

## CARACTERISTICAS GENERALES DEL SINDROME TROMBOFILICO ANTIFOSFOLIPIDO

Jorge Fonseca G. \*, Gloria Badila B. \*\*, German F. Sáenz Renauld\*\*\*

**KEY WORDS INDEX:** Trombosis, Lupus, Trombofilia, Anticardiolipina

### RESUMEN

*El síndrome trombofílico antifosfolípido (SAF) ha llegado a ser una entidad clínica bien establecida, y numerosas revisiones recientes han reunido sus principales manifestaciones clínicas, las cuales incluyen trombosis arterial o venosa, trombocitopenia, abortos espontáneos recurrentes y manifestaciones cardíacas y neurológicas, entre otras. Esta singular patología autoinmune puede presentarse aislada (síndrome primario) o asociada a otras enfermedades (colagenopatías, enfermedades autoinmunes, infecciones, etc). En todos los casos de SAF es posible la demostración in vitro de anticuerpos antifosfolípidos (MF) IgG o IgM, o ambos, que actúan sobre los componentes fosfolípidicos aniónicos de las membranas celulares (fosfatidil colina, fosfatidil serina, inositol, cardiolipina, ácido fosfatídico, etc.) y son los responsables de la patología trombótica de este síndrome.*

*Para propósitos clínicos, son equivalentes los términos síndrome anticardiolipina y síndrome del anticoagulante lúpico. La sola presencia de AAF no define el síndrome, pues también debe existir los eventos clínicos patológicos*

*que le caracterizan. El SAF suministra un modelo adecuado para evaluar el rol clínico patológico de los MF, porque cuando estos anticuerpos (Ac) se encuentran en asociación con otras enfermedades (SAF secundario), es difícil discriminar entre los atributos patológicos endosables a ellos y los propios de la condición asociada. El laboratorio debe practicar al menos dos pruebas para el diagnóstico del problema: TTP activado, en asocio del tiempo de Caolín, y pruebas de ELISA IgG e IgM para Ac anticardiolipina (ACL). Estos Ac o inhibidores interfieren con la función que los fosfolípidos ejercen en el proceso de coagulación in vitro, pero sin que neutralice la actividad de ningún factor en forma individual, dándose la paradoja de trombofilia in vivo y anticoagulación in vitro. (Rev. Cost. Cienc. Med 1995; 16(1, 2): (73-81).*

### INTRODUCCION

El Síndrome anti-fosfolípido (SAF) comprende una serie de eventos oclusivos arteriales o venosos, que ocurren en presencia de anticuerpos anticardiolipinas (ACL), del anticoagulante lúpico (AL), o de ambos. El SAF es la causa más frecuente de trombofilia adquirida, y una de las más directamente relacionadas con la esterilidad femenina (1). Otros términos menos precisos que se han usado para describir este síndrome (SAF), son el de enfermedad por anticoagulante tipo "Lupus", y síndrome anticardiolipina. El común denominador del SAF es la elevación de los títulos de anticuerpos anti

\* Laboratorio de Inmunología, Hosp. México;

\*\* Laboratorio Clínico Hosp. Nal. de Niños;

\*\*\* CIHATA, Cátedra de Hematología, UCR, Hospital San Juan de Dios.

fosfolípidos (AAF), en asocio de trombofilia, trombocitopenia y de pérdida fetal recurrente (2), y es la presentación clínica del síndrome por trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar, trombosis arterial, o complicaciones obstétricas como abortos de repetición y muerte intrauterina durante el segundo o tercer trimestre del embarazo (3, 4). Este síndrome es común en el LES y en enfermedades semejantes al lupus (5). Los AAF también pueden asociarse a drogas o medicamentos, a procesos malignos e infecciones, incluyendo el SIDA. Hay otro grupo de pacientes en quienes no hay evidencia de lupus y que presentan AL o ACL, IgG, IgM o ambas: estos pacientes presentan SAF primario (6), el cual es más frecuente en mujeres, con una relación 2:1; en tanto en asociación con el LES esta relación es 9: 1.

