



SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) se suele manifestar sobre todo en mujeres (80%), entre los 20 y 40 años.

Se divide en SAF primario (sin manifestaciones clínicas ni biológicas de ninguna otra enfermedad) y SAF secundario (asociado a otras patologías: lupus eritematoso sistémico (LES) y otras enfermedades de naturaleza autoinmune).

Los Anticuerpos Antifosfolípidos (AAF) mejor estudiados son los anticardiolipina (AAC) de la clase IgG e IgM, el anticoagulante lúpico (AAL) y los responsables de la serología luética falsamente positiva.

Los AAF se han encontrado en personas jóvenes aparentemente saludables hasta en un 5% para los dos AAC y para el AL. Además, la prevalencia de AAF aumenta con la edad, especialmente si coexisten enfermedades crónicas.

Estudios prospectivos han mostrado una asociación entre los AAC y un primer episodio de trombosis venosa, el primer infarto de miocardio y recurrentes accidentes cerebrovasculares¹.

La presencia de AAL y un elevado nivel de AAC de la clase IgG incrementan el riesgo de trombosis hasta en un 5%².

ETIOPATOGENIA

El mecanismo patogénico es todavía desconocido.

Los fosfolípidos son componentes esenciales de las membranas celulares y participan activamente en el sistema hemostático.

Se ha sugerido la importancia de los AAF en los síntomas asociados con el SAF a raíz de estudios en modelos animales:

- ✓ La primera teoría implica la activación de células endoteliales por la unión de AAF, lo que produce un aumento de moléculas de adhesión y altera la síntesis y secreción de citoquinas y prostaciclina³.
- ✓ Una segunda teoría se enfoca hacia un daño oxidativo del endotelio vascular. La lipoproteína de baja densidad LDL oxidada es tomada por los macrófagos y daña las células endoteliales. Los autoanticuerpos para las LDL oxidadas aparecen en asociación con AAC y algunos AAC reaccionan con LDL oxidadas. Además, los AAC sólo se unen a cardiolipinas oxidadas, lo que sugiere que los AAC sólo reconocen fosfolípidos oxidados⁴.

- ✓ Una tercera teoría se basa en la acción de los AAF sobre fosfolípidos involucrados en la regulación de la coagulación unidos a proteínas. Aunque poco se sabe acerca de la función de la beta-2glucoproteína I, es sabido que actúa como un anticoagulante natural. Los AAF también actúan sobre la heparina, protrombina, proteína C, tromboplastina...5.

Aún no está claro por qué los fosfolípidos celulares y los fosfolípidos unidos a proteínas son blanco de los anticuerpos. Puede ser necesario un daño en la membrana celular para que los AAF se unan a las células. Así, algunos AAF reaccionan con plaquetas activadas y células en apoptosis que exponen fosfolípidos aniónicos en su superficie al haber sufrido una pérdida de la normal distribución de los fosfolípidos de membrana⁶.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SAF se puede manifestar de múltiples formas que incluyen trombosis venosas y arteriales, abortos espontáneos recurrentes y trombocitopenia. Otros posibles hechos son livedo reticularis, cefaleas migrañosas, disfunción neurológica, enfermedad renal, hipertensión pulmonar, necrosis avascular e insuficiencia adrenal^{7,8}.

Trombosis

La trombosis venosa es más frecuente que la arterial, principalmente la de la pantorrilla. Otras posibles localizaciones son renales, hepáticas y retinianas.

Las trombosis arteriales más comunes son las cerebrales, aunque también se puede presentar como trombosis de las arterias coronarias, renales, mesentérica o como oclusiones de bypass.

Enfermedad cerebrovascular

Ocurren accidentes isquémicos transitorios (simples o múltiples) y/o accidentes cerebrovasculares, y a menudo recurren, lo que origina demencia o gran variedad de déficits neurológicos temporales o permanentes, como la mielopatía transversa, epilepsia, corea, demencia multiinfarto, síndrome de Guillain Barré, amnesia transitoria global, enfermedad de la motoneurona, depresión y pseudotumor cerebral⁹.

