

11220



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "
" LIBERACIÓN SOCIAL "
ISSSTE



TRATAMIENTO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

DRA. ROSA MARÍA HERNÁNDEZ VELÁZQUEZ

MÉXICO, D.F.

1995

FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

CENTRO MEDICO NACIONAL

20 DE NOVIEMBRE

I S S S T E

INMUNOLOGIA

"TRATAMIENTO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO"

Presentó:

Dra. Rosa Ma. Hernández Velázquez

Asesor de Tesis:

DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA

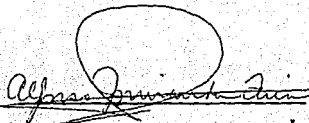
C.M.N. 20 de Noviembre ISSSTE.

Inmunología

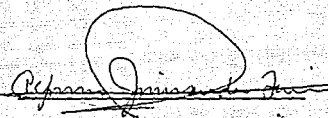
México, D.F.

(1993-1995).

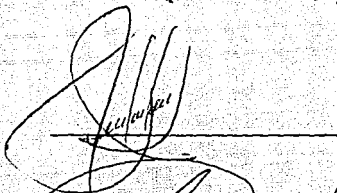
DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA
Médico Jefe del Servicio de Inmunología
C.M.N. 20 de Noviembre ISSSTE
Profesor Titular del Curso.



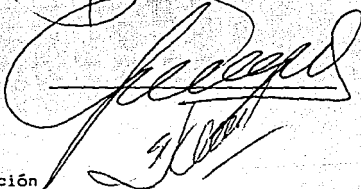
DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA
Médico Jefe del Servicio de Inmunología
C.M.N. 20 de Noviembre ISSSTE
Asesor de Tesis



DR. JESUS REY GARCIA FLORES
Coordinador de Enseñanza e
Investigación de la Subdivisión de
Medicina Interna
C.M.N. 20 de Noviembre ISSSTE.



DRA. AURA A. ERAZO VALLE
Jefe de Investigación y Divulgación
C.M.N. 20 de Noviembre ISSSTE.



DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ
Coordinador de Enseñanza e Investigación
C.M.N. 20 de Noviembre ISSSTE.



JEFATURA
DE ENSEÑANZA

FALLA DE ORIGEN

AGRADEZCO :

A DIOS

A MIS PADRES

AL DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA

El haberme permitido alcanzar esta META.

RESUMEN.

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF), identifican un grupo importante de pacientes con diversos trastornos clínicos, la mayoría de ellos asociados a hipercoagulabilidad y oclusiones vasculares.

Postulamos que el uso de Imidazoles del tipo del Levamisol, favorece a través de su anillo imidazol, el incremento de la energía de activación para la incorporación de glicerol y ácidos grasos a los acilgliceroles.

Y a través de su grupo tioéster, el aumento de la síntesis de tiorcinasa. De esta manera a pesar de la destrucción de los fosfolípidos de las membranas celulares por anticuerpos antifosfolípido, su producción se incrementaría, evitando así las alteraciones conocidas sobre membranas de plaquetas, eritrocitos y endoteliales, que causan las manifestaciones clínicas del SAF.

Los pacientes se mantuvieron sin manifestaciones clínicas ni bioquímicas de la enfermedad.

Concluimos que el beneficio se debe a las interrelaciones bioquímicas referidas.

INDICE

	Páginas
Introducción	1 - 6
Justificación y Objetivos.....	7
Material y Métodos.....	8
Resultados	9 - 10
Discusión.....	11
Conclusiones.....	12
Bibliografía.....	13-19.

INTRODUCCION.

Durante los últimos años se ha prestado gran interés a los anticuerpos antifosfolípido (AAF), debido a que su presencia se asocia a un aumento del riesgo de trombosis venosas, arteriales o de ambos tipos, abortos y trombocitopenia (12, 26, 30).

Los distintos AAF pueden considerarse en conjunto como una familia de anticuerpos. Los indicadores de su presencia incluyen la serología luética falsamente positiva, las determinaciones de anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolípinina (ACL). Aunque en la actualidad se cree que estas pruebas detectan grupos de anticuerpos relacionados, una de ellas puede ser positiva sin que lo sean las otras.

