

Original

Anticoagulante lúpico en Pediatría. Experiencia en nuestro centro

I. BERMEJO ARNEDO, H. GONZÁLEZ GARCÍA, S. ABAD AREVALILLO, L. FIGUEROA OSPINA, N. MUÑOZ RAMÍREZ, M. MARCOS TEMPRANO, M.J. CEBEIRA MORO*, F.J. ÁLVAREZ GUIASOLA

*Unidad de Oncohematología Infantil del Servicio de Pediatría y *Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.*

RESUMEN

Objetivo. Estudio descriptivo de las formas de presentación, características biológicas y evolución de los pacientes pediátricos diagnosticados de anticoagulante lúpico en nuestro Hospital.

Pacientes y métodos. Revisión retrospectiva de todos los pacientes que cumplieron los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para diagnóstico de anticoagulante lúpico.

Resultados. Cumplieron los criterios establecidos 16 niños, 9 varones (53,6%) y 7 mujeres, con una mediana de edad decimal al diagnóstico de 6,25 años (rango: 1,1-13). Los motivos del estudio de coagulación fueron: preoperatorio (n: 6, 37,5%), estudio por trombosis (n: 4, 25%), infección (n: 3, 18,8%), hemorragia (n: 2, 12,5%) e ingesta de raticida (n: 1, 6,3%). Diez casos (62,5%) permanecieron asintomáticos y correspondieron a los casos de preoperatorio, infecciones e ingesta de raticida. Cuatro de los pacientes presentaron trombosis (25%), en dos de ellos se encontraron además trombofilia primaria y patología inmunitaria o tumoral y en otro caso se cumplieron criterios de síndrome antifosfolípido primario, único de los casos en que el anticoagulante lúpico fue persistente. Dos casos (12,5%) presentaron hemorragias asociadas a disminución de algún factor de coagulación (déficits transitorios de FII y FVIII).

Conclusiones. El anticoagulante lúpico es un hallazgo poco frecuente en Pediatría. Se encuentra con más frecuencia

en preoperatorio de procesos ORL y/o infecciones. La gran mayoría son transitorios y sin relevancia clínica. Cuando se asocia trombosis frecuentemente se asocia a trombofilia primaria y patología inmunitaria o tumoral y cuando lo hace a hemorragias, a déficit de factores procoagulantes.

Palabras clave: Anticoagulante lúpico; Anticuerpos antifosfolípicos; Hemorragia; Infancia; Síndrome antifosfolípido; Síndrome de hipoprotrombinemia-anticoagulante lúpico; Trombosis.

ABSTRACT

Objective. A descriptive study of the presentation forms, biological and evolution characteristics of the pediatric patients diagnosed of lupus anticoagulant in our hospital.

Patients and methods. Retrospective review of all the patient who met the criteria established by the International Society of Thrombosis and Hemostasis for diagnosis of lupus anticoagulant.

Results. The established criteria were met by 16 children, 9 males (53.6%) and 7 women, with a mean decimal age on diagnosis of 6.25 years (range: 1.1-13). The reasons for the coagulation study were: preoperative (n: 6, 37.5%), thrombosis study (n: 4, 25%), infection (n: 3, 18.8%), hemorrhaging (n: 2, 12.5%) and taking of rodenticide (n: 1, 6.3%). Ten cases (62.5%) remained asymptomatic and corresponded to pre-operative cases, infections and intake of

Correspondencia: Hermenegildo González García. Expósitos, 13, 2º B. 47003 Valladolid.

Correo electrónico: hermeneg@gmail.com

El contenido de esta publicación fue presentado como comunicación oral en el XXV Memorial Guillermo Arce y Ernesto Sánchez Villares, celebrado en Santander, obteniendo uno de los premios a las mejores comunicaciones.

© 2013 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

rodenticide. Four of the patients had thrombosis (25%). In two of the latter, primary thrombophilia and immune or tumor pathology were also found and another case fulfilled the criteria of primary antiphospholipid syndrome, this being the only case in which the lupus anticoagulant was persistent. Two cases (12.5%) presented hemorrhages associated to decrease of a coagulation factor (transient deficits of FII and FVIII).