Algunos son secundarios a trombosis arteriales y otros tienen causa embolígena (endocarditis de Libman Sacks); pueden llevar a la confusión con psicosis esteroidea, meningitis aséptica y esclerosis múltiple.

Debe sospecharse en pacientes jóvenes sin factores de riesgo.

Trombosis venosa

Tiene correlación con los niveles de AAC. Los pacientes con LES y AAC también tienen una alta incidencia de trombosis.

Enfermedad pulmonar

Se puede desarrollar un amplio abanico de enfermedades pulmonares. Las más comunes son el embolismo pulmonar e infarto (un tercio) y la hipertensión pulmonar tromboembólica y no tromboembólica; también se dan casos de trombosis microvascular pulmonar, capilaritis pulmonar y hemorragia alveolar¹⁰.

Se ha descrito el llamado síndrome postparto, que consiste en fiebre, dolor pleurítico, disnea e infiltrados parcheados.

Enfermedad cardiovascular

- Engrosamiento valvular y desarrollo de vegetaciones (válvula mitral y aórtica): conduce a insuficiencia valvular, embolias cerebrales y cuadros sugestivos de endocarditis infecciosa (fiebre, hemorragias subungueales, hemocultivos negativos).
- Trombos intracavitarios.
- Cardiomiopatía (trombosis en la microcirculación miocárdica).
- Prematura reestenosis de bypass.
- Enfermedad periférica vascular.

A pesar de todo ello, existe controversia sobre la asociación entre el SAF y un incremento de la incidencia de infarto de miocardio.

Manifestaciones hematológicas

Trombocitopenia y púrpura trombótica trombocitopénica (microangiopatía trombótica). A mayor número de AAC IgG, mayor trombopenia y mayor riesgo de trombosis.

Episodios de sangrado

Debe sospecharse la presencia de anticuerpos protrombínicos cuando un paciente con un SAF conocido desarrolla manifestaciones de sangrado antes que trombosis.

Enfermedad renal

No está clara su fisiopatología. Parece ser consecuencia de trombosis y estenosis de las arterias renales y depósitos de fibrina en los glomérulos.

La clínica varía desde¹¹:

- Proteinuria inferior a 2 g/día, con función renal normal.
- Fallo subagudo con proteinuria y alteración del sedimento.
- Hipertensión grave y dolor en flanco, uni o bilateral, en pacientes con infartos renales.

Glándulas suprarrenales

Enfermedad de Addison secundaria a trombosis de las arterias suprarrenales.

Enfermedad gastrointestinal

Sangrado, dolor abdominal, abdomen agudo, necrosis esofágica con perforación o ulceración gástrica gigante o atípica duodenal, todo ello secundario a isquemia a la altura de esófago, estómago, duodeno, íleo o colon.

Manifestaciones cutáneas

Livedo reticularis, enfermedad de Degos (papulosis maligna atrófica), necrosis cutánea e infartos, hemorragias subungueales, tromboflebitis, gangrena digital, ulceraciones en la piel y lesiones parecidas a vasculitis (nódulos y máculas).

Otras enfermedades reumatológicas

Se han visto AAF en el 20% de las polimialgias reumáticas y arteritis de células gigantes, aunque su presencia en estos pacientes no se asocia con un incremento del riesgo de trombosis.

Pérdidas fetales recurrentes

Habitualmente ocurren a partir de la décima semana de gestación¹², aunque estudios más recientes han extendido los efectos deletéreos de los AAF a mujeres con pérdidas recurrentes preembriónicas y embriónicas. Hasta en un 10-20% de ellas aparecen

AAF sin otra causa médica que las justifiquen^{13,14}; no se conocen con exactitud los mecanismos patogénicos:

- Trombosis progresiva de la microcirculación de la placenta que podría llevar a insuficiencia placentaria, aunque no se han hallado áreas de infartos en todas las placentas ¹⁵. Los AAF pueden también dañar la invasión trofoblástica y la producción hormonal, lo que da lugar a pérdidas preembrióticas, embrióticas y fetales, así como a insuficiencia uteroplacentaria¹⁶.
- El feto sólo presenta un retraso del crecimiento.
- La preeclampsia es frecuente en gestantes con AAF.