La Historia de los AAF comenzó en 1906, cuando Wasserman describió una prueba de fijación de complemento para detectar reaginas en el suero de pacientes sífilíticos. Pangborn demostró, en 1941, que el antígeno al que se unía la reagina era un fosfolípido que podía extraerse del músculo cardíaco del buey, al que posteriormente se denominó cardiolípinina.

Poco tiempo después se observó que algunos pacientes tenían una serología luética positiva sin presentar evidencia clínica de la enfermedad, pero sí una alta prevalencia de trastornos autoinmunes, como LES, S. Sjögren (7, 18, 24, 27, 28, 36).

La presencia de anticoagulante circulante en enfermos con LES fue demostrada por Conley y Hartman en 1952. Aunque al principio se relacionó con hemorragias, pronto quedó claro que las anomalías hemorrágicas eran raras en los pacientes con este anticoagulante, incluso durante las intervenciones quirúrgicas, describiéndose en 1963 un aumento del riesgo de trombosis paradójico en estos pacientes (4, 8). Feinstein y Rappaport en 1972, fueron los primeros en utilizar el término "anticoagulante lúpico". A fines de los años 70 se describieron infartos placentarios que provocaban abortos repetidos.

La introducción en 1983 del radioinmunoanálisis y posteriormente del ELISA para medir los ACL, permitió caracterizar mejor los AAF. Como antígeno se eligió la cardiolíipina, puesto que el sustrato usado en las pruebas serológicas para las sífiles era una mezcla de colesterol, fosfatidilcolina y cardiolíipina.

En la mayoría de los estudios la frecuencia de AL es del 6-10%, y la de ACL del 20-50%, en pacientes con LES.

Los AAF no se limitan a los pacientes con LES, se presentan en otros trastornos (autoinmunes, inducidos por fármacos, neoplásicos e infecciosos) (11, 32). Sin embargo son en títulos bajos, a menudo transitorios y de poca importancia clínica.

La asociación de AAF con episodios repetidos de trombosis, tanto venosas como arteriales, pérdida fetal recurrente y trombocitope-

nia, ha sido denominada síndrome antifosfolípido (SAF) (13,26,30).

Se ha introducido el término síndrome antifosfolípido primario para referirse a los pacientes con manifestaciones de SAF, sin otra evidencia de autoinmunidad (5, 11, 21, 22, 30).

Varios estudios han demostrado que un número significativo de pacientes con títulos altos de AAF desarrollan trombosis. Estos fenómenos trombóticos pueden ocurrir en cualquier localización del árbol vascular, y los pacientes pueden presentar una gran variedad de manifestaciones dependiendo de dónde se hayan producido las oclusiones vasculares.

Así se sabe que los AAF pueden asociarse a EVC, infarto de miocardio, trombosis de venas profundas recurrentes, síndrome de Budd-Chiari, embolia pulmonar recidivante, demencia multi-infarto, gangrena de las extremidades y trombosis de grandes arterias, incluyendo la Ao (1,2,12,17,20,23,26,27,35).

Además, varios autores han descrito trombosis venosas graves después de comenzar la administración de anticonceptivos orales en pacientes con SAF. La presencia de AAF constituye un factor de riesgo para el desarrollo de abortos recurrentes y muertes intrauterinas, que pueden producirse en cualquier momento del embarazo (27). La mayoría de estos casos se debe a trombosis de los vasos placentarios con infarto e insuficiencia de la placenta.

La importancia del isotipo y de los niveles de AAF para determinar el riesgo de trombosis y pérdida fetal se ha demostrado en varios estudios en los que se encontró que los antecedentes de trombosis venosas, pérdida fetal y trombocitopenia eran más frecuentes entre pacientes con niveles de ACL IgG moderados o altos (1).

Los AAF se han encontrado en pacientes con trombocitopenia autoinmune asociada a LES y a otras enfermedades del tejido conectivo (8,15,25). Estos anticuerpos se han encontrado en pacientes con manifestaciones de púrpura trombocitopénica idiopática y púrpura trombocitopénica trombótica (4, 13, 37). Se ha sugerido que los AAF pueden unirse a los fosfolípidos presentes en la superficie externa de la membrana plaquetaria y causar daño a las plaquetas. Otra posibilidad es que estos anticuerpos al unirse con las plaquetas provoquen aumento de su captación y destrucción por el sistema reticuloendotelial, con acortamiento de su supervivencia. Se han descrito otras manifestaciones clínicas en el SAF, que incluyen livedo reticularis, anemia hemolítica, migraña, mielitis transversa, corea, HAP, lesiones valvulares cardíacas, úlceras en piernas relacionados con ACL IgM (1).

