

Síndrome Antifosfolípido. Estudio de Serie de Casos Atendidos en el Hospital Universitario Antonio Prince Lara

¹Luisana Rada, ²Magaly Ortunio C, ³Luis Agreda, ⁴Harold Guevara, ⁵Rosa Cardozo, ⁶Jelimar Flores.

¹Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara". ²Facultad de Ciencias de la salud, Departamento de Salud Pública, Universidad de Carabobo. ³Universidad de Carabobo. Departamento de Clínica Integral de la Costa. ⁴Universidad de Carabobo. Departamento de Salud Pública. ⁵Facultad de Ciencias de la Salud. Medicina Familiar. ⁶Servicio Medicina Interna, Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara". Facultad de Ciencias de la salud, Universidad de Carabobo. Venezuela

Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un estado autoinmune de hipercoagulabilidad causado por anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de las membranas celulares. **Objetivo:** describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido que acudieron al hospital universitario A Prince Lara. **Pacientes y Métodos:** investigación cuantitativa, descriptiva, no experimental y transversal. Se incluyeron 45 historias médicas de pacientes con diagnóstico de SAF. **Resultados:** del total de la muestra 100% eran de sexo femenino. La media de la edad fue de 31,46 años; 40,2% eran ama de casa, 15,6% estudiante, 13,3% de profesión secretaria, 13,3 % comerciante, Costurera 6,7%, maestra 4,4% y enfermera 4,4%. El 75,60% de los pacientes eran pacientes obstétricas y el resto provenía de la consulta de reumatología. La forma de presentación más frecuente fue la de abortos recurrentes en 80% de los casos. El tipo de síndrome antifosfolípido más frecuente fue el primario 68,9% y más de un tercio de los casos requirió la combinación de tratamientos farmacológico con heparina de bajo peso molecular, warfarina o aspirina. **Conclusión:** El síndrome antifosfolípido es una enfermedad con amplia gama de presentaciones clínicas, inmunológicas y epidemiológicas.

PALABRAS CLAVE: Síndrome antifosfolípido, Trombosis venosa, Trombosis arterial, Aborto recurrente, Antitrombóticos.

Abstract

CASE SERIES STUDY OF PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME ATTENDED AT THE ANTONIO PRINCE LARA UNIVERSITY HOSPITAL

Antiphospholipid syndrome is an autoimmune state of hypercoagulability caused by antibodies directed against the phospholipids of cell membranes. **Objective:** To describe the clinical and epidemiological characteristics of patients with a diagnosis of APS who attended in the university hospital A Price Lara. **Materials and methods:** Case series quantitative, descriptive, non-experimental and transversal research. Out of a population of 4636 medical records of patients, a sample of 45 medical records of patients with diagnosis of antiphospholipid syndrome was analyzed. **Results:** 100% of patients were female, mean age was 31.4 years old; 40 % were housewives, 13.33% secretary and another 13.33% dealer. 75.6% of patients were obstetric patients and the rest came from the rheumatology consult. The most frequent presentation was recurrent abortions in 80% of cases. Most frequent antiphospholipid syndrome was primary (68.9%) and one third of the cases required more than one type of medical treatment with low molecular weight heparin, warfarin or aspirin. **Conclusion:** Antiphospholipid syndrome is a disease with a wide range of clinical, immunological and epidemiological presentations that responds to antithrombotic medication.

KEY WORDS: Antiphospholipid syndrome, Venous thrombosis, Arterial thrombosis, Recurrent abortion, Oral anticoagulation.

Introducción

Se define como enfermedad reumática aquella afección que compromete en forma aguda o crónica las funciones del sistema músculo-esquelético en forma sistémica. Las enfermedades reumáticas son un ejemplo de desórdenes crónicos resultantes de una interacción de múltiples factores relacionados con el sistema inmunológico y que varían de acuerdo a la raza, edad, sexo, genética y de agentes ambientales con predominio de agentes infecciosos.¹

El Síndrome Antifosfolípido (SAF), se encuentra dentro de las enfermedades reumatológicas, caracterizada

por ser el tipo de trombofilia adquirida más frecuente y obedece a un desorden autoinmune caracterizado por la presencia de fenómenos trombóticos venosos y arteriales, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia y anticuerpos dirigidos contra proteínas relacionadas con fosfolípidos.¹