Conclusions. Lupus anticoagulant is an uncommon finding in Pediatrics. It is more frequently found in the pre-operative of ENT and/or infectious processes. The vast majority are transient and do not show clinical significance. When thrombosis is associated, it is frequently associated to primary thrombophilia and immune or tumor disorder and when it is associated to hemorrhages, it is associated to a deficit of procoagulant factors

Key words: Lupus anticoagulant. Antiphospholipid antibodies; Hemorrhage; Childhood; Antiphospholipid syndrome; lupus anticoagulant- hypoprothrombinemia syndrome; Thrombosis.

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos antifosfolípido son un tipo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas plasmáticas con afinidad por fosfolípidos aniónicos. Estos anticuerpos pueden determinarse por análisis funcionales coagulativos, en el caso del *anticoagulante lúpico*, o por análisis en fase sólida, en el caso de *los anticuerpos anticardiolipina y el anticuerpo anti-β₂-glicoproteína I*⁽¹⁾. La asociación de eventos trombóticos o abortos de repetición junto con la presencia en la circulación de anticuerpos antifosfolípido en dos ocasiones, separadas por doce semanas, definen el *síndrome antifosfolipídico*; éste puede ser primario, cuando no está asociado a otras enfermedades, o secundario a procesos subyacentes, el más frecuente el lupus eritematoso sistémico (LES)⁽²⁾.

El anticoagulante lúpico (AL) es un autoanticuerpo de clase IgG, IgA o IgM, presente en niños afectados de algunos procesos infecciosos, enfermedades autoinmunes como el LES, cáncer e incluso en niños sanos^(1,3). Se trata de un hallazgo pocas veces detectado porque requiere de una cuidadosa evaluación del paciente con un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) alargado. A pesar de que en la infancia la mayoría de los casos son transitorios, la importancia de realizar su estudio radica en que la presencia de este tipo de anticuerpo y su persistencia en el tiempo puede llevar a la aparición de complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas, que podrían estar subestimadas⁽⁴⁾.

El anticoagulante lúpico actúa de diferente forma *in vitro* e *in vivo*. *In vitro* es capaz de retrasar la formación del coágulo alargando el TTPA. El mecanismo radica en la capacidad del anticuerpo para alterar la vía intrínseca de la coagulación al unirse a los fosfolípidos, necesarios para culminar el último paso de la vía: la formación de factor X activado. Disminuye así la disponibilidad de estos fosfolípidos con el consiguiente alargamiento del tiempo de formación del coágulo. *In vivo*, este tipo de molécula posee la capacidad de inhibición de la proteína S, promociona el paso de protrombina a trombina y produce daños en el endotelio vascular, condicionando, por diferentes vías, un estado protrombótico⁽⁵⁾.

El objetivo del presente estudio es analizar las formas de presentación, características biológicas y evolución de los pacientes pediátricos diagnosticados de anticoagulante lúpico en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y pacientes

Estudio retrospectivo de los casos diagnosticados de anticoagulante lúpico en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid, desde 1988 hasta la actualidad. Todos los pacientes fueron estudiados por presentar un TTPA alargado. Se incluyeron los pacientes que cumplieron los tres criterios para el diagnóstico de anticuagulante lúpico de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia-2009⁽⁶⁾ (Tabla I). Se excluyeron los pacientes con TTPA alargado en los que se detectó anticoagulante circulante pero no cumplieron alguno de los criterios establecidos.