Se ha encontrado recientemente que los ACL sólo se unen a los liposomas con fosfolípidos de carga negativa en presencia de plasma o de suero, lo que indica la necesidad de un "cofactor", al que se ha designado cofactor ACL (6,10). Se ha conseguido purificar este cofactor y hoy sabemos que sus propiedades son muy similares a las de la beta-2-glucoproteína I (apolipoproteína H) (9,19,24). Se ha

demostrado que el cofactor ACL es esencial para que los ACL se unan a los liposomas con cardioplipina o fosfatidilserina. Puesto que la beta-2-gluco proteina I parece inhibir la via intrinseca de la coagulacion y la agregacion de las plaquetas, dependiente del difosfato de adenosina, se plantea la posibilidad de que los ACL interfieran la accion de la gluco proteina in vivo, predisponiendo a la diatesis protombotica.

Las pautas terapeuticas son diversas dependiendo de cada autor:

1. No tratamiento.
2. Ac. acetilsalicilico a dosis bajas.
3. Prednisona a dosis bajas.
4. Ac. acetilsalicilico mas Prednisona a dosis bajas, ambas.
5. Ac. acetilsalicilico a dosis bajas mas Prednisona a dosis altas.
6. Prednisona a dosis bajas mas Azatioprina.
7. Ac. acetilsalicilico a dosis bajas mas heparina subcutanea.
8. Heparina subcutanea.
9. Inmunoglobulina intravenosa a dosis altas.
10. Plasmaferesis mas Prednisona a dosis bajas.
11. Agentes fibrinoliticos. (15, 16, 34).

El Levamisol es un antihelmintico sintetico, descrito por Thienpont en 1966. Se absorbe rapidamente por via oral, obteniendose niveles a las 4hrs. El grupo sulfhidrilo induce diferenciacion de los timocitos. El anillo imidazol de la molécula, depleta al AMPc e incrementa los niveles intracelulares de GMPc.

Algunos de sus metabolitos facilitan la polimerización de tubulina, impidiendo la necrosis celular, limpiando los radicales oxidantes.

No existe literatura acerca de este fármaco en el tratamiento de SAF, sin embargo si existen reportes de su uso en enfermedades autoinmunes, cáncer de colon, melanoma, infecciones virales (38).

Se conoce que para la biosíntesis de acilgliceroles (1, 2-Diacilgliceroles, como son fosfatidilcolina o fosfatidiletanolamina), de donde derivan los fosfolípidos de las membranas celulares. Se requiere la activación de glicerol y ácidos grasos a través de ATP, antes de que se incorporen a los acilgliceroles. Los ácidos grasos deben ser activados a acetil-CoA por la enzima tiocinasa, utilizando ATP y CoA (39, 40).

JUSTIFICACION.

Hasta el momento se ha dado énfasis al tratamiento de complicaciones o fenómenos secundarios derivados de la unión de los anticuerpos antifosfolípido a su antígeno correspondiente, utilizando antiagregantes plaquetarios, hemorreológicos y/o anticoagulantes. Consideramos que una forma más racional de tratamiento sería: En primer lugar abatir la producción de autoanticuerpos con inmunosupresores y en segundo lugar, estimular la biosíntesis de los precursores de fosfolípidos, utilizando un fármaco no costoso, fácil de obtener y que tiene mínimos efectos colaterales. Lo que redundará en beneficio del presupuesto institucional, nacional y del paciente.

OBJETIVOS:

Evitar las complicaciones conocidas del SAF (trombosis, trombocitopenia, pérdida fetal recurrente, anemia hemolítica, etc.), aun cuando el paciente no esté recibiendo anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios. Y mantener al paciente con dosis mínimas inmunosupresoras.

MATERIAL Y METODOS:

El estudio se llevó a cabo en 5 pacientes mujeres de la CE del Servicio de Inmunología Clínica del CMN 20 de Noviembre, en quienes se había realizado el Dx de SAF primario o secundario, de acuerdo a los criterios establecidos mundialmente. Debían tener anticuerpos anticardiolipina IgG menor de 23.0 e IgM menor de 11.0, y que no estuvieran recibiendo anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios o AINES.