Los síntomas, en una serie estudiada, se han presentado entre los 21 y los 59 años (3). Hasta ahora no existe evidencia que indique que el SAF primario difiera del secundario, ni en lo que respecta a la naturaleza de los anticuerpos, ni en la prevalencia o la evolución de las complicaciones clínicas asociadas (7).

Todavía no está bien claro cómo el efecto anticoagulante de los AAF sobre las pruebas clásicas de la coagulación se relaciona con los problemas trombóticos y otros eventos clínicos propios del síndrome. Los anticuerpos asociados con el SAF parecen mostrar una considerable heterogeneidad en su naturaleza (IgA, IgG, IgM, policlonal, monoclonal) y con su actividad específica. Esta particular situación inmune puede contribuir a la aparente heterogeneidad biológica del proceso, y hace difícil la estandarización diagnóstico-analítica de las pruebas para AAF (8).

## ASPECTOS CLINICOS Y TERAPÉUTICOS

El SAF es un problema clínico de especial interés en reumatología, neurología, cardiología, nefrología, endocrinología, gastroenterología, dermatología, hematología, obstetricia, como también en cirugía y cuidados intensivos. En este último se ha descrito el llamado "SAF catastrófico", en donde parece ser que la patogénesis es una trombosis diseminada (9).

Los pacientes con SAF pueden presentar un cuadro clínico subagudo (migraña recurrente, disturbios visuales y ocasional disartria con una posible historia de corea, trombosis de venas profundas, o de aborto temprano recurrente), o uno más serio (fallo acelerado de las válvulas cardíacas, trombocitopenia, trombosis cerebral, y trombosis diseminada). En todo caso, el principal cuadro clínico es la trombosis, tanto venosa como arterial, debiendo distinguirse esta última de otros varios desórdenes hipercoagulables. Los pacientes con AL o con ACL que presentan el SAF, y en quienes no se ha establecido la existencia de LES, pueden caer en diferentes categorías (10, 3, 11), a saber, pacientes con un desorden autoinmune crónico parecido al LES, pero sin hallazgos que satisfagan los criterios diagnósticos que se exigen para éste, y pacientes con síndromes de Sjogren o Behcet, el lupus discoide y el LE cutáneo subagudo (Ro - positivo). Los AAF pueden estar presentes, pero son raros en la artritis reumatoide y en la vasculitis inflamatoria primaria (9); por último, se incluye a pacientes que reciben ciertas drogas, incluidas la procainamida y fenotiazinas; niños con infección viral reciente en quienes el AAF es usualmente transitorio y, finalmente, pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humano. En el SAF primario no es infrecuente el

hallazgo de anticuerpos anti-núcleo (ANA) de bajo título, así como de Ac antimitocondria; la trombocitopenia se halla en un 40% de los casos (6). En un estudio de 70 pacientes, 60 de ellos presentaron el AL y los ACL, en tanto que solamente 5 tenían ACL aislada y 5 únicamente AL; la prueba de Coombs fue positiva en 10 pacientes y estuvo asociada con trombocitopenia en 7; en un 20% de los casos el VDRL fue positivo en títulos bajos (<1: 8), y cinco de los 70 casos tenían familiares con lupus, artritis reumatoide, o tendencia a trombosis (trombofilia). En estos pacientes, los principales cuatro clínicos fueron trombosis de venas profundas y de arterias, a menudo acompañadas de tromboembolismo pulmonar (12). En el SAF primario los eventos tromboembólicos suelen recurrir, y estar acompañados de hemocitopenias inmunes, especialmente trombocitopenia y síndrome de Evans. El seguimiento de estos pacientes por cinco años no ha evidenciado el desarrollo de LES (9).

En el SAF secundario, la fisiopatología es semejante a la del SAF primario, ya que el cuadro clínico se asocia con trombosis y daño celular (13). Se desconoce la frecuencia del infarto del miocardio en el SAF aunque en un estudio (14) una quinta parte de pacientes jóvenes con esta complicación tenía AAF.

