

REVISIÓN - ACTUALIZACIÓN

# Síndrome antifosfolipídico: veintiún años después

Claudio Galarza-Maldonado<sup>1</sup>, Ricard Cervera Segura<sup>2</sup>, Hernán Urgilez Morejón<sup>3</sup>

## Resumen

El síndrome antifosfolipídico, descrito en 1983 por Graham Hughes, es el estado de hipercoagulabilidad adquirido más frecuentemente. A la tríada clínica clásica de trombosis arteriales o venosas, pérdidas fetales recurrentes acompañadas de trombocitopenia y títulos elevados de anticuerpos anticardiolipinas y/o anticoagulante lúpico, se unen otras manifestaciones menos frecuentes, pero no menos importantes, como *livedo reticularis*, migrañas, alteraciones valvulares y corea. El reconocimiento y tratamiento adecuado de este estado patológico puede modificar ostensiblemente la calidad de vida de las personas que lo presentan.

Diferentes órganos y tejidos pueden ser afectados, entre ellos, el corazón, el cerebro, los riñones, la placenta. Esta afectación multisistémica nos ha permitido sugerir que este síndrome podría ser llamado “síndrome de trombosis autoinmune sistémica”.

**Palabras clave:** antifosfolípidos, trombosis, anticardiolipinas.

## Summary

**The antiphospholipid syndrome described by Graham Hughes in 1983, is the most commonly**

acquired hypercoagulation state. To the classic triad of arterial or venous thrombosis, recurrent fetal losses, accompanied by thrombocytopenia and high anticardiolipin and/or lupus anticoagulant antibodies titres others, less frequent, but no less important, manifestations are added, such as *livedo*, migraines, valve alterations, corea.

Adequate diagnosis and treatment of this pathologic state could greatly modify the quality of live of the people who suffer from it.

Different organs and tissues, among them the heart, the brain, the kidneys and the placente, can be affected. This multisystemic effect has prompted us to suggest that this syndrome could be called “Systemic autoimmune thrombosis syndrome”.

**Key words:** antiphospholipid, thrombosis, anticardiolipin.

## Introducción

Han transcurrido veintiún años desde que Graham Hughes, por primera vez, hizo una descripción clínica detallada de lo que hoy conocemos como síndrome antifosfolipídico<sup>1</sup>. Desde entonces han visto la luz cerca de 3.500 publicaciones en donde el término de “síndrome antifosfolipídico” ha sido usado<sup>2</sup>. Los nombres con los que se ha descrito el síndrome han sido diversos, entre ellos, síndrome

1 Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes UNERA, Hospital Monte Sinaí, Cuenca, Ecuador.

2 Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas Hospital Clínic, Barcelona, Cataluña, España.

3 Hospital Monte Sinaí, Cuenca, Ecuador.

Enviado para publicación: Diciembre 12/2003  
Aceptado en forma revisada: Febrero 27/2004

anticardiolipina, síndrome del ganso negro, síndrome de Hughes, síndrome antifosfolípido-cofactor. De acuerdo con los avances en el conocimiento de este estado patológico, puede ser que en un futuro se le denomine “síndrome de trombosis autoinmune sistémico”.

### Definición

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un estado de hipercoagulabilidad adquirido de origen autoinmune, que se manifiesta con la aparición de trombosis arteriales o venosas, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia moderada y la presencia en el suero de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), ya sea anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (AAC) o ambos. Estos autoanticuerpos no son solamente marcadores serológicos del síndrome, sino al parecer, juegan un papel patogénico importante.

El SAF puede estar asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, especialmente lupus eritematoso sistémico (LES), o no presentar evidencias clínicas de otra enfermedad, denominándose entonces SAF primario.