Los pacientes eran eliminados del estudio si presentaban anticuerpos ACL IgG mayor de 23 e IgM mayor de 11, positivización de otro tipo de autoanticuerpos o neoplasia y si existía negativa del paciente para ser estudiado.

Se les administraron 50mg de Levamisol, 2 veces por semana durante 8 semanas, seguido de un período de no administración de 8 semanas más, valorando la respuesta al tratamiento con determinaciones subsecuentes de anticuerpos anticardiolipina, subpoblaciones linfocitarias CD3, CD4, CD8, CD19, biometría hemática completa, cuantificación plaquetaria, Coombs directo, AAN, AntiDNA, RNP y Sm.

RESULTADOS.

Los pacientes se mantuvieron sin manifestaciones clínicas compatibles con SAF. No se incrementaron los niveles de anticuerpos anti cardiolipina, incluso se negativizaron en 4 de las 5 pacientes.

Se mantuvieron negativos los AAN, anti-DNA, Sm, RNP y Coombs directo. La relación CD4/CD8 fue mayor de 1 (hasta 1.7).

La biometría hemática y la cuantificación plaquetaria fueron normales. Las pacientes sólo requirieron terapéutica continua con Azatioprina en dosis bajas 1-2mg/Kg peso/día. (Ver cuadro No. I).

CUADRO No. I

	Ab ACL	CD 3	CD 4	CD 8	Hb	LEUCOCITOS	LINFOCITOS	NEUTROFILOS	PLAQUETAS	COOMBS	AAH	ANTI-DNA	RNP	Sm
PAC. (1) 27 a.														
LES. TROMBOCITOPENIA, ANEMIA														
DETERMINACION INICIAL	IgG 5, IgM 17	64%	60%	40%	10.4 g/dl	9,800 mm ³	12.8%	84.2%	49,000	NEGATIVO	LINEAL PERIF.	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
DETERMINACION CON TRATAMIENTO	IgG 3, IgM 10													
DETERMINACION FINAL	NEGATIVOS	70%	40%	25%	13.5 g/dl	5,900 mm ³	17.3%	70%	156,000	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
PAC. (2) 47 a.														
INFARTO PONTICO IZQUIERDO														
DETERMINACION INICIAL	IgG 26, IgM 13	68%	70%	45%	17 g/dl	12,400 mm ³	28.1%	69.4%	200,000	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
DETERMINACION CON TRATAMIENTO	IgG 22, IgM 9.6													
DETERMINACION FINAL	IgG 13, IgM 7	76%	38%	20%	15 g/dl	9,300 mm ³	15.6%	75.4%	200,000	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
PAC. (3) 28 a.														
TROMBOASTENIA														
DETERMINACION INICIAL	IgG 64, IgM 20	70%	50%	25%	13.8 g/dl	5,600 mm ³	41.8%	49%	175,000	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
DETERMINACION CON TRATAMIENTO	IgG 18, IgM 6													
DETERMINACION FINAL	NEGATIVOS	65%	35%	20%	13.8 g/dl	6,600 mm ³	40.5%	50.5%	170,000	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
PAC. (4) 36 a.														
LES. TROMBOFLEBITIS MPI.														
DETERMINACION INICIAL	IgG 67.4, IgM 12	91%	68%	51%	13.9 g/dl	5,700 mm ³	44%	52%	250,000	NEGATIVO	MOTEADO FINO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO
DETERMINACION CON TRATAMIENTO	IgG 22, IgM 11													
DETERMINACION FINAL	IgG 1.8, IgM 0	80%	40%	30%	15 g/dl	9,200 mm ³	39.1%	50.3%	180,000	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
PAC. (5) 11 a.														
LES.														
DETERMINACION INICIAL	IgG 26, IgM 36	80%	70%	25%	13.8 g/dl	15,300 mm ³	65%	30%	150,000	NEGATIVO	HOMOGENEO D.	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
DETERMINACION CON TRATAMIENTO	IgG 20, IgM 9	70%	40%	20%	13.4 g/dl	11,000 mm ³	26%	60.0%	150,000	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
DETERMINACION FINAL	NEGATIVOS													

FALLA DE ORIGEN

DISCUSION.