Por otra parte, ACL tipo IgG y, más raramente, deficiencia de proteína C han sido descritos en pacientes jóvenes con apoplejía (15).

El compromiso neurológico muestra la mayor diversidad de este síndrome y la isquemia cerebral es la más importante (9).

En algunos pacientes la trombosis cerebral recurrente no tratada puede llevar a demencia, y se han descrito cuadros psiquiátricos en algunos pacientes estudiados por Hughes (9). La

migraña es común y a menudo precede al diagnóstico por muchos años.

En cuanto a los ojos, la patología puede originar desde una neuritis óptica hasta enfermedades oclusiva de venas y arterias retinales (16).

La patología vascular del SAF, sea livedo reticularis u oclusión esporádica o catastrófica, muestra una oclusión vascular sin infiltrado inflamatorio (17).

En los pacientes con SAF puede hallarse una significativa lesión de las válvulas mitral y aórtica (18).

En cuanto a las complicaciones obstétricas, el infarto placentario y la inhibición del crecimiento de la placenta, pueden producir abortos recurrentes, especialmente en el segundo trimestre (13).

Con referencia a otras complicaciones clínicas, estos pacientes usualmente permanecen libres de manifestaciones hemorrágicas, aún cuando sean sometidos a cirugía mayor (19). En general, el SAF está asociado a manifestaciones hemorrágicas sólo cuando existe un segundo defecto hemostático autoinmune, tal como deficiencia de protombina o trombocitopenia (20). Con respecto a esta última, es un hallazgo relativamente frecuente en el SAF. En los que padecen LES o desórdenes autoinmunes relacionados, hay un aumento del cuadro trombotopénico asociado con estos AAF (1). Asimismo, se ha encontrado que un 30% de pacientes con PTI "clásica" presentaban AAF (21), lo cual sugiere la presencia de un subgrupo de pacientes con una etiología específica e indetectable (9). Los ACL se han venido reportando en pacientes con SIDA, con o sin trombocitopenia, particularmente, isotipos IgG elevados, los cuales, no se correlacionan con la progresión de la enfermedad o la incidencia de trombosis, a pesar de que sí hay correlación con la presencia de

trombocitopenia inmune (16). Elevaciones en uno o más de los isotipos de ACL han sido observadas en infecciones agudas por paperas, ornitosis, micoplasma, adenovirus, rubéola, varicela, malaria y enfermedad de Lyme (16).

Se acepta que los anticuerpos tipo IgG se asocian con manifestaciones trombóticas y los IgM con pérdida fetales recurrentes, pero se discute a partir del nivel en que aparecen las manifestaciones clínicas. Como hay variabilidad en los niveles de los ACL y AL, la negatividad de una sola determinación no excluye el síndrome. Se ha visto que durante los períodos en que el LES es menos activo clínicamente, la IgG anticardiolipina vuelve a niveles normales (22).

Con respecto al tratamiento del SAF, se ha preconizado, la abstención de todo tipo de medicación, sobre todo si los anticuerpos no se acompañan de manifestaciones clínicas; de otra forma, se indica profilaxia con heparina de bajo peso molecular; terapia anticoagulante (heparínica u oral) y la asociación de dosis bajas de esteroides y ácido acetilsalicílico (23).

En 13 mujeres con SAF con abortos repetidos, de una consulta de esterilidad, con un total acumulado de 43 gestaciones y una incidencia del 79% de abortos y fetos muertos intraútero, se les practicó un seguimiento clínico, que comprobó que 5 de ellas quedaron de nuevo embarazadas. Tratándolas precozmente con prednisona oral y ácido acetilsalicílico, se obtuvo en las cinco mujeres, fetos vivos sin efectos secundarios importantes (1).

Cuando el o los AAF se encuentran en pacientes que tienen de base una enfermedad autoinmune, el tratamiento de ésta con terapia inmunosupresora frecuente resulta en una reducción o desaparición de los mismos (24).