Así mismo, existen manifestaciones en diferentes órganos ocasionadas por la interacción de los anticuerpos con los tejidos y la presencia de complejos inmunes como son algunos compromisos cardiacos, pulmonares, renales, cutáneos, neurológicos o hematológicos.²

El SAF puede presentarse como patología aislada y se denomina SAF primario; o estar relacionado a otra en-

fermedad autoinmune, frecuentemente el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) siendo conocido como SAF secundario. Y cuando existe presencia de un síndrome de presentación aguda con trombosis y disfunción de múltiples órganos está asociado a una alta mortalidad, se denomina SAF catastrófico.¹

El término SAF "catastrófico" define una forma aguda y devastadora de SAF caracterizada por oclusiones vasculares múltiples y simultáneas que ocasionan un fracaso multiorgánico. Estos pacientes tienen en común: 1) evidencia clínica de afectación de múltiples órganos en un período inferior a una semana, 2) evidencia histopatológica de oclusión de pequeños vasos en al menos un órgano o tejido (una minoría tienen también trombosis de grandes vasos) y 3) confirmación de la presencia de autoanticuerpos antifosfolípidos (AAF) en el laboratorio.³

El SAF afecta cinco veces más a mujeres que a hombres. Se suele diagnosticar entre los 30 y 40 años de edad. Si bien hasta un 40% de los pacientes con LES obtiene un resultado positivo en la prueba de AAF, sólo la mitad desarrolla trombosis o tiene abortos espontáneos.⁴

La prevalencia del SAF primario en la población se desconoce, aunque se calcula que afecta al 0,5% de la población. El LES afecta de 1-20 cada 100.000 mujeres (dependiendo del origen étnico), de las que aproximadamente el 30% sufre un SAF secundario. El SAF aparece principalmente en mujeres jóvenes en edad fértil; raramente se afecta a los niños y solo en el 12% de los pacientes se presenta después de los 50 años.⁵

En un estudio de cohorte internacional, la edad media en el momento del diagnóstico fue de 34 años. La relación varón:mujer fue 1:3,5 para el SAF primario y 1:7 para el SAF secundario a LES. Un estudio reciente de una cohorte de 122 casos pediátricos (primarios y secundarios) informó una edad media de 10,7 años al comenzar la enfermedad y una relación varón:mujer de casi 1:1,7.^{6,7}

Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales, siendo en las primeras la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores la localización más frecuente. Los vasos cerebrales son los que se afectan con más frecuencia en el caso de las trombosis arteriales. Algunos autores han encontrado relación entre el lugar donde se produce la trombosis y el tipo de AAF que se detecta. La TVP y el embolismo pulmonar son más frecuentes en pacientes con AAF, mientras que las arterias coronarias, cerebrales y periféricas se asocian con más frecuencia a títulos altos de IgG ó IgM de anticuerpos anticardiolipina (aCL).⁸

El curso clínico del paciente con SAF primario es crónico e impredecible, observándose afectación multiorgánica durante los primeros años de la enfermedad. Por otra parte, el pronóstico de los pacientes con SAF depende de varios factores que incluyen, entre otros, la presencia simultánea de otras patologías (ejemplo, neoplasias), factores procoagulantes asociados (ejemplo, la asociación con la mutación

Arg506 x Gli en el factor V de la coagulación), así como factores hereditarios y ambientales. Se sospecha que los anticonceptivos orales y el tabaquismo pueden aumentar la frecuencia de fenómenos trombóticos. La ocurrencia futura de trombosis se reduce en pacientes anticoagulados.⁵ En la forma catastrófica, el índice de mortalidad alcanza el 50%, esta forma solo ocurre en menos de 1% de todos los pacientes afectados.⁹

Es importante mencionar que a nivel mundial esta patología mantiene una incidencia estable y afecta más a las personas de origen africano, asiático, latino y a los indios americanos, siendo las personas de raza blanca las de menor incidencia.¹⁰