Trombocitopenia

Es relativamente común en pacientes con AAF, aunque no tan grave como para causar una hemorragia. El número de plaquetas suele permanecer estable durante años, pero en algún momento se produce un descenso que puede ser importante.

Algunos pacientes con SAF pueden presentar sólo trombocitopenia y más tarde desarrollar trombosis o pérdidas fetales.

Determinados pacientes también desarrollan anemia hemolítica con prueba de Coombs directa positiva (síndrome de Evans).

DIAGNÓSTICO

Técnicas de laboratorio

La presencia de AAF puede detectarse mediante:

Pruebas coagulométricas dependientes de fosfolípidos para anticuerpo anticoagulante lúpico (AAL)

De forma indirecta detectan la presencia de anticuerpos dirigidos contra la fracción fosfolipídica del complejo activador de la protrombina.

Además de las pruebas de coagulación rutinarias (tiempo de protrombina, de tromboplastina parcial o de cefalina, que son pocos sensibles), se emplean otras técnicas (tiempo de tromboplastina parcial activado o cefalina-caolín, de inhibición de la tromboplastina tisular diluida, del veneno de víbora de Russel diluido, de caolín y de caolín modificado de Exner, que son muy sensibles).

Debe descartarse también la existencia de una deficiencia factorial y de un anticoagulante antifactorial, mediante la incubación del plasma patológico con plasma normal o la neutralización con plaquetas lavadas; las anormalidades no son reversibles cuando el plasma del paciente es diluido 1:1 con plasma normal libre de plaquetas. Este procedimiento corrige los defectos de la coagulación secundarios a déficits de factores de coagulación.

A pesar de la frecuente concordancia entre AAL y AAC o anti-B2-glicoproteína I, no son idénticos. En general, los AAL son más específicos para el síndrome antifosfolípido, mientras que los AAC son más sensibles.

Técnicas reagínicas (serología luética falsamente positiva)

Indica la existencia de anticuerpos dirigidos contra una mezcla de cardiolipina, lecitina y colesterol.

Inmunológicas en fase sólida (AAC): ELISA y radioinmunoensayo

Permite la caracterización del isotipo (IgG e IgM) y la cuantificación de los títulos. Los pacientes con mayor riesgo trombótico son los del isotipo IgG y con títulos moderados (20-80) o altos (superiores a 80); es decir, la especificidad de los AAC aumenta con los títulos y es más alta para el isotipo IgG que para el IgM17.

En pacientes con positividad para otros AAF pero sin historia de fenómenos trombóticos, es especialmente útil la detección de anticuerpos anti-B2-glicoproteína I por inmunoensayo midiendo la reactividad inmunológica a un fosfolípido o a

fosfolípidos unidos a proteínas (cardiolipina y B2-glicoproteína I, respectivamente); ello indica un mayor riesgo de trombosis futuras y, por lo tanto, la necesidad de profilaxis. También es útil en pacientes con historia clínica sugerente de SAF, pero con determinación negativa de AAF por las otras técnicas¹⁸.

Por tanto, aunque no está incluida en los criterios diagnósticos del SAF, su presencia está fuertemente asociada con fenómenos de trombosis y con otros acontecimientos del SAF^{19,20}.

Criterios diagnósticos

Un reciente consenso ha simplificado los criterios para el diagnóstico del SAF²¹: presencia de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio.

❖ Manifestaciones clínicas:

- Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso dentro de cualquier tejido u órgano.
- Complicaciones del embarazo:
 - Una o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal en la décima semana de gestación o después de ella
 - Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes o en la semana 34 de gestación
 - Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la décima semana de gestación.

❖ Parámetros de laboratorio:

- AAC: de los tipos IgG o IgM presentes en niveles moderados o altos en dos o más ocasiones y con al menos 6 semanas de intervalo (aún está pendiente de consenso definir lo que se considera niveles bajos, medios o altos; muchos laboratorios usan 15 ó 20 unidades internacionales de "fosfolípidos" como el umbral que separa los niveles bajos de los moderados de AAC; otros definen el umbral como 2,0 ó 2,5 veces el nivel medio de AAC o como el percentil 99 de niveles de AAC con respecto a la población normal).
- AAC-IgG: título medio (20-80) o alto (superior a 80).
- AAC-IgM: título medio (20-50) o alto (superior a 50).
- AAL: detectados en sangre en dos o más ocasiones con al menos 6 semanas de diferencia, de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia.