Cuando el AAF se encuentra en

asociación con deficiencia severa de protrombina o marcada trombocitopenia (<de 20.000/ul), el tratamiento de los pacientes con trombosis, sea ésta vinculada con AL o con ACL, debe darse en forma permanente por el hecho de que la recurrencia es común. En vista de la eficiencia de la warfarina en la prevención de las recurrencias de la trombosis venosas, no parece recomendable el uso de corticoesteroides u otras drogas inmunosupresoras (9). Aceptándose que en el SAF el mecanismo básico es la trombosis, cuadros tan diversos como la migraña atípica, epilepsia y corea, pueden ser manifestaciones del SAF, que responden mejor a la anticoagulación oral que a los esteroides o a la inmunosupresión. En contraste con la trombosis venosa, el tratamiento de la oclusión arterial no se ha establecido claramente, aunque es razonable tratar a los pacientes con dosis bajas de aspirina (80mg.) todos los días o de día por medio (10). Los antiagregantes plaquetarios, por otra parte, son adecuados para los pacientes con AL o ACL que presentan otros factores de alto riesgo hacia la trombosis, tales como vasculitis, aún cuando no haya ocurrido el tromboembolismo (7). A nivel nacional, se ha reportado un SAF en asocio de síndrome de Evans (20), el hallazgo reciente de una "PTI" con ACL positivos (IgG e IgM) (35) y el feliz desenlace del parto en una paciente lúpica con antecedente previo de aborto, la cual fue tratada con heparina subcutánea, aspirina y prednisona, (26), en parte como se ha sugerido en la literatura (23).

Finalmente, parece importante señalar dos aspectos modernos y futuros del SAF: la inmunología del AAF, y la relación del síndrome con el ateroma. En esta última vía, se ha sugerido la posibilidad de que los AAF se asocien no solo con trombosis sino también con

una acelerada enfermedad vascular tipo arteriopatía esclerótica (9)

#### **ASPECTOS DE LABORATORIO Y MECANISMOS DE ACCION DE LOS AAF**

El diagnóstico de laboratorio de los AAF puede ser planteado de dos maneras (27): En la primera, se utilizan pruebas de coagulación para detectar la presencia del inhibidor lúpico, y en la segunda se emplean métodos inmunológicos tipo ELISA, a fin de poner en evidencia la existencia de ACL y otros fosfolípidos aniónicos. Las anticardiolipinas y el AL son Ac IgG o IgM que prolongan aquellas pruebas de laboratorio de coagulación in vitro que son fosfolípido dependientes del complejo integrado por factor Xa, Va, fosfolípidos y calcio (19). Este mecanismo de acción interfiere con la función que los fosfolípidos ejercen en el proceso de coagulación sanguínea, y no se neutraliza la actividad de ningún factor en forma individual. Los anticuerpos antifosfolípidos, que poseen especificidad inmunológica contra fosfolípidos aniónicos, bloquean, en consecuencia, la unión mediada por el calcio de factores vitamina K-dependientes a superficies fosfolípídicas (28).

Los AAF in vivo actúan sobre las plaquetas, las células endoteliales o los fosfolípidos que se hallan asociados con el factor trombomodulina de esas células. Estos Ac pueden reaccionar con los fosfolípidos aniónicos de la membrana plaquetaria, de otras membranas, así como de los eritrocitos (29).

Fisiológicamente, las membranas celulares poseen fosfolípidos en fase laminar. Se ha propuesto una respuesta inmune a los fosfolípidos en fase hexagonal (forma de bicapa) como factor etiológico de la aparición de los AAF. El AL y las ACL resultan ser anticuerpos con especificidad inmunológica contra

fosfolípidos cargados negativamente (aniónicos). En pruebas clínicas, la presencia de estos "anticoagulantes" contra fosfolípidos del plasma retardan la coagulación in vitro (por Ej. la prueba de TTP y, menos frecuentemente, el TP). Los AAF pueden persistir por muchos años sin mayores problemas clínicos, lo que provoca una interrogante los factores adicionales que llevan al desarrollo súbito de trombosis (29).