Métodos

Para la determinación de pruebas de coagulación, la sangre fue recogida en tubos que contienen como anticoagulante citrato sódico (0,129 M). El plasma pobre en plaquetas se obtuvo mediante centrifugación durante 15 minutos a 2.500 g durante 15 minutos. El plasma se congeló a -20°C y se utilizó para realizar pruebas de coagulación antes de un mes. En todos los casos se realizó un TTPA de enfermo y mezcla con plasma normal (Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, Francia), así como el tiempo de coagulación de veneno de víbora de Russel diluido (DVV) y mezcla con plasma normal (DVV-M) (Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, Francia). El tiempo de cefalina activado sensible a anticoagulante lúpico (PTT-LA) se realizó mediante el método de Langdell utilizando como activador cefalina y sílice en método tamponado (Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, Francia). La prueba de neutralización de fosfolípidos purificados

TABLA I. CRITERIOS PARA DIAGNÓSTICO DE ANTICOAGULANTE LÚPICO DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA (ISTH-2009)⁽²⁾.

1. Realización de dos test de *screening* basados en diferentes principios (tiempo parcial de tromboplastina activada –TTPA– y tiempo de veneno diluido de víbora de Russel –DVV–, con valores de tiempo alargados respecto al valor normal. Al menos uno de los test positivo.
2. Mezcla de plasma enfermo y plasma de individuo sano (NPP:PPP) sin preincubación (test en menos de 30 minutos tras la mezcla), siendo positivos los resultados cuando el tiempo de coagulación o el índice de anticoagulantes circulantes (ICA) están alargados respecto al valor de corte normal.
3. Realización de un test confirmatorio, incrementando la concentración de fosfolípido en el test de *screening*, que resulta positivo si el porcentaje de corrección está por encima del valor de corte normal.

Aquellos pacientes que cumplen los tres criterios se pueden diagnosticar de anticoagulante lúpico.

TABLA II. RESULTADOS DE LOS TEST DIAGNÓSTICOS DE ANTICOAGULANTE LÚPICO, EXPRESADOS EN ÍNDICE ENFERMO/NORMAL.

	TTPA	TTPA (E+N)	DVV	DVV (E+N)	TTPA s AC	TNP
n	16	16	16	16	16	16
Mediana	1,96	1,47	1,36	1,28	1,98	17,7
Rango	1,25-3,20	1,20-2,7	1,07-3	1,20-2,63	1,20-3,63	0,6-81,6
Valores normales	0,80-1,22	0,9-1,20	0,8-1,20	0,9-1,2	0,9-1,2	0-7

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada. TTPA (E+N): estudio de mezcla de plasma enfermo y normal. DVV: teste de veneno de víbora de Russel diluido. TTPA s a AC: TTPA sensible a AL. TNP: Test de neutralización plaquetaria.

en fase hexagonal para la detección de un anticoagulante lúpico en plasma se realizó mediante el método de Triplett (Staclo-LA, Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, Francia). Los anticuerpos anticardiolipina (ACA) se determinaron mediante ELISA en fase sólida (BL Diagnostika, Barcelona). En todos los casos de la serie se determinaron factores XII, XI, IX y VIII y los test se realizaron aumentando la concentración de fosfolípidos. Todas las pruebas de coagulación se realizaron en un analizador automático de coagulación (Diagnostica Stago).

Variables estudiadas y análisis estadístico

En todos los casos se valoraron los resultados de las pruebas de coagulación, los antecedentes familiares de trombosis o hemorragia, la edad, el sexo, los motivos por los que se realizó el primer estudio de coagulación, la presencia al diagnóstico o evolutiva de hemorragia o trombosis, la presencia o ausencia de patología de base en los antecedentes personales y la persistencia en el tiempo o no del anticoagulante lúpico. Las variables cuantitativas se expresaron utilizando la mediana y el rango y las cualitativas en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 17.0.

RESULTADOS

De los 160 niños estudiados por alargamiento de APT cumplieron los criterios establecidos para el diagnóstico de anticoagulante lúpico 16 niños (10%), 9 varones (56,3%) y 7 mujeres, con una mediana de edad decimal al diagnóstico de 6,25 años (rango: 1,1-13). En la tabla II se muestran los resultados de los test diagnósticos de AL, expresados en índice enfermo/normal.