Consideramos que el Levamisol debe administrarse después de abatir los niveles elevados de anticuerpos anticardiopina, ya que recordemos que uno de los efectos del fármaco, es incrementar la energía de activación; que si bien es cierto, se utilizó en este estudio para favorecer la incorporación de glicerol y ácidos grasos a los acilgliceroles, e incrementar la síntesis de tiocinasa a través del anillo imidezol y del grupo tióester, respectivamente.

No podemos manipular a conveniencia el que esta energía de activación sea utilizada para aumentar la actividad de los macrófagos como células presentadoras de antígeno, o incrementar la respuesta inmune, ya que como sabemos el Levamisol simula la acción de la timopoyetina, lo que favorecería una respuesta autoinmune magnificada.

Se requiere una segunda fase de este estudio para esclarecer si efectivamente con este tratamiento intervenimos en la biosíntesis de los acilgliceroles, incrementando la tasa de síntesis de fosfolípidos de las membranas celulares; si existe además algún efecto sobre la beta-2-glicoproteína I (Apolipoproteína H); o si únicamente estamos observando los efectos inmunomoduladores del medicamento sobre los linfocitos T, helper 1 y 2.

CONCLUSIONES:

Pendientes hasta segunda fase de este Estudio.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Alarcón-Segovia D., Sánchez-Guerrero J.
Primary antiphospholipid syndrome. J. Rheumatol 1989;
16: 482-488.
- 2.- Asherson R.A., Baguley E., Pal C., Hughes G.R.V.
Antiphospholipid Syndrome. Five years follow up.
Ann Rheum Dis 1991; 50: 805-810.
- 3.- Bloom E.J., Abrans D.I., Rodgers G.
Lupus Anticoagulant in AIDS. JAMA 1986; 256: 491-3.
- 4.- Bowie E.J.W., Thompson J.H. Jr., Pascuzzi C.A., Owen C.A.Jr.
Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite
circulating anticoagulants. J. Lab. Clin. Med. 1963;
62:416-430.
- 5.- Caporali R., Rave A., De Gennaro F., Neirotti G., Montecucco
C., Martini A. Prevalence of anticardiolipin antibodies
in juvenile chronic arthritis. Ann Rheum Dis 1991; 50:
599-601.
- 6.- Carreras L.O., Defreyn G., Machen S.J. Arterial Thrombosis
and the lupus anticoagulant detection of immunoglobulin
interferin with prostaciclín formation. Lancet 1985; 1:
244-246.

- 7.- Chartash E.K., Lons D.M., Paget S.A., Qamar T., Lockshin M.D. Aortic Insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid Syndrome. Am J Med 1989; 86: 407-412.
- 8.- Conley C.L., Hartmann C.A. A Hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulants in patients with disseminated lupus erythematosus. J Clin Invest 1963; 62: 416-430.
- 9.- Galli M., cols. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. Lancet 1990; 335: 1544-7.
- 10.- González-Burítica H., Khameshta M.A., Hughes G.R.V. In there a roles for phospholipases in the anticardiolipin syndrome Clin Exp Rheumatol 1988; 6: 341-2.
- 11.- Goral-Jedryka A. y cols. Isotype profile and clinical relevance of anticardiolipin antibodies in Sjörgren syndrome. Ann Rheum Dis 1992; 51: 889-91.
- 12.- Grisman S.G., Thayaparan R.S., Godwin T.A., Lockshin M.D. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus association with anticardiolipin antibody Arch Int Med 1991; 389-392.

- 13.- Harris E.N., Baguley E., Asherson R.A., Hughes G.R.V.
Clinical and serological features of the
"Antiphospholipid Syndrome" Abstract Br J Rheumatol
1987; 26: 190-95.
- 14.- Hunt J.E., Mc Neil H.P., Morgan G.J., Cramer R.N.,
Krilis, S.A. A phospholipid beta-glycoprotein I
complex is an antigen for cardiolipin antibodies
occurring in autoimmune disease but not with infection
lupus 1992; 1: 75-81.
- 15.- Khamashta M.A., cols. Immune related mechanism for
thrombosis: Antiphospholipid antibodies binding to
platelet membranes. Ann Rheum Dis 1988; 47: 849-854.
- 16.- Kobayashi S., Tamura N., Tsuda H., Makuno C., Hashimoto
H., Hirase S. Immunoabsorbent plasmapheresis for a
patient with antiphospholipid syndrome during
pregnancy. Ann Rheum Dis 1992; 51: 399-401.
- 17.- Levine S.R., Welch K.M.A. The spectrum of neurological
diseases associated with antiphospholipid
antibodies. Arch Neurol 1989; 25: 221-227.
- 18.- Levy R.A., Gharavi AE., Sammaritano L.R., Qamar T.,
Habina LM., Lockshin M. IgG antiphospholipid antibodies
of patients with SLE and syphilis differ. J. Rheumatol
1990; 17: 1036-1041.