Recientemente se ha podido comprobar que es necesario un cofactor protéico tipo B2-Glicoproteína I (B2-GPI) para que el ACL se una a la cardiolipina en las pruebas tipo ELISA (9).

El inhibidor AL, y en general cualquier AAF, ha sido catalogado, de acuerdo con las pruebas in-vitro, con los siguientes criterios (16):

- a) Alargamiento basal del TTP activado (TTPa).
- b) Alargamiento del TTPa superior 4 segundos, respecto del TTP normal, tras mezcla al 50% del plasma problema con plasma normal.
- c) Normalidad de los factores de la vida intrínseca, con el método de dos tiempos.
- d) Descenso de más de un factor de la vía con comportamiento paradójico a la dilución (su actividad aumenta con la dilución). La calificación de las técnicas de laboratorio para su detección ha originado discusión. El TTPa es la que nos pone en su pista, pero no siempre es la más adecuada debido a la distinta composición de fosfolípidos de las tromboplastinas comerciales. Por ello se han desarrollado técnicas alternativas que aumentan la sensibilidad. Es aconsejable, en la detección de estos anticuerpos, el uso de una tromboplastina sensible, seguida de la prueba de Exner (30). Se consigue una alta sensibilidad si el plasma ha sido centrifugado 2 veces a altas revolucio-

nes, lo que evita la interferencia de restos plaquetarios. La detección de los AAF puede hacerse por inmunoensayo (ELISA). Existen pruebas que valoran únicamente los ACL y otras de espectro más amplio contra un mayor número de fosfolípidos, aunque no se cubren todos los antígenos posibles. Las ventajas proporcionadas por las pruebas confirmatorias de inmunoensayo para AAF son la capacidad de una cobertura rápida de un gran número de sueros, los resultados se afectan menos por la obtención, preparación, transporte y conservación de las muestras (en contraste con las pruebas para el AL), los resultados pueden ser cuantificados, se puede llevar a cabo la estandarización del método y su control de calidad, y los resultados no son afectados por el tratamiento concomitante de anticoagulación.

La confirmación del diagnóstico debe efectuarse en cualquier caso en que existe una prueba de escrutinio positiva para AAF (TTPa Exner). El patrón de anormalidad del AAF es a menudo indistinguible de aquel provocado por un Ac cuya acción es directa contra uno o varios factores de la coagulación, que influyen en las pruebas del TTP activado, pero no el TP. Por lo tanto, se hace necesario practicar más pruebas a fin de confirmar que el TTP prolongado de una mezcla de plasma del paciente y de plasma normal, es el resultado de la existencia del AAF. Es particularmente importante descartar un anticoagulante de factor VIII, el cual en contraste con el AL, frecuentemente causa sangrado serio (10). Igualmente este fenómeno in vitro puede ser distinguido de la coagulación intravascular diseminada a través de apropiados estudios de coagulación (5).

Otras pruebas confirmatorias para los AAF pueden ser la del TTP usando un exceso de fosfolípidos (31), la del TP

usándose una tromboplastina tisular diluida (prueba de inhibición de la tromboplastina tisular) (31) y la prueba con veneno diluido de Russell (32).

Aún cuando los AAF detectados por coagulación y por el método de ELISA están asociados íntimamente (33), se ha observado falta de correlación entre ellos (7). Pueden hallarse pacientes con ACL o (menos frecuentemente) con AL en forma aislada. Por esta razón, el diagnóstico del AL y la determinación del ACL no se excluyen mutuamente (11). Se ha sugerido que la prueba para determinar AL y ACL definen distintos grupos de anticuerpos que se fijan a fosfolípidos, lo que podría explicar la discordancia mencionada anteriormente (34). Por otro lado, algunos pacientes pueden producir anticuerpos dirigidos contra un fosfolípido en forma específica, sin presentar reacción cruzada con otros fosfolípidos aniónicos. Por lo tanto, la falta de reactividad con cardiolipina no siempre descarta un resultado positivo cuando otros fosfolípidos son usados como antígeno en el ensayo de ELISA (Ej: fosfatidilserina, fosfatidilinositol), (7). Dependiendo del criterio del ensayo efectuado y de los límites que se establezcan para los AAF, cerca del 80% de los pacientes con AL poseen también ACL por ELISA, pero solo de un 10% a un 50% de los pacientes con ACL por ELISA poseen simultáneamente actividad de AL (35).