Los motivos del estudio de coagulación fueron: preoperatorio (n: 6, 37,5%), estudio por trombosis (n: 4, 25%), ingresado por infección (n: 3, 18,8%), hemorragia (n: 2, 12,5%) e ingesta de raticida (n: 1, 6,3%). Presentaron antecedentes familiares de episodios trombóticos 4 casos (25%). Se realizó determinación de anticuerpos anticardiolipina en 9 de los casos, siendo positivos en 7.

Diez de los casos (62,5%) permanecieron *asintomáticos* desde el punto de vista hemostático, no presentando trombosis ni hemorragia al diagnóstico ni evolutiva, y correspondieron a los pacientes en los que se detectó el AL en análisis preoperatorios (n: 6), ingresados por infecciones (n: 3) e ingesta de raticida (n: 1). Solo uno de estos pacientes presentaba patología significativa previa al diagnóstico de

AL: leucemia aguda linfoblástica en uno de los casos asociados a infección. En los diez casos *asintomáticos* el AL había desaparecido a los 3 meses del diagnóstico.

Seis casos (37,5%) fueron *sintomáticos*. Cuatro de estos presentaron *trombosis* (25%) y en todos ellos se realizó estudio de trombofilia primaria. En dos se encontró trombofilia primaria (mutación de la protrombina 20210 en ambos) y patología de base previa al diagnóstico (LES y leucemia aguda linfoblástica). En uno de los casos de trombosis no se encontró ni trombofilia primaria ni patología previa significativa. En los tres casos previos el AL desapareció en el control a los tres meses y no presentaron nuevos incidentes evolutivos. El último caso de trombosis presentó dos eventos trombóticos (trombosis venosa profunda) separados por dos años, con persistencia de la positividad del AL, sin patología de base previa, estudio de trombofilia primaria negativa y estudio de autoinmunidad normal, cumpliendo criterios de síndrome antifosfolipídico primario y fue el único paciente de la serie que requirió tratamiento continuo anticoagulante como tromboprolifaxis.

Dos de los casos sintomáticos presentaron *hemorragia* asociada a disminución de algún factor de coagulación (déficits transitorios de FII y FVIII). En el caso de déficit transitorio de factor II se asoció prolongación del tiempo de protrombina. En ambos casos a los tres meses el AL había desaparecido y los controles de coagulación y dosificación de factores fueron normales.

DISCUSIÓN

Los anticuerpos antifosfolípidos están presentes entre el 1 y 5% de la población adulta sana. Por otra parte pueden ser inducidos por infecciones, vacunaciones, enfermedades malignas y algunos medicamentos. En todas estas situaciones, los títulos de los anticuerpos suelen ser bajos, generalmente transitorios y, por tanto, con escasa asociación con manifestaciones clínicas en forma de síndrome antifosfolipídico^(3,7). En la infancia, los escasos trabajos existentes con datos de prevalencia de estos anticuerpos en niños sin enfermedades relevantes de base parecen mostrar una mayor incidencia que en los adultos (3-7%^(7,8)), relacionándose con la mayor exposición a agentes infecciosos y vacunaciones⁽⁹⁾. En niños con dermatitis atópica, la prevalencia de anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I es mayor del 40%, posiblemente por inmadurez de la permeabilidad intestinal y mayor respuesta de anticuerpos en niños susceptibles⁽¹⁰⁾. Sin embargo, en la práctica

clínica habitual se trata de un hallazgo poco frecuente en Pediatría. En nuestra serie, en población infantil sin patología inmunitaria u oncológica de base, el AL en la mayoría de las ocasiones se detecta sin síntomas hemostáticos asociados (ni trombosis ni hemorragias) y en el contexto del estudio de coagulación, parte del protocolo preoperatorio de procesos quirúrgicos otorrinolaringológicos (ORL) (adenoidectomías y amigdalectomías) en niños con infecciones ORL de repetición o en el de estudio por otros procesos infecciosos, siendo en ambos casos transitorios, todo ello en consonancia con los hallazgos de otros autores^(11,12). La presencia del AL en pacientes de este tipo no contraindica las intervenciones quirúrgicas, siendo en algunos casos la solución al problema al ceder las infecciones ORL de repetición.