En el año 2008, Calvo y col.,¹¹ efectuaron un estudio sobre SAF primario: características y evolución de 17 casos, en Madrid, España, el tiempo de seguimiento fue de 36 meses, arrojando los siguientes resultados: doce (71%) fueron varones. La edad media en el momento del diagnóstico fue 38,1 ± 10,8 años (rango 19-60 años). Las formas de presentación fueron: trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores en 6 casos (35%) con tromboembolismo pulmonar en uno de ellos, TVP de miembros superiores en 2 casos (6%), síndrome de Budd-Chiari en 1 caso (6%), trombosis venosa mesentérica en 1 caso (6%), trombosis venosa portal en 1 caso (6%), isquemia arterial aguda de miembros inferiores en 1 caso (6%), y trombosis venosa suprarrenal en 1 caso (6%). Once pacientes (65%) presentaron trombosis venosa y 4 (24%) trombosis arterial. La forma de presentación más frecuente en los pacientes con SAF primario fue la TVP, y la forma de trombosis arterial más frecuente fue el ictus isquémico, al igual que en otros estudios.

Por otra parte en Colombia en el año 2010, Osío y col.¹² realizaron una revisión de pacientes con diagnóstico de SAF en Cali, Colombia, entre Agosto 2001 Junio 2007, y se realizó un registro y análisis de las manifestaciones clínicas e inmunológicas. De los 32 pacientes, el promedio de edad fue 39,03 + 12.6 años, la evolución de la enfermedad 8 años en promedio, 28 pacientes fueron mujeres (87,5%). Se presentó SAF primario en (62,5%). Las manifestaciones más frecuentes fueron: trombosis venosas (59,4%), arteriales (31,3%) y complicaciones obstétricas (30% de las mujeres). Anticuerpos anticardiolipinas IgG fueron positivos en 62,5%, anticardiolipinas IgM (56,3%), anticoagulante lúpico (28,1%) y VDRL falsamente positiva (25%). Las correlaciones más significativas fueron: trombosis venosa profunda (TVP) con tromboembolismo pulmonar ($p < 0,01$), positividad para anticardiolipina del tipo IgG con manifestaciones cutáneas y TVP ($p < 0,05$ respectivamente), positividad para anticardiolipina IgM con trombosis en el sitio de los accesos vasculares ($p < 0,05$) y compromiso neurológico con presencia de ACL ($p < 0,05$). Se concluyó que las características clínicas e inmunológicas de los pacientes con SAF en el suroccidente colombiano no difieren mayormente de otras series similares en Colombia u otros países.

Para el año 2011, Paula y Marcelo,¹³ presentaron una editorial sobre actualización de SAF en la cual destacó el impacto de esta patología por ser una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes y finalizó mencionando que el médico internista debería incluir esta entidad dentro de los diagnósticos diferenciales ya que numerosos avances en el diagnóstico y la fisiopatogenia han permitido su reconocimiento y su adecuado tratamiento.

Ahora bien, el SAF es un estado autoinmune de hipercoagulabilidad causado por anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de las membranas celulares. Este estado provoca una susceptibilidad aumentada a la formación de coágulos intravasculares tanto en arterias como en venas así como también complicaciones relacionadas con el embarazo. Las consecuencias de los coágulos en la pared venosa causa obstrucción de las venas, que en el caso de las extremidades puede producir insuficiencia venosa, o peor aún, si los fragmentos de algunos de esos coágulos se desprenden pueden llegar a la circulación pulmonar produciendo un tromboembolismo pulmonar. Por otra parte si la obstrucción ocurre en el lado arterial puede producir necrosis o muerte de los tejidos que recibían oxígeno de esa arteria afectada.¹⁰

Para obtener el diagnóstico de SAF cumpliendo con los criterios de Sapporo es necesario realizar pruebas de laboratorio específicas para anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico (ACL) y anti β_2 -glicoproteína.¹ Esto se solicita al paciente posterior a la evidencia clínica de cualquier obstrucción venosa, arterial o abortos recurrentes.¹¹

En cuanto al tratamiento, para el año 2005 Largosta y col.¹⁴ realizaron una revisión sobre los esquemas terapéuticos utilizados en embarazadas con SAF, donde se estudian mujeres con diagnóstico de SAF sin pérdidas fetales recurrentes y las que sí las tenían, llegando a la conclusión de que ningún esquema terapéutico ha eliminado las pérdidas fetales y los sucesos gestacionales adversos por completo en mujeres con SAF. No existe tratamiento estandarizado aun cuando varios son los esquemas eficaces. Siendo el que arrojó mejores resultados el estudio donde se utilizó como tratamiento la heparina asociada a ácido acetilsalicílico.