El diagnóstico de SAF primario o secundario debe hacerse buscando la posible existencia de otra enfermedad autoinmune asociada.

En el secundario es más frecuente la presencia de lesiones valvulares cardíacas, anemia hemolítica, niveles de C4 disminuidos y neutropenia.

No es infrecuente que la primera manifestación del LES sea un SAF. Por ello se recomienda un tiempo de observación de al menos 5 años antes de diagnosticar a un paciente de SAF primario (tabla I).

Aunque los AAF también se presentan en asociación con otras patologías (infecciones, cáncer, uso de drogas, hemodiálisis), son anticuerpos IgM normalmente en niveles bajos y no se asocian con fenómenos trombóticos²².

ASPECTOS GENERALES TERAPÉUTICOS

La experiencia en el tratamiento de pacientes con AAF y fenómenos trombóticos se basa sobre todo en estudios retrospectivos y, por tanto, de un valor limitado²³.

Tratamiento tras un acontecimiento trombótico

Se ha observado en al menos tres estudios retrospectivos el efecto de anticoagular para descender la recurrencia de trombosis^{2,24}.

El nivel de protección contra trombosis venosas y arteriales se correlaciona directamente con el nivel de anticoagulación. Así, un tratamiento con warfarina de intensidad intermedia (INR: 2,0-2,9) o alta (INR igual o superior a 3,0) reduce significativamente la recurrencia de trombosis con respecto a un tratamiento de baja intensidad (INR igual o inferior a 1,9).

La aspirina sola es ineficaz en la reducción del rango de recurrencias de trombosis.

Un tratamiento discontinuo con warfarina parece asociarse con un incremento en el riesgo de trombosis e incluso de muerte, sobre todo en los primeros 6 meses tras interrumpir la terapia anticoagulante²⁵, por lo que se debe mantener la profilaxis de forma indefinida. Mantener una anticoagulación intermedia o alta es una cuestión que aún no está resuelta (complicaciones hemorrágicas).

No parece ser necesaria la terapia anticoagulante de por vida con acenocumarol/warfarina en pacientes con AAF y un primer episodio de trombosis venosa, puesto que los AAF pueden no estar relacionados con el hecho. La mayoría de expertos recomienda que todos los pacientes con SAF y una trombosis mayor (trombosis arterial o trombosis venosa profunda/ embolismo pulmonar) o episodios recurrentes de trombosis, reciban de por vida anticoagulación para mantener un INR mayor o igual a 3,0.

Si a pesar de la terapia anticoagulante hay episodios recurrentes de trombosis, la dosis de acenocumarol/warfarina debe elevarse para subir el INR, o añadir aspirina al tratamiento. Algunos pacientes serán innecesariamente tratados con estas recomendaciones, pero aún no pueden ser identificados.

Tabla 1. INDICACIONES PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

- * Episodios repetidos de trombosis arterial y/o venosa.
- * Historia de tromboembolismo pulmonar repetido.
- * Primer episodio de trombosis en territorio no habitual (cava, seno longitudinal, Budd-Chiari, subclavia...).
- * Edad inferior a 50 años en el momento del primer episodio trombótico arterial.
- * Edad superior a 50 años y episodios trombóticos arteriales en ausencia de ateromatosis.
- * Muerte fetal o abortos de repetición (más de 3).
- * Trombopenia persistente no filiada.
- *Otros
 - lupus eritematoso
 - serología luética falsamente positiva
 - eclampsia o preeclampsia atípicas
 - retraso del crecimiento fetal intrauterino
 - livedo reticularis
 - úlceras cutáneas trombóticas no inflamatorias
 - engrosamiento de válvulas cardíacas o vegetaciones
 - hemorragia suprarrenal bilateral
 - corea no familiar
 - microangiopatía trombótica

Es habitual en estos pacientes la oscilación de los valores de anticoagulación, debido probablemente a la propia oscilación de los títulos de AAF, por lo que se necesitan controles frecuentes de la coagulación²⁶.