### Epidemiología

Desde su descripción en 1983 por Graham R.V. Hughes el síndrome ha sido intensamente estudiado; sin embargo, carecemos actualmente de datos epidemiológicos definitivos que nos permitan juzgar la incidencia y prevalencia del SAF, aunque sabemos que diferentes estados patológicos pueden ser explicados actualmente bajo el prisma del mismo. Por ejemplo, Hammsten y cols.<sup>3</sup> determinaron, en un estudio realizado en Suecia, en pacientes jóvenes con infarto del miocardio, la presencia en un 21% de ellos de AAF. De igual manera, un porcentaje importante de accidentes cerebrovasculares en personas menores de 40 años se ha asociado al SAF<sup>4</sup>. La frecuencia de los AAF en el LES varía del 6 al 80% en diferentes estudios<sup>5-6</sup>. La presencia de estos anticuerpos ha sido descrita en otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide<sup>7</sup>, la esclerosis sistémica<sup>8</sup>, el síndrome de Sjögren<sup>9</sup>, la dermatopolimiositis<sup>10</sup> y las vasculitis sistémicas<sup>11</sup>.

### Anticuerpos antifosfolipídicos

El descubrimiento de los AAF se atribuye a Wasserman y cols.<sup>12</sup> quienes describieron la reacción serológica resultante de la infección sifilítica, en donde la cardiolipina participa como antígeno conjuntamente con la lecitina y el colesterol.

Los AAF son un grupo de inmunoglobulinas que reaccionan con complejos formados por fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares y proteínas plasmáticas, que actúan como cofactores<sup>13</sup>. Estos cofactores son la  $\beta$ 2-glucoproteína ( $\beta$ 2GPI) I, la protrombina, la proteína C, la proteína S y la anexina V<sup>14</sup>, entre otros.

Existe un grupo de AAF que reaccionan solamente con los fosfolípidos y no necesitan de cofactores; son los que se presentan en el curso de diferentes infecciones y no están asociados a fenómenos trombóticos.

### Anticuerpos anticardiolipina

Los AAC se determinan por medio del método de ELISA que permite la identificación del isotipo y la cuantificación de los títulos. Para que la unión de los AAC a su antígeno se produzca, es necesaria la presencia de un cofactor plasmático: la  $\beta$ 2GPI. En consecuencia, existen *anticuerpos anticardiolipina dependientes de  $\beta$ 2GPI*, que están asociados a procesos trombóticos y *anticuerpos anticardiolipina no dependientes de  $\beta$ 2GPI*, que se identifican principalmente en el curso de diferentes infecciones y no tienen relación con las manifestaciones clínicas del síndrome<sup>15</sup>.

### Anticoagulante lúpico

El AL debe su nombre al hecho de que fue determinado inicialmente en pacientes con LES y que *in vitro* interfieren con las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, provocando la prolongación de las mismas. Paradójicamente se comprobó que los pacientes con AL tienen tendencia a presentar fenómenos trombóticos y no hemorrágicos. La acción de estos anticuerpos es dependiente de cofactores plasmáticos como la protrombina y la  $\beta$ 2GPI<sup>16</sup>.

## Anticuerpos anticofactor

### Anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I

Los anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI son inmunoglobulinas que reconocen a esta proteína en presencia de fosfolípidos aniónicos o de una superficie oxidada, como el plástico de las placas de ELISA sujetas a irradiación.

Diferentes estudios han relacionado la detección de anti- $\beta$ 2GPI de isotipos IgG e IgM con el riesgo de presentar eventos trombóticos<sup>17-19</sup>. Su detección puede ser de utilidad en aquellos pacientes que presentan manifestaciones clínicas de SAF, en los cuales las determinaciones de AAC y AL han sido varias veces negativas<sup>20</sup>.

### Anticuerpos antiprotrombina

Otro grupo de autoanticuerpos con actividad AL son los anticuerpos antiprotrombina que se encuentran en un tercio de los pacientes con SAF<sup>21</sup>. Para su detección se utiliza el método de ELISA con las placas previamente irradiadas, lo que aumenta su afinidad.

Su presencia ha sido asociada a manifestaciones trombóticas en diferentes estudios<sup>22-24</sup>. Debido a que los mecanismos protrombóticos son multifactoriales y no están del todo dilucidados, la investigación sobre la utilidad clínica de estos autoanticuerpos se sigue desarrollando.