Es importante señalar que los anticoagulantes orales pueden producir malformaciones congénitas durante su uso en el primer trimestre del embarazo, por lo que deben ser sustituidos por heparina durante este periodo. Por tanto, el tratamiento en mujeres con SAF que queden embarazadas con antecedentes de abortos a repetición, consiste en ácido acetilsalicílico a bajas dosis y dosis profilácticas de heparina, sin embargo, las dosis mayores de heparina para anticoagular deben ser reservadas para pacientes con antecedentes de trombosis. Por esta razón, la intensidad y la duración de la anticoagulación debe ser individualizada para cada paciente, y debido al riesgo en el tiempo de nuevas trombosis que tienen los mismos, la anticoagulación se debe plantear en términos

prolongados (probablemente en años y en muchos casos de manera indefinida).¹⁵

El SAF a pesar de ser una entidad clínica ya reconocida a escala internacional, aún sigue siendo un serio problema clínico, debido a la multiplicidad de sistemas que compromete ya que prácticamente involucra la generalidad de las disciplinas médicas y cubre todas las aristas de la medicina, razón por la que se considera novedoso su estudio en la población, debido a su gran impacto social, aunado a la relación directa de este síndrome con la morbilidad y la mortalidad materna, en la población joven en general, y la trascendencia que este grupo de edad representa para la sociedad tanto en el aspecto productivo como reproductivo.

Sobre la base de lo anteriormente expuesto, en este estudio se consideró necesario describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de SAF que acudieron al Hospital Adolfo Prince Lara (HAPL) en el periodo 2008-2012, caracterizar a los mismos según sexo, edad, ocupación y servicio de donde proviene, distribuir y clasificar los pacientes de acuerdo al tipo de SAF, forma de presentación clínica y localización del mismo, igualmente identificar el tratamiento más utilizado en este tipo de pacientes.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio de serie de casos con un nivel descriptivo y diseño no experimental y transversal.^{16,17,18} La población fue de 4.636 pacientes que acudieron a las consultas de Reumatología y Obstetricia del Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara" en Puerto Cabello, Estado Carabobo, Venezuela, durante el período Enero 2008-Diciembre 2012. La muestra seleccionada fue no probabilística de tipo intencional, y estuvo integrada por las historias de 45 pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de Sapporo para SAF.^{16,17,18}

La técnica de recolección de la información fue la revisión documental de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de SAF. Los datos recolectados se registraron en una ficha diseñada por los investigadores de acuerdo a los objetivos de la investigación.¹⁶

Luego de ser recolectados los datos fueron ordenados, tabulados y estudiados a través del programa Microsoft Excel 2007. Siendo analizados a través de estadística descriptiva de las variables en estudio mediante frecuencias absolutas, relativas y medidas de tendencia central en aquellas variables que así lo requirieron. Los resultados se presentan en tablas de distribución de frecuencias.^{16,19}

Resultados

De los 4.636 casos atendidos en la consulta de Reumatología y de Obstetricia durante el lapso en estudio 45 fueron diagnosticados con SAF re-

presentando un 0,97%. Del total de la muestra en estudio (45 historias) el 100 % perteneció a pacientes del sexo femenino. En relación a la edad de las pacientes, la media fue de $31,46 \pm 10,70$ años (rango 16 - 54 años) (Tabla 1). En cuanto a la ocupación, más del 40% era ama de casa, 13,33% fue secretaria y otro 13,33% comerciante (Tabla 1); 75,60% de los pacientes eran pacientes obstétricas y el resto provenía de la consulta de Reumatología (Tabla 2). En relación con los antecedentes médicos, 15,55% refirió antecedente de hipertensión arterial y 6,70% la coexistencia de más de un antecedente (Tabla 3).