Profilaxis en pacientes sin trombosis

De forma general no está recomendada. Se recomienda aspirina (81 mg/día) en pacientes que presentan de forma persistente AAL o títulos altos de AAC del isotipo IgG, especialmente si coexisten otros factores de riesgo trombótico adicionales (HTA, hiperlipidemia, tabaquismo, síndrome nefrótico o sedentarismo), o en presencia de anticuerpos anti-B2-glicoproteína I, aunque no está clara su capacidad de protección. Es importante reducir y evitar cualquier factor que predisponga a trombosis.

Es también necesaria la profilaxis de las trombosis venosas con heparina en pacientes con AAF sometidos a intervenciones quirúrgicas o a encamamiento prolongado y aconsejar a las mujeres no tomar anticonceptivos orales, especialmente con un alto contenido estrogénico.

La hidroxicloroquina puede proteger contra trombosis en pacientes con LES y un SAF secundario.

Agentes inmunosupresores

No está probada la utilidad de corticoides ni de drogas citotóxicas (ciclofosfamida). Los niveles de AAC parecen ser relativamente resistentes a la terapia inmunosupresora y hay poca evidencia de que estas drogas alteren el curso del estado de

hipercoagulabilidad. No obstante, debe considerarse en pacientes que no respondan a la terapia antitrombótica o con ciertos órganos afectados.

Tratamiento en situaciones específicas

Enfermedad renal

El tratamiento es el mismo tanto si tienen enfermedad renal como si no. Los pacientes con evidencia de trombosis microangiopática en los glomérulos y pequeñas arterias o trombos en las grandes venas deben ser tratados.

En el fallo renal agudo se recomienda, aunque con resultados inciertos, plasmaféresis o corticoides y anticoagulación crónica (INR superior a 3) con o sin bajas dosis de salicilato.

Los pacientes dializados con SAF tienen mayor riesgo de trombosis.

Trasplante renal

Los pacientes con historia de tromboembolismo y nefritis lúpica, que han progresado a un estadio final de la enfermedad renal, pueden beneficiarse de terapia anticoagulante después del trasplante.

Embarazo

El tratamiento ha evolucionado considerablemente.

Recientemente se ha visto que la asociación de heparina con dosis bajas de aspirina era más efectiva que la aspirina sola para conseguir nacimientos vivos en mujeres con SAF y pérdidas de embarazos²⁷; no obstante, la dosis sigue siendo debatida.

Así, las mujeres con pérdidas preembriónicas y embriónicas recurrentes y sin historia de tromboembolismo deben ser tratadas con 5.000 unidades de heparina dos veces al día, y con dosis mayores si existe historia de tromboembolismo^{28,29}; está menos claro en mujeres con pérdidas durante el periodo fetal pero sin historia de tromboembolismo, aunque se recomienda tromboprolifaxis con 15.000-20.000U de heparina diarias³⁰.

Se debe practicar un eco-doppler de la circulación umbilical si aparecen signos de oclusión de la arteria umbilical o sufrimiento fetal, y realizar una inducción del parto o una cesárea si ello ocurre.

Manifestaciones hematológicas

Los pacientes con SAF y trombocitopenia media no suelen requerir tratamiento. En cambio, no está claro el manejo de una marcada trombocitopenia (alto riesgo de sangrado):

- Se han recomendado corticoides y, si es necesario, globulina inmune intravenosa para obtener niveles superiores a 50.000/mm³.

- Terapia hormonal (danazol, andrógeno atenuado) y anticoagulación.
- La aspirina a dosis bajas también ha normalizado las plaquetas en algunos pacientes que no responden a esteroides orales.
- Otras posibilidades son dapsona y cloroquina.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Una minoría de pacientes con SAF presenta un síndrome agudo y devastador caracterizado por múltiples oclusiones vasculares simultáneas por todo el organismo, que conduce a la muerte en muchas ocasiones.

El síndrome antifosfolípido catastrófico se define por la afectación de, por lo menos, tres diferentes órganos sistémicos en un periodo de días o semanas con una histopatología de múltiples oclusiones de grandes o pequeños vasos. El riñón es el más comúnmente afectado, seguido de los pulmones, el sistema nervioso central, el corazón y la piel. En un 25% de los pacientes con este síndrome ocurre coagulación intravascular diseminada.