### Otros autoanticuerpos

Se han detectado diferentes autoanticuerpos en pacientes con SAF como son los antianexina V<sup>25</sup>, anti-proteína C<sup>26</sup>, anti-proteína S<sup>27</sup>, anti-trombomodulina<sup>28</sup>, anti-LDL oxidada (que podrían estar relacionados con la formación de placas de ateroma)<sup>29</sup>, antiplaquetarios, antieritrocitarios, anticélula endotelial, antinucleares y antimitocondriales<sup>12</sup>. Estos autoanticuerpos no se utilizan en la práctica médica común (con excepción de los antinucleares, que pueden ayudar a diferenciar un SAF primario de un síndrome asociado a LES) y su papel patogénico en el SAF se encuentra en fase de investigación.

## Métodos de detección de los anticuerpos antifosfolípidicos

Diferentes métodos de laboratorio están disponibles para determinar la actividad del AL en el plasma.

El AL es una medida funcional del alargamiento que la presencia de diversos AAF producen en algunas pruebas de la coagulación *in vitro*. El tiempo parcial de tromboplastina activada es el procedimiento más utilizado en la práctica diaria para detectar la presencia del AL. Sin embargo, esta prueba está sujeta a variaciones en la sensibilidad dependiendo de los materiales utilizados, en casos de deficiencias de factores de la coagulación y durante el embarazo. El tiempo de caolina cefalina es otra técnica ampliamente utilizada. El tiempo de acción del veneno de víbora de Russell se utiliza para investigar y confirmar la positividad del AL. Es una técnica sensible y no se afecta durante el embarazo ni en el caso de deficiencia de factores de la coagulación. La disponibilidad de sistemas automáticos para realizarla ha hecho de esta técnica la más común<sup>30</sup>.

La técnica habitual para detectar los AAC es la técnica de ELISA, en la que el antígeno es la cardioplipina. Este método detecta un grupo de anticuerpos heterogéneos, que incluyen aquellos dirigidos contra la cardioplipina y también los dirigidos hacia proteínas plasmáticas y séricas con capacidad de unirse a la cardioplipina en la placa de ELISA, particularmente los dirigidos contra  $\beta$ 2GPI<sup>28</sup>.

## Manifestaciones clínicas

### Trombosis de repetición

Las trombosis arteriales o venosas son las principales manifestaciones del SAF. Estas pueden afectar a vasos de cualquier calibre y localización. La trombosis venosa profunda de las extremidades es la complicación más frecuente del síndrome y puede ser bilateral y múltiple. Venas como la iliofemorales, la subclavia, la yugular y la axilar pueden ser afectadas<sup>31</sup>. La trombosis venosa profunda puede complicarse con embolismo pulmonar. En otros sistemas venosos puede producir manifestaciones compatibles con síndrome de Budd-Chiari u oclusión de la vena retiniana central<sup>32-33</sup>. Entre las trombosis arteriales las más comunes son aquellas que afectan a los vasos cerebrales, provocando accidentes cerebrovasculares transitorios o permanentes. Estas trombosis pueden ser recurrentes y ocasionar una demencia multi-infartica. La oclusión arterial puede producirse también en las arterias retinianas, coronarias, mesentéricas y periféricas<sup>34</sup>.