La forma de presentación más frecuente fue en el 80% de los casos como abortos recurrentes y el resto se distribuyó de la siguiente forma: 15,55% presentó trombosis venosas, 4,44% trombosis arterial (Tabla 3).

El tipo de SAF más frecuente fue primario en el 68,90% de los casos y el resto secundario a Lupus Eritematoso Sistémico (Tabla 4).

Más de un tercio de los casos requirió de más de un tipo de tratamiento médico como anticoagulantes del tipo heparina de bajo peso molecular y warfarina; y antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico, en los casos de TVP y embarazadas; mientras que el 50% restante recibió warfarina en TVP y heparina de bajo peso molecular en embarazadas (Tabla 4).

Tabla 1

DISTRIBUCIÓN SEGÚN EDAD Y OCUPACIÓN DE LAS PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO QUE ACUDIERON AL HOSPITAL DR. ADOLFO PRINCE LARA 2008-2012		
Edad	f	%
15-19	6	13,33
20-24	5	11,12
25-29	10	22,22
30-34	9	20,00
35-39	6	13,33
40-44	4	8,90
45-49	3	6,66
50-54	2	4,44
Ocupación	f	%
Oficios del Hogar	19	42,22
Estudiante	7	15,6
Secretaria	6	13,3
Comerciante	6	13,3
Costurera	3	6,7
Maestra	2	4,4
Enfermera	2	4,4
Total	45	100

Tabla 2

DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL SERVICIO DE DONDE PROVIENEN LAS PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO QUE ACUDIERON AL HOSPITAL DR. ADOLFO PRINCE LARA 2008-2012		
Servicio	f	%
Obstetricia	34	75,60
Consulta Reumatología	11	24,40
Total	45	100

Tabla 3

DISTRIBUCIÓN SEGÚN ANTECEDENTES MÉDICOS Y FORMA DE PRESENTACIÓN DE LAS PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO QUE ACUDIERON AL HOSPITAL DR. ADOLFO PRINCE LARA 2008-2012.		
Antecedentes Médicos	f	%
Ninguno	32	71,11
Hipertensión Arterial	7	15,60
Diabetes	1	2,22
Hipotiroidismo	1	2,22
Coagulopatías	1	2,22
Más de un antecedente	3	6,70
Forma de presentación	f	%
Abortos recurrentes	36	80,00
Trombosis Venosa	7	15,60
Trombosis Arterial	2	4,40
Total	45	100

Tabla 4

DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL TIPO DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y TRATAMIENTO UTILIZADO EN LAS PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL DR. ADOLFO PRINCE LARA 2008-2012		
Tipo de síndrome antifosfolípido	f	%
Primario	31	68,90
Secundario a LES	14	31,10
Total	45	100
Tratamiento médico	f	%
Un tipo de medicamento	28	62,20
Más de un tipo de medicamento	17	37,80
Total	45	100

Discusión

El SAF es una patología la cual se presenta en todos los grupos étnicos aunque su distribución real no se conoce bien hasta ahora. En este estudio se ca-

racterizó a un grupo de 45 pacientes con diagnóstico de SAF, que se presentó en mujeres en el 100% de los casos, lo cual aunque resultó similar a lo encontrado por Vargas y col.²⁰ y el de Mesa y col.²¹ resultó superior en más del 15% al compararlos con ambos estudios.

En cuanto al promedio de edad, la misma se ubicó en el rango obtenido en dos investigaciones realizadas en Colombia en los años 2010 y 2012, donde la edad de presentación se ubicó entre la tercera y cuarta década de la vida.^{12,21}

El SAF se asocia con complicaciones del embarazo como pérdida fetal recurrente, parto prematuro, bajo peso al nacer, preeclampsia y mortinato. La presencia de trombosis placentaria está implicada en la fisiopatología de estas complicaciones. En relación a lo antes mencionado, en el presente estudio, la forma de presentación más frecuente fue la de abortos recurrentes en 36 casos (80%); lo cual difiere a lo encontrado en la serie de Colombia realizada en los años 2006, 2010 y 2012.^{12,20,21}

