet Gynaecol 1979,6:491.
- 16.-Abramowsky CR Lupus erythematosus, the placenta and pregnancy: a natural experiment in immunologically mediated reproductive failure. In Reproductive Immunology. Gleicher Alan R Liss.New York.1981 pag.309.

- 17.- Ramos M Casal. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas,2005 edit. Masson pag 892.
- 17.- J Sans Sabafren C Besses R. Hematología Clínica Edit.Harcourt 4a Edición.2001 Cap 13 :611-612.madfrid España
- 18.- Roubey RAS. Autoantibodies to phospholipids-binding plasma proteins: A new view lupus anticopagulant and other`antiphospholipid`antibodies. Blod 1994;84: 2854-67.
- 19.- Piette JC 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofators syndrome: a mission imposible?.Lupus 19996;5:354-363.
- 20.- Barba Evia José Roberto. Rev. Mex Patol Clín 2003.Vol.50;1:20-32.
- 21.-Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999;42:1309-11
- 21.- Said PB et al. Fisiopatología del Síndrome de anticuerpos antifosfolípido. Sangre 1993;38(2):1131-1138.
- 22.- Asherson R. A primary antiphospholipid syndrome?. J Rheumatol 1988;15:1742-6.
23. - A.Caruso,S.De Carolis and Simone. Antiphospholipid antibodies in obstetrics:New complexities and sites of accion.Human Reproduction Update 199;5 pags 267-276
- 24.- Manfredi AA,Rovere P,Heltai S,et al: Apoptotic cell clearence in systemic lupus erythematosus.Arthritis Rheum 41:205-223.1988
- 25.- Del Papa N,Guidall L,Sala A.et al: Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies.Arthritis Rheum 40:551-561.1997.
- 26.-Pittoni V Ravijajan Ct Donohoe S,et al:Human monoclonal antiphospholipid antibodies selectively bind to membrane phospholipids and β 2- GPI on apoptotic cells. Clin Exp Immunol 119:533-543.2000.
- 27.- Atkinson Jhon P- Complement system on the attack in autoimmunity. 2003;112(11):16391641.
- 28.- Girardi G et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome.J Clin Invest 2003.112: 1644-1654
- 29.- Chamley LW,Duncalf M,Konarkowska B et al: Conformationally altered β 2- GPI is the antigen for anticardiolipina autoantibodies. Clin Exp Immunol 115:571-576 1999.
- 30.- Pierangeli SS,Harris EN: Experimetal thrombosis and atiphospholipid antibodies. New Isights J Autoimmun 15:241-247.
- 31.- Greaves M Antiphospholid antibodies and thrombosis.Lancet 353:1348-1353.1999.
- 32.- Pierangeli SS,Espindola RG,Liu XW, Harris EN.Thrombogenic effects antiphospholipid antibodies are mediated by intracellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and P-selecttin. Circ Res 88:245-250.2001.
- 33.- Wangs CR, Liu MF, Tsai RT et al. Circulateing intracellular adhesion molecules-1 and autoantibodies in includings antiendothelial cell anticardiolipin and antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients wht vasculitis. Clin Rheumatol 1993.12:375-380.

- 34.- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *New Engl J Med* 1995;332:993-997.
- 35.- Derkesen RH, Groot PC. Do we know which patients with the antiphospholipid syndrome should receive long term high doses anticoagulation?. *J Autoimmunol* 2000;15:255-259.
- 36.- Ruiz-Irastorza G and Hhamashta. Stroke and antiphospholipid syndrome the treatment debate. *Rheumatology* 2005;44:971-974.
- 37.- Derkesen RH, de Groot PG, Kapelle LJ. Low dose aspirin after ischemic stroke associated with Antiphospholipid syndrome. *Neurology* 2003;61:111-14.
- 38.- Crowter MA, Ginsberg JS, Julian et al. A comparison of two intensities of warfarin for prevention of recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8.
- 39.- Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *J Am Med Assoc* 2004;291:576-84.
- 40.- Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Sharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-1190.
- 41.- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome; clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-1027.
- 42.- Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Duration of Anticoagulation Study Group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med.* 1998;104:332-338-
- 43.- Wendy Lim, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid Antibody Syndrome. A Systematic Review. *Jama* 2006;295(9) 10050-1057.
- 44.- Gharavi AE et al. The Syndrome of Thrombosis, Thrombocytopenia, and recurrent spontaneous abortions associated with antiphospholipid antibodies: Hughes syndrome. *Lupus* 1996;5:3243-344.
- 45.- Clark AL, Gail SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997. Vol 176;1 part 1:241-253.
- 46.- Sherer Y, Levy and Schoenfeld. Intravenous immunoglobulin therapy of Antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2000;39:421-26-
- 47.- Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau L. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2001;96:37-50
- 48.- Gary M, Joffe, Gary A. Aisenbrey and Kent F Argubright. Budd-Chiari Syndrome, Systemic Lupus and secondary Antiphospholipid Syndrome Antibody Syndrome in Pregnancy. *Obstet & Gynecol* 2005;106:1191-4.
- 49.- Bryce A, Alvaro M, Cladas C. Rituximab Therapy for multisystem autoimmune disease in pediatric patients. *J Pediatr.* 2003;143:598-604