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípido en pacientes afectados de LES se estima entre el 12 y 44%⁽¹³⁾. Además estudios longitudinales en el seguimiento a largo plazo encuentran una alta incidencia (50-70%) de síndrome antifosfolipídico secundario en pacientes con LES con AL positivo⁽¹⁴⁾. También está aumentada la prevalencia de anticuerpos antifosfolípido en numerosos tipos de cáncer (sólidos y hematológicos) y algunos autores encuentran relación entre su presencia y el desarrollo de cáncer hematológico⁽⁷⁾. En los pacientes con cáncer, la presencia de estos anticuerpos por sí solos no parece incrementar el riesgo de eventos trombóticos⁽⁷⁾. Sin embargo, en estos pacientes, se produce la sumación de otros factores protrombóticos (utilización de catéteres, infecciones por neutropenia, utilización de medicamentos como la asparraginas y corticoides) que explican la mayor incidencia de trombosis asociada a los procesos tumorales⁽¹⁵⁾.

En nuestra serie, en los pacientes en los que se detectó el AL por *clínica trombótica*, fue frecuente la asociación de patología de base inmunitaria o tumoral (LES y leucemia), concomitantemente con trombofilia primaria, circunstancia que previamente han aportado otros autores^(15,16). En un caso no se encontró ni patología de base inmunitaria ni trombofilia primaria. La evolución de la trombosis fue favorable y el control de AL fue negativo a los tres meses, sin nuevos eventos evolutivos. El último caso, también sin patología de base inmunitaria ni trombofilia primaria, evolucionó como un síndrome antifosfolipídico primario. Hasta el momento se desconoce la incidencia y prevalencia del síndrome antifosfolipídico en Pediatría⁽¹⁷⁾. El mayor número de casos publicado los aporta un registro europeo con 121 pacientes⁽⁹⁾. Este estudio establece diferencias entre los casos primarios (tendencia a ser pacientes más jóvenes y con mayor frecuencia de trombosis arterial) y los secundarios a enfermedades

autoinmunes (pacientes de más edad, con mayor frecuencia de trombosis venosa y asociación con otras manifestaciones autoinmunes). Aunque existe controversia, podría considerarse en casos seleccionados la administración de dosis bajas de aspirina a determinados pacientes con anticuerpos antifosfolípido persistentes como profilaxis primaria antes de producirse una trombosis⁽¹⁷⁾. La prevención de recurrencias trombóticas venosas o arteriales precisará de terapia anticoagulante⁽¹⁷⁾.

En las formas más frecuentes los anticuerpos antifosfolípido *in vivo* se dirigen de forma predominante contra componentes de los sistemas anticoagulantes naturales originando un estado protrombótico (proteínas C y S), pero en ocasiones predomina la especificidad del anticuerpo contra factores procoagulantes (principalmente contra el factor II y menos frecuentemente frente a otros factores: VII, VIII, IX, X y XII)⁽¹⁸⁾, condicionando predisposición hemorrágica. Así, el síndrome de hipoprotrombinemia-anticoagulante lúpico (HLAS), desde su primera descripción en 1960, ha sido posteriormente bien documentado⁽¹⁹⁻²¹⁾. En nuestra serie, dos de los pacientes (12,5%) presentaron *hemorragia* al diagnóstico de AL, uno de ellos con hipoprotrombinemia transitoria y el otro con déficit también transitorio de factor VIII.

En conclusión, de los resultados del presente estudio es relevante destacar la importancia de un adecuado estudio de los niños con alargamiento del TTPA cuando no se corrige, o la haga parcialmente, con la mezcla de plasma normal. Entonces ha de pensarse en la posibilidad de que el AL sea la causa de dichas alteraciones y es conveniente recordar los criterios para su diagnóstico. En la infancia cuando se detecta el AL en niños asintomáticos, frecuentemente se asocia a infecciones de repetición, su presencia no contraindica las intervenciones quirúrgicas y son de carácter transitorio. En los pacientes sintomáticos por trombosis la presencia aislada y no persistente del AL no parece ser suficiente, pero contribuye a la trombogénesis cuando coexisten trombofilia primaria, enfermedades oncológicas o inmunitarias asociadas. Cuando se demuestre el AL de forma aislada y persistente es obligado un adecuado seguimiento que evite la presencia del síndrome antifosfolípido primario.