En este mismo orden de ideas, vale la pena destacar que en cuanto a la frecuencia de trombosis venosas y arteriales, ambos valores en este estudio resultan inferiores a los reportados por Vargas y col. y en el caso de las trombosis venosas los hallazgos de Mesa y col. superan en más del 30% a las aquí encontradas.^{11,20,21}

El tipo de SAF más frecuente fue el primario con más de dos tercios de los casos contrario a lo encontrado por Vargas y col.²⁰ y Mesa y col.;²¹ aún cuando la frecuencia de 31% secundario a lupus eritematoso sistémico coincide con lo señalado por la Secretaría de Salud de México en el 2010.²²

Es de hacer notar que Alarcón-Segovia y col.²³ en el 2003 plantearon que en aquellos pacientes con anticuerpos antifosfolípido persistentemente positivos que no hayan desarrollado trombosis, era recomendable evitar o controlar los factores de riesgo trombótico como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, obesidad y sedentarismo, encontrándose poco más del 15% de hipertensión arterial como antecedente médico.

Más del 60% de las pacientes usó sólo un tipo de tratamiento (warfarina, heparina de bajo peso molecular ó antiagregantes plaquetarios) y sólo poco más de un tercio ameritó el uso de tratamiento combinado. Ridker en el 2003 afirmó que el tratamiento a largo plazo con warfarina constituye un método altamente efectivo para prevenir el tromboembolismo venoso recurrente.^{24,25}

Se concluye que de los pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido atendidos en la consulta de Reumatología y el servicio de Obstetricia del Hospital Dr. Adolfo Prince Lara entre 2008-2012, todas fueron del sexo femenino, perteneciente al grupo de adulto joven, provenientes del servicio de obstetricia en su mayoría, casi las tres cuartas partes negó antecedentes médicos, la forma de presentación más frecuente fue mediante abortos recurrentes y como SAF primario. En cuanto al

tratamiento un poco más de la mitad ameritó un solo tipo de fármaco.

Para finalizar, resulta conveniente señalar que el SAF es una enfermedad con una amplia gama de presentaciones clínicas, inmunológicas y epidemiológicas con lo que su conocimiento y caracterización reviste una gran importancia ya que del mismo dependerá su adecuado manejo. En Venezuela existen pocos estudios sobre el SAF; sin embargo, al intentar su descripción, resultan evidentes algunas características que difieren de lo generalmente informado, descripciones que de alguna manera aportan hitos para el entendimiento de esta heterogénea enfermedad.

Se recomienda la realización de nuevos estudios que permitan establecer evidencia de los factores de riesgo que puedan predisponer a la aparición de trombosis venosas y arteriales.

Es necesario el diagnóstico precoz y tratamiento eficaz de la enfermedad, haciendo énfasis en el seguimiento de los pacientes con SAF.

Se debe informar a los pacientes en tratamiento con warfarina acerca de la necesidad del control riguroso de la razón normalizada internacional (INR) que debe seguir así como de los factores que interfieren con la warfarina tales como: alimentos, hierbas, otros fármacos. De igual manera, el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente.

Referencias

1. Shaun R, Edward D, Sledge C, Budd R, Sergeant J. Kelley's Reumatología. Marbán Sexta edición. 2do Tomo. Madrid España. pp. 1145-52.
2. Kasper L, Braunwald E, Fauci J, Hauser V, Longo J, Jameson K. Harrison Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill. 16ava edición. 1er y 2do Tomo. EEUU. pp. 2158-66.
- 3.- Porcel J. Manejo del Síndrome Antifosfolípido. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=64361>
4. Luigi P. Síndrome antifosfolípido. Colegio Americano de Reumatología. Disponible: [http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Diseases_And_Conditions/Antiphospholipid_Syndrome_\(Espa%C3%B1ol\)/](http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Diseases_And_Conditions/Antiphospholipid_Syndrome_(Espa%C3%B1ol)/)
5. Cañas C, Jiménez C, Chalem P, Restrepo JF, Rondón F, Peña M, Chalem F, Iglesias A. Síndrome antifosfolípido/cofactor. Acta Méd Colombia 1997;224:188-98.
6. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Ann Rheum Dis 2009;68:1428-32.
7. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an