#### **CONCLUSIONES SOBRE MECANISMOS PATOGENICOS:**

El AL y los ACL actúan interfiriendo con la función de los fosfolípidos en la coagulación sanguínea. Sin embargo, las plaquetas activadas "in vivo" pueden sobrepasar esta actividad inhibitoria.

Los fosfolípidos juegan un papel importante en la regulación de varias propiedades del endotelio vascular. El

endotelio vascular es muy importante en el equilibrio antitrombogénico -trombogénico, y puede ser el lugar de acción de los AAF. La PG12, una poderosa sustancia antiagregante y vasodilatadora, es sintetizada a partir de fosfolípidos de la membrana celular. La activación de la proteína C, un mecanismo relevante de control de la coagulación sanguínea, y la propia función de la proteína C activada, son potenciadas por fosfolípidos. También, los fosfolípidos aniónicos juegan un papel crucial en la activación de la vía de coagulación dependiente del factor tisular. Hay suficiente evidencia que demuestra que todos estos mecanismos pueden ser interferidos por los AAF (inhibición de la generación PG12 por el endotelio, interferencia con la vía de proteína C y aumento de la expresión del factor tisular por el endotelio) Se ha demostrado recientemente que puede ocurrir una activación plaquetaria permanente *in vivo* en pacientes con AAF, como se evidencia por el incremento en la excreción urinaria de metabolitos del tromboxano, en asociación con una biosíntesis anormal de PG12 por el endotelio (27).

En conclusión, la evidencia actual sugiere que los AAF no sólo interfieren con las propiedades antitrombóticas de la membrana de la célula endotelial relacionadas con los fosfolípidos, sino que también potencian algunas propiedades protombóticas del endotelio y activan las plaquetas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Marco P, Fernández J, Merino A. Anticuerpos antifosfolípidos: implicaciones clínicas y mecanismos patogénicos. *Rev. Iberoamer. Trombos, Hemostas.* 1993; VI: 132-134.
2. Shapiro SS, Thiogoropan P. Lupus anticoagulants. *Prog. Hemat. thromb.* 1982; 6:263-26
3. Asherson R. A, Khamashta MA, Ordi - Ros L, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J out, H, et al. The primary antiphospholipid syndrome: Mayor clinical and serological features. *Medicine*, 1989; 68: 366-374.
4. Stapporo Brady F S, Gladman D, Vrowitz M B. Succesfull pregnancy systemic lupus erythematosus with an untreated lupus anticoagulant. *Arch. Intern Med.* 1988: 148: 1647-1648.
5. Alarcón Segovia, D. Pathogenic potencial of antiphospholipid antibodies, *J. Rheumatol.* 1988; 15: 890 -893.
6. Many A. Gitel, S, Puzner R. The antiphospholipid syndrome. *Isr. J. Med. Sci.* 1989; 25: 674 – 677
7. Falcón CR, Hoffer AM, Forostiero RR, Carreras LO. Clinical significance of various ELISA assay for detecting antiphospholipids antibodies. *Thromb. Haemost.,* 1990; 64: 21 – 25.
8. Exner T, Triplett D A, Taberner D A, Howard M A, Harris E. Comparison of test methods for the lupus anticoagulant International Survery on lupus anticoagulants-I (ISLA -1) *Thromb. Haemost.* 1990; 64: 478 -484.
9. Hughes G R V. The antiphospholipid Syndrome: Ten