### Complicaciones obstétricas

Las pérdidas fetales recurrentes son otras de las manifestaciones más estrechamente relacionadas con la presencia de AAF. Estas pérdidas pueden ocurrir en cualquier momento durante el embarazo, pero alrededor del 50% de los casos se presentan en el segundo y tercer trimestre de la gestación. Este es un dato que diferencia los abortos de este síndrome de los de la población normal, que suelen ocurrir durante el primer trimestre del embarazo y suelen estar relacionados con causas no inmunológicas (alteraciones morfológicas o cromosómicas). La tasa de abortos en el síndrome antifosfolípido está aún por determinar, aunque se llevan a cabo estudios epidemiológicos y la determinación de los AAF es ya prácticamente una prueba de rutina en las personas con abortos recurrentes. En mujeres con historia de gestaciones normales, sólo un 2% tienen AL o AAC a cualquier título y menos de un 0,2% tienen títulos altos de estos anticuerpos. De aquí que la determinación de estos anticuerpos en mujeres embarazadas sin antecedentes obstétricos patológicos sea de poco valor. La historia de los embarazos previos es importante para determinar la significación de una prueba positiva para AAF. Se estima que si una paciente con LES tiene AL o al menos títulos medios del isotipo IgG de los AAC, el riesgo de aborto espontáneo en el primer embarazo es del 30%, y si tiene una historia de al menos 2 pérdidas fetales previas, el riesgo aumenta hasta el 70% en el siguiente embarazo.

Los mecanismos patogénicos que causan los abortos no se conocen completamente. Una trombosis progresiva de la microcirculación de la placenta condicionaría una insuficiencia placentaria, retardo en el crecimiento fetal y, finalmente, pérdida fetal. Esta podría ser una posible explicación, pero no en todas las placentas examinadas se han hallado áreas de infartos por lo que deben de existir además otros mecanismos. El feto abortado es generalmente normal exceptuando el retraso en el crecimiento. Parece, por tanto, que las alteraciones en la placenta, más que las fetales, son las responsables de las muertes intrauterinas.

Las mujeres con AAF pueden presentar otras complicaciones como pre-eclampsia<sup>35</sup>, insuficiencia úte-

ro-placentaria y partos prematuros<sup>36</sup>. Se han descrito además, aunque muy raramente, síndrome HELLP<sup>37</sup>, corea gravídica<sup>38</sup> y muerte materna<sup>39</sup>.

La Conferencia Internacional de AAF, realizada en Sapporo (Japón) en el año 1999, propuso un consenso sobre los criterios que podrían ser de ayuda en el momento de definir ciertos aspectos de las complicaciones obstétricas. Son los siguientes:

1. Una o más muertes no explicadas de un feto morfológicamente normal después de las 10 semanas de gestación, documentadas por un examen directo o por ultrasonido del feto.
2. Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal hasta las 34 semanas de gestación debido a pre-eclampsia grave o insuficiencia placentaria.
3. Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación, siendo excluidas anomalías hormonales o anatómicas maternas y causas cromosómicas en los progenitores.

Aspectos como la infertilidad y la presencia de AAF son motivo de investigación actualmente.

### Trombocitopenia

La trombocitopenia puede presentarse en un tercio de los pacientes con SAF y generalmente no es tan intensa como para provocar hemorragia<sup>40</sup>.

Ocasionalmente puede ser la manifestación de inicio del síndrome y luego desarrollar trombosis y pérdidas fetales<sup>41</sup>. Ciertos pacientes con AAF pueden también desarrollar anemia hemolítica con test de Coombs directo positivo. Esta asociación se conoce con el nombre de síndrome de Evans.

### Otras manifestaciones clínicas

#### Cardiovasculares

Diferentes manifestaciones cardiovasculares han sido detectadas en pacientes con AAF. La afectación valvular cardíaca es la manifestación más frecuente<sup>42</sup>. La válvula más afectada suele ser la mitral, seguida por la aórtica. Generalmente los pacientes son asintomáticos aunque se han descrito casos de insuficiencia valvular<sup>43</sup>.

Existe la probabilidad de que la presencia de AAF en personas adultas jóvenes pueda ser un factor de riesgo para desarrollar infarto del miocardio<sup>44</sup>.

### Neurológicas

La isquemia cerebral asociada a AAF es el evento trombótico arterial más frecuente. La presencia de AAF ha sido asociada también con otros cuadros clínicos como migraña<sup>45</sup>, corea<sup>46</sup>, mielitis transversa<sup>47</sup>, síndrome de Guillain-Barré<sup>48</sup> y epilepsia<sup>49</sup>.