Las manifestaciones microvasculares incluyen microangiopatía trombotica renal, distrés respiratorio del adulto, microinfartos cerebrales y microtrombosis miocárdicas. La mayoría de los pacientes con afectación renal tiene hipertensión, frecuentemente maligna, y requiere diálisis en un 25% de los casos. La muerte ocurre en un 50% de los casos y generalmente es por fallo multiorgánico.

El síndrome antifosfolípido catastrófico se puede desencadenar por infecciones, retirada de la terapia anticoagulante y uso de fármacos como anticonceptivos orales³¹.

Si se sospecha, se debe realizar plasmaféresis junto con una anticoagulación intensa. La inmunosupresión no da buenos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 997-1002.
2. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hugues GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997.
3. Meroni PL, Raschi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 237-240.
4. Hörkkö S, Miller E, Dudl E, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids: recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1996; 98: 815-825.
5. Tincani A, Balestrieri G, Allegri F, et al. Overview on anticardiolipin ELISA standardization. *J Autoimmun* 2000; 15:195-197.

6. Levine JS, Subang R, Koh JS, Rauch J. Induction of anti-phospholipid autoantibodies by B2-glycoprotein I bound to apoptotic thymocytes. *J Autoimmun* 1998; 11: 413-424. (Erratum, *J Autoimmun* 1999; 12: 143.)
7. Barreiro García G, Egurbide Arberas MV, Alvarez Blanco A, Ugalde Espineira J, Aguirre Errasti C. Acute adrenal insufficiency caused by bilateral adrenal hemorrhage as first manifestation of antiphospholipid syndrome. Report of a case and review. *An Med Interna* 2002 Jan; 19: 19-
8. Nayak AK, Komatireddy G. Cardiac manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome: a review. *Mo Med* 2002 Apr; 99: 171-178.
9. Keswani SC, Chauhan N. Antiphospholipid syndrome. *J R Soc Med* 2002 Jul; 95: 336-342.
10. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002 Mar; 61: 195-198.
11. Isom R, Nickolas TL, Radhakrishnan J. Nephrological and obstetric complications of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2002 Jun; 11: 819-829.
12. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 489-493.
13. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcomes for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1008-1012.
14. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994; 9: 1328-1332.
15. Rand JH, Wu X-X, Andree HAM, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome-a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337: 154-160. (Erratum, *N Engl J Med* 1997; 337: 1327.)
16. di Simone N, Meroni PL, del Papa N, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 140-150.
17. de Groot PG, Dersen RHW. Specificity and clinical relevance of lupus anticoagulant. *Vessels* 1995; 1: 22-26.
18. Viard J-P, Amoura Z, Bach J-F. Association of anti-beta2 glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 181-186.
19. Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME. Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun* 2000; 15: 163-172.
20. Harris EN, Peirangeli SS, Gharavi AE. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis, pathogenesis, and management. *J Med Assoc Ga* 2002 Winter; 91: 31-34.

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: 1309-1311.
22. Asherson RA. Antiphospholipid antibodies and syndrome. In: Lahita RG, ed. *Systemic lupus erythematosus* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1992: 587-635.
23. Robey RA. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002 May; 14: 238-242.
24. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689-692.
25. Prandoni P, Simioni P, Girolani A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost* 1996; 75: 859-859.
26. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997; 127: 177-185.
27. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002 Jan; 99: 135-144.
28. Sullivan A, Branch DW. Can you manage antiphospholipid syndrome during pregnancy? *Con Obstet Gynecol* 2001; 46: 100-122.
29. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119: Suppl: 122S-131S.
30. Management of recurrent pregnancy loss. ACOG practice bulletin. No. 24. Washington, DC.: American College of Obstetrician and Gynecologist, 2001.
31. Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 195-20



Iturbide No 399 Esq. Calle Cuarta, Ensenada, Baja California. México
Tel. +52 (646) 177 29 24
<http://www.clinicadelafertilidaddebajacalifornia.com>