- international registry. *Pediatrics* 2008;1225:e1100-7.
8. Alonso JE, Inglada L, Pérez G. Síndrome antifosfolípido: estado actual. *Ann Med. Inter (Madrid)* 2007;24:242-8.
9. Cohen D, Berger S, Steup-Beekman G, Bloemenkamp K, Bajeman I. Diagnóstico y tratamiento. Síndrome antifosfolípidos. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=65875>
10. Provenzale JM, Ortel TL, Allen NB. Systemic thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: lesion distribution and imaging findings. *American Journal of Roentgenology* 1998;170:285-90.
11. Calvo J, Bureo J, Ramos J, Bureo P, Pérez M. Síndrome antifosfolípido primario: características y evolución de una serie de 17 casos. *Ann Med. Inter (Madrid)* 2002; 19:14-9.
12. Osío L, Tobón G, Posada G, Toro C, Cañas C. Síndrome antifosfolípido: descripción de una cohorte de 32 pacientes del suroccidente colombiano. *Revista Colombiana de Reumatología* 2010;17:172-7.
13. Paula A, Marcelo Y. Síndrome Antifosfolípido. *Revista Facultad de Ciencias Médicas* 2011;68:49-50.
14. Largosta L, Bobadilla F, González N, Bobadilla V. Esquemas Terapéuticos en embarazadas con síndrome antifosfolípido. *Revista de Posgrado de La Vía Cátedra de Medicina [revista en la Internet]* 2005 Enero [citado 2014 Mar 05];141:22-3. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/revista/revista141/7_141.htm
15. Herrera F. ¿Qué es el Síndrome antifosfolípido?. Centro nacional de Enfermedades Reumáticas. Venezuela. Disponible en: http://www.cner.org.ve/paginas/preguntas_temas.php?Id=1
16. Díaz V. Metodología de la investigación científica y bioestadística para médicos, odontólogos y estudiantes de ciencias de la salud. Primera edición. Ril Editores. Marzo 2006.
17. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. México. Editorial Mc Graw Hill; 2006.
18. Balestrini M. Cómo se Elabora el Proyecto de Investigación. (Para los Estudios Formulativos o Exploratorios, Descriptivos, Diagnósticos, Evaluativos, Formulación de Hipótesis Causales, Experimentales y los Proyectos Factibles), Caracas, BL Consultores Asociados, Servicio Editorial; 1997.
19. Puerta E, Urbina J, Blanck M, Granadillo D, Blanchard M, García J y col. Bioestadística. Herramienta de la Investigación. Valencia. Venezuela. Ediciones del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Carabobo. CDCHT-UC.; 1998. pp. 235-57.
20. Vargas F, Pinto L, Molina J, Donado J, Eraso R, Tobón Andrés et al. Síndrome Antifosfolípido: morbilidad y evolución de una cohorte de pacientes del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín-Colombia. *Rev.Colomb.Reumatol.* 2006;13:109-19.
21. Mesa M, Saldarriaga C, Aguilar C, Builes C, Quiroga A, Aristizábal N et al. Síndrome antifosfolípido: descripción de una cohorte de pacientes colombianos y evaluación de los factores de riesgo para trombosis. *Rev Colomb Reumatol. [revista en la internet]*. 2012 Dic [citado 2014 Mar 20];19(4):208-217. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232012000400003&lng=en.
22. Guía Práctica Clínica. Tratamiento de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Primario en el Adulto. México: Secretaría de Salud; 2010. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/394_IMSS_10_Acs_Antifosfolipidos/EyR_IMSS_394_10.pdf
23. Alarcón-Segovia D, Boffa MC, Branch W, Cervera R, Gharavi A, Khamashta M et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: A consensus report *Lupus* 2003; 12:499-503.
24. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR et al. Long term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003 Apr 10;348:1425-34.
25. Páramo J, García R, Rodríguez P, Panizzo E, Lecumberri R. Tratamiento del Síndrome Antifosfolípido. *Rev Med Univ Navarra* 2007;51:38-41.