### Cutáneas

Diferentes manifestaciones cutáneas han sido descritas en pacientes con SAF, siendo las más frecuentes la *livedo reticularis* y las úlceras cutáneas<sup>50</sup>.

La trombosis de arterias distales puede conducir a isquemia, gangrena y necrosis digital<sup>51</sup>.

En la tabla 1 se enumeran los criterios actualmente aceptados para el diagnóstico de SAF.

## Tratamiento

El tratamiento del SAF es motivo de discusiones constantes ya que no existen estudios prospectivos adecuados que permitan establecer una pauta terapéutica exacta. Lo que está claro es que el tratamiento no debe estar dirigido a la eliminación o disminución de los niveles de anticuerpos o a la utilización de terapia anti-inflamatoria, ya que los niveles de anticuerpos no tienen una correlación con el desarrollo de las trombosis, así como la inflamación no es el evento central en el síndrome. Los pacientes con SAF deben recibir terapia anticoagulante y/o antiagregante.

### Profilaxis en individuos asintomáticos

Parece prudente utilizar dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg/día) en aquellos pacientes asintomáticos, sin historia previa de trombosis, con títulos altos y persistentes de AAF. En situaciones de mayor riesgo trombótico (reposo prolongado, viajes largos, intervenciones quirúrgicas, coexistencia de otros factores protrombóticos...) sería recomendable la administración de heparina subcutánea a dosis bajas.

### Tratamiento de las trombosis

El tratamiento de un evento trombótico agudo en pacientes con SAF no difiere del tratamiento de trom-

**Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido.**

<b>Diagnóstico</b>
<p><b>Clínico</b></p> <p>1. Morbilidad en el embarazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres o más abortos (menos de 10 semanas de gestación) espontáneos, consecutivos y no justificados por otros mecanismos, y excluidas causas cromosómicas maternas o paternas, u hormonales o anatómicas maternas.</li> <li>• Una o más muertes fetales (más de 10 semanas de gestación) inexplicadas, con fetos normales.</li> <li>• Parto prematuro en la semana 34 del embarazo o anteriores por pre-eclampsia o insuficiencia placentaria.</li> </ul> <p>2. Trombosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venosas.</li> <li>• Arteriales.</li> <li>• De pequeño vaso.</li> </ul>
<p><b>Laboratorio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG AAC (títulos positivos moderados o altos).</li> <li>• IgM AAC (títulos positivos moderados o altos).</li> <li>• AL positivo.</li> </ul>
<p>Para el diagnóstico definitivo se requiere la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio. Se recomienda, además, que los AAF sean positivos en dos ocasiones separadas por un período mínimo de 6 semanas.</p>

AAC: Anticuerpos anticardiolipinas.

AL: Anticoagulante lúpico.

IgG: Inmunoglobulina G.

IgM: Inmunoglobulina M.

bosis en la población general. Debido al alto índice de recurrencia en estos pacientes es necesario mantener la anticoagulación probablemente de por vida<sup>52</sup>. Si bien la intensidad de la anticoagulación es motivo de polémica, se recomienda mantener un INR al menos de 2,0-3,0. La aspirina sola a bajas dosis no previene el riesgo de una trombosis recurrente<sup>53</sup>. En las trombosis venosas profundas es posible utilizar heparinas de bajo peso molecular, ya que han de-

mostrado ser igual de eficaces que la administración intravenosa.

### Prevención de los abortos de repetición

Para el tratamiento de las mujeres con AAF y antecedentes de abortos de repetición se han ensayado diversas pautas terapéuticas. Aspirina a bajas dosis preconcepcional, aspirina posconcepcional, heparina subcutánea y ésta última combinada con aspirina. Sin embargo, la simple administración durante el embarazo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-125 mg/día) y/o heparina subcutánea a dosis profilácticas ha demostrado ser eficaz en la mayoría de los casos y sin efectos indeseables importantes. Así, algunos centros han referido pasar de una mortalidad fetal del 90% en las pacientes con AAF a una supervivencia de aproximadamente el 70-90% tras la administración de estos fármacos. Para el restante 10-30% de las pacientes que continúan presentando abortos y muertes fetales estaría indicado ensayar pautas con heparina subcutánea a dosis terapéuticas, o dosis bajas de corticoides o inmunoglobulinas intravenosas en emboladas mensuales desde el inicio del embarazo. Junto con estas medidas farmacológicas es absolutamente imprescindible extremar la vigilancia obstétrica ("embarazo de alto riesgo") y practicar eco-doppler de la circulación umbilical con inducción del parto o con realización de cesárea si aparecen signos de oclusión de la arteria umbilical o de sufrimiento fetal.