BIBLIOGRAFÍA

- Giordano P, Tesse R, Lassandro G, Fracchiolla D, Ranieri P, Lotito A, et al. Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transfus*. 2012; 10: 269-301.
- Ruiz-Irastorga G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376: 1498-509.
- Frauenknecht K, Lackner K, von Landenberg P. Antiphospholipid antibodies in pediatric patients with prolonged activated partial thromboplastin time during infection. *Immunobiology* 2005; 210: 799-805.
- De Hoyos López MC, Pascual Pérez JM, Blanco Quirós A, Guerola Delgado D, Valbuena Crespo C, Álvarez Guisasaola FJ. Anticoagulante lúpico en Pediatría. Presentación de 4 casos. *An Pediatr*. 1999; 51: 637-42.
- Nichols WL, Kottke-Marchant K, Ledford-Kraemer MR, Homburger HA, Cardel LK. Lupus anticoagulants, antiphospholipid antibodies, and antiphospholipid syndrome. En: Kottke-Marchant K, Davis BH (eds). *Laboratory Hematology Practice*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012. p. 509-25.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G. Official communication of the SCC (Scientific and Standardization Committee) on Lupus Anticoagulant / Phospholipid-dependent Antibodies (ISTH): update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 1737-40.
- Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2010; 9: 299-304.
- Cabiedes J, Trejo-Hernandez J, Loredó-Abdala A. Anti-cardiolipin, anticardiolipin plus bovine, or human β 2glycoprotein-I and anti-human β 2glycoprotein-I antibodies in a healthy infant population. *Arch Med Res*. 2002; 33: 175-9.
- Mizumoto H, Maihara T, Hiejima E, Shiota M, Hata A, Seto S, et al. Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2006; 165: 484-8.
- 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; 122: e1100-7.
- Aguilar C, Lucía JF. Anticuerpos antifosfolípido en población pediátrica asintomática. *An Pediatr*. 2001; 54: 445-9.
- Male C, Lechner K, Eichinger S, Kyrle PA, Kapiotis S, Wank H, et al. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J Pediatr*. 1999; 134:199-205.
- Cervera R. Lessons from the "Euro-phospholipid" project. *Autoimmun Rev*. 2008; 7: 174-8.
- Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006; 33: 2214-21.
- González H, Sacoto G, Moreno E, Blanco A, Fernández MC, Álvarez- Guisasaola FJ. Trombosis de senos venosos cerebrales en una niña con leucemia linfoblástica, portadora de la variante de la protrombina G20210A. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78: 263-7.
- Brouwer JP, Bijl M, Veeger NJGM, Kluijn-Nelemans HC, van der MeerJ. The contribution of inherited and acquired

- thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*. 2004; 104: 143-8.
17. González E. Síndrome antifosfolípido en pediatría. *An Pediatr*. 2005; 62: 361-4.
 18. Horstman LL, Jy W, Bidot CJ, Ahn YS, Kelley RE, Zivadinov R, et al. Antiphospholipid antibodies: Paradigm in transition. *J Neuroinflammation*. 2009; 6: 3.
 19. Appert-Flory A, Fischer F, Amiral J, Monpoux F. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia síndrome (HLAS): Report of one case in a familial infectious context. *Thromb Res*. 2010; 126: 139-40.
 20. Rapaport SI, Ames SB, Duvall BJ. A plasma coagulation defect in SLE arising from hypoprothrombinemia combined with antiprothrombinase activity. *Blood*. 1960; 15: 212.
 21. Chung CH, Park CY. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia in healthy adult. *Korean J Intern Med*. 2008; 23: 149-51.