- 19.- Lockshin M.D. Antiphospholipid antibody syndrome JAMA 1992; 268: 1451-1453.
- 20.- Lolli F., Mata S., Barutti M.C., Amaducci L. Cerebrospinal fluid anticardiolipin antibodies in neurological diseases. Clin Immunol Immunopathol 1991; 59: 314-321.
- 21.- Love P.E., Santoro S.A. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and in NO-SLE disorders. Ann Int Med 1990.
- 22.- Malleson P.N., Feing M.Y., Petty R.E., MacKinnon M.J., Schroeder M.L. Autoantibodies in chronic arthritis of children: Relations with each other and with histocompatibility antigens. Ann Rheum Dis 1992; 51: 152-5.
- 23.- Mc Gregor A.J. y cols. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1992; 51: 152-5.
- 24.- Mc Neil H.P., Simpson R.A., Chesterman N.C., Krilis S.A. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: Beta-2 Lipoprotein (Apolipoprotein H). Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 4120-4.

- 25.- Misra R., cols. Anticardiolipin antibodies in infectious mononucleosis react with the membrane of activated lymphocytes. Clin Exp. Immunol 1989; 75: 35-40.
- 26.- Ostoni P.A., cols. Renal artery thrombosis and hypertension in a 13-years old girl with antiphospholipid syndrome. Ann Int Med. 1992; 52: 401-410.
- 27.- Out H.J., Van Vliet M., Derksen R.H.W.M. Prospective study of fluctuations of lupus anticoagulant activity and anticardiolipin antibody titre in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1992; 51: 353-357.
- 28.- Padmakumar K., Singh R.R., Rai R; Malaviya AN., Sumya A.K. Lupus anticoagulants in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical association. Ann Rheum Dis 1990; 49: 986-989.
- 29.- Rivera J., Monteagudo I., López-Longo J., Maldonado E., Carreño L. Anticardiolipin antibodies in drug addicted patients with AIDS. Ann Rheum Dis 1991; 50: 338-339.
- 30.- Sammaritano L.R., Gharavi A.E., Lockshin M.D. antiphospholipid antibody syndrome: Immunological and clinical aspects. Semin Arthritis Rheum 1990; 20: 81-96.

- 31.- Santiago M.B. cols. Complement activation by anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 249-250.
- 32.- Seriola B., Cutolo M., Fasciolo D., De Cesari F., Accardo S. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1100-1103.
- 33.- Stimmler M.M. Quismorio F.P. Mc Gehee W.G., Boyun T., Shame O.P. Anticardiolipin antibodies in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Inter Med* 1989; 149: 1833-1835.
- 34.- Sturfelt, cols. Recurrent cerebral infarction and the antiphospholipid syndrome: Effect of intravenous gammaglobulin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 939-941.
- 35.- Sun K-H., Liv W.T. Tsai C-Y., Liao T-S., Lin W-M., Yu C-L. Inhibition of astrocyte proliferation and binding to brain tissue of anticardiolipin antibodies purified from lupus serum. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 707-712.
- 36.- Vianna J.L. Haga H.L., Tripathi P., Cervera R., Khamashta M. A., Hughes G.R.V. Reassessing the status of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 160-161.

- 37.- Yu C-L., Sun K-H., Tsai C-Y., Wang S-R., Inhibitory effects of anticardiolipin antibodies on lymphocyte proliferation and neutrophil phagocytosis. Ann Rheum Dis 1991; 50: 903-908.
- 38.- Renoux G. The general immunopharmacology of Levamisol. Drugs: 1980; 19: 89-99.
- 39.- Harper H.A., Manual de Química Fisiológica 5a. Ed. Manual Moderno 1976, 322-326.
- 40.- Conn, Stumph. Bioquímica Fundamental. 3ª Ed. LIMUSA. 1972, 19-20 y 78-79.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**