- years on 1993. The *Lancet*, 342, august 7; 341: 344.
10. Alvin B Barr, C Tang D. Correlation between Lupus. Anticoagulants and Anticardiolipin Antibodies in patients with prolonged activated partial thromboplastin times. *Am. Med.* 1990; 88:112-116.
  11. Feinstein D. Lupus Anticoagulant, anticardiolipin Antibodies, fetal loss and systemic lupus erythematosus *Blood.* 1992; 80: 4 - 859-862.
  12. Asherson RA. "Primary" antiphospholipid syndrome? *Rheumatol.* 1988; 12:1742-1746.
  13. Feinstein D. Lupus anticoagulant, thrombosis, and fetal loss; 1985; *N. Engl. J. Med.* 313: 1348- 1353.
  14. Hamsten A Norberg, R Bjorkhoem, M de laire, U Holm G. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet*, 1986; i 113-116.
  15. Haire W Newland J. Protein C deficiency and anticardiolipin antibodies in a family with premature Stroke. *Am. J. Hematol.* 1990; 33: 61 -63.
  16. Fleck R A, Rapaport SI, Rao VM. Antiprothrombin antibodies and the lupus anticoagulant, 1988; *Blood* 72: 512-51 8.
  17. Parke A, Wilson D, Maier D. The prevalence of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abort ion, women with successful pregnancies, and women who have never been pregmant. *Arthritis and Rheumatism.* 1991; 34: 1231 - 1235.
  18. Galve E, ordi J, Borquinero J, Evangelista A, ilardell, M Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome *Ann. Inter. Med.* 1992; 116: 293-298.
  19. Much JR, Herbst KD, Rapaport SI. Trombosis in patients with the lupus anticoagulante. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 156- 159.
  20. Atmella F Salazar, L Vásquez L. Presentación de un caso de Síndrome de Evans con un anticoagulante lúpico *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1991; 12:57- 64.
  21. Harris EN, Oshenson, RA, Gharari, AE Trombocytopenia in SLE and relatid autoimmune disorders association with fospfholipid antibody. 1985; *Br. J. Haematology* 59: 227-231.
  22. Said P B Martinuzzo, M E Carreras, L O. Fisiopatología del síndrome antifosfolípido. *Sangre* 1992; 38: 131 - 138.
  23. Elder MG de Swiet, M Robertson A. Low - dose aspirin in pregnancy, *Lancet I*, 1988; 410 -413.
  24. Cohen A J, Philips JM, Kessler CM. Circulatory coagulating inhibitors in the adquired immunodeficiency syndrome *Ann. Intern. Med.*, 1985; 104:175 - 181.
  25. Saéñz GF. Observación personal, 1993.
  26. Vega Ortiz J. Información personal, 1993.

27. Feinstein D. Acquired inhibitors of blood coagulation, 1380-1394. In: Hoffman R, et al. *Hematology –Basic principles and practice*, 1991; churchill livingstone, N. Y.
28. Thiagarajan P, Shapiro SS, De Marco L. Monoclonal immunoglobulin M 1 coagulation inhibitor with phospholipid specificity: mechanism of lupus anticoagulants, *J. Clin. Invest.*, 1980; 66:397 - 405.
29. Alarcon Segovia D, Sánchez J. Primary Antiphospholipid Syndrome. *Rheumatol* 1989; 16: 482 -488.
30. Exner T, Tripple TT, D Tobermer, D. Machin S. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. Subcommittee for the standardization of lupus anticoagulant. *Thromb. Haemost.*1991; 65: 320- 321.
31. Bowie E J W, Thompson J H. ParcuZZi CA, Owen, CA. Thrombosis in SLE despite circulating anticoagulants, *J. Lab Clin. Med* 1963; 62:416-430.
32. Branch D W, Rote WS, Scott JR. The demonstration of lupus anticoagulant enzyme - linked immunosorbent assay. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1986; 39: 298 - 303.
33. Bick R, Baker W. anticardiolipin antibodies and thrombosis *Hematology / oncology, clinics of North America*, 1992;6(6): 1287-1299.
34. Mc Neil HP, Chesterman CN, Kribis SA. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulants comprise separate antibody sub groups with different phospholipids binding characteristic, *Br. J. Haematol.* 1989; 73: 506- 513.
35. Lockshin M. Antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA.* 1992; 268: 1451 - 1453.