### Tratamiento de la trombocitopenia

Aunque generalmente ésta no suele ser intensa, en los casos en que la cifra de plaquetas descienda por debajo de 50.000, suele responder a los corticoides. Otras alternativas son las inmunoglobulinas endovenosas o, incluso, la esplenectomía.

### Tratamiento del síndrome antifosfolípido catastrófico

La experiencia acumulada tras la publicación de más de un centenar de casos con estas características permite aconsejar, cuando se sospecha esta grave situación, la instauración precoz de recambios plasmáticos, junto a la anticoagulación intensa, ya que la inmunosupresión no parece dar resultados satisfactorios en estos pacientes.

## Referencias

- Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 187: 1088-1089.
- Lockshin MD, Erkan D. Treatment of the antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1177-1179.
- Hammsten A, Norberg R, Bjorkholm M, de Faire U, Holm G. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986; i: 113-116.
- Khamashta M.A. Hughes Syndrome: History. In Hughes Syndrome. *Antiphospholipid Syndrome*. London, Springer-Verlag 2000; 3-7.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Eds. *The antiphospholipid syndrome*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996; 3-12.
- Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassays and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211-1214.
- Keane A, Woods R, Dowding V, et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 346-350.
- Shapiro LS. Large vessel arterial thrombosis in systemic sclerosis associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990; 17: 685-686.
- Cervera R, García-Carrasco M, Font J, et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 80 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 361-365.
- Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune diseases: isotype distribution and clinical associations. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 475-483.
- Norden DK, Ostrov BE, Shafritz AB, et al. Vasculitis associated with antiphospholipid syndrome Semin arthritis Rheum 1995; 24: 273-281.
- Wasserman A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaction bei syphilis. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 32: 745.
- Triplet DA. Antiphospholipid protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance, *Thromb Res* 1995; 78: 1-31.
- Muñoz RFJ, Reverter JC, Cervera R, Font J. Autoanticuerpos en el síndrome antifosfolípido. In: Font J, García-Carrasco M, Ramos Casals M, Cervera R, Ingelmo MM, (ed) *Autoanticuerpos en la práctica clínica*. Masson: Barcelona 2001; 147-156.
- Matsuura E, Igarashi Y, Yasuda T, Triplet DA, Koike T. Anticardiolipin antibodies recognize  $\beta$ 2GPI structure altered by interacting with an oxygen-modified solid phase surface. *J Exp Med* 1994; 179: 457-462.
- Oosting JD, Derksen RHM, Entjes HTI, et al. Lupus anticoagulant activity is frequently dependent on the presence of  $\beta$ 2GPI. *Thromb Haemost* 1992; 67: 499-502.
- Guerin J, Feighery C, Sim RB, Jackson J. Antibodies to  $\beta$ 2-glycoprotein I – a specific marker for the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 304-309.
- Martinuzzo ME, Forastiero RR, Carreras LO. Anti-bb2-glycoprotein I antibodies detection and association with thrombosis. *Br J Haematol* 1995; 89: 397-402.

19. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Koike T, Hughes GRV. Specificity of ELISA for antibody to  $\beta$ 2GPI in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1239-1243.
20. Cabral AR, Amigo MC, Cabiedes J, Alarcon-Segovia D. The antiphospholipid-cofactor syndromes: a primary variant with antibodies to  $\beta$ 2GPI but no antibodies detectable in standard antiphospholipid assays. *Am J Med* 1996; 101: 472-481.
21. Bevers EM, Galli T, Barbui P, et al. Lupus anticoagulant IgG (LA) are not direct to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost*, 1991; 66: 629-632.
22. Vaarala O, Puurunen M, Manttari M, et al. antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb Haemost* 1996; 75: 456-459.
23. Palosuo T, Virtamo J, Haukka J, et al. High antibody levels to prothrombin imply a risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in middle-aged men. *Thromb Haemost*, 1997; 78: 1178-1182.
24. Bertolaccini ML, Atsumi T, Khamashta MA, Amengual O, Hughes GRV. Autoantibodies to human prothrombin and clinical manifestations in 207 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1104-1108.
25. Vaarala O, Alfthan G, Jauhainen M, et al. Crossreaction between antibodies to oxidized lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993; 341: 923-925.
26. De Groot PG, Horbach DA, Derksen RHW, et al. Protein C and others cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: relation to the pathogenesis of thrombosis. *Lupus* 1996; 5: 488-493.
27. Pengo VA, Biasiolo T, Brocco S, et al. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins in patients with thrombosis and phospholipid-reactive antibodies. *Thromb Haemost* 1996; 75: 721-724.
28. Kaburaki J, Kuwana M, Yamamoto M, et al. Clinical significance of anti-annexin V antibodies in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Haematol*. 1997; 54: 209-213.
29. Oosting JD, Preissner KT, Derksen RHW, et al. Autoantibodies directed against the epidermal growth factor-like domains of thrombomodulin inhibit protein C activation *in vitro*. *Br J Haematol* 1993; 85: 761-768.
30. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Bertolaccini L. Síndrome de Hughes o síndrome antifosfolipídico. En Vintimilla Moscoso F, Galarza-Maldonado CM (Ed), *Enfermedades Reumáticas Sistémicas*. Quito MSD. 2000; 126-131.
31. Asherson RA, Cervera R. The antiphospholipid syndromes. In Lahita RG (ed) *Textbook of the Autoimmune Diseases*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2000; 641-668.
32. Provenzale JM, Ortel TL. Anatomic distribution of venous thrombosis in patients with antiphospholipid antibody: roentgenographic findings. *ARJ Am J Roentgenol* 1995; 165: 365-368.
33. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med* 1998; 104: 381-385.
34. Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994; 20: 45-59.
35. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 326-952.
36. Branch DW, Dudley DJ, Scott JR et al. APL and fetal loss. *N Engl J Med* 1992; 14: 131-136.
37. Ornstein MH, Rand JH. An association between refractory HELLP syndrome and antiphospholipid antibodies during pregnancy: a report of two cases. *J Rheumatol* 1994; 21: 1360-1364.
38. Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome: clinical, neurologic and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 203-212.
39. Hochfeld M, Druzin ML, Maia D, et al. Pregnancy complicated by primary antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet gynecol* 1994; 83: 804-805.
40. Khamashta MA, Machin SJ. Hematological immune cytopenias and antiphospholipid antibodies In: *Phospholipid binding antibodies* (ed EN Harris, T Exner, GRV Hughes and RA Asherson) 1991; 247-254. CRC Press, Boca Raton, Florida.
41. Cuadrado MJ, Mujic F, Muñoz E, et al. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 194-196.
42. Font J, Cervera R. Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. In: *Hughes Syndrome, antiphospholipid syndrome* (ed. MA Khamashta) 2000; pp 32-41. Springer London, UK.
43. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, et al. Association of antiphospholipid antibodies with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 1: 1541-1544.
44. Vaarala O, Manttari M, Manninen V, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-age men. *Circulation* 1995; 91: 23-27.
45. Montalvan J, Cervera R, Font J, et al. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42: 681-682.
46. Asherson RA, Derksen RHW, Harris EN, et al. Chorea in systemic lupus erythematosus and lupus-like disease: association with antiphospholipid antibodies. *Sem Arthritis Rheum* 1987; 16: 253-259.
47. Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, et al. Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990; 17: 34-37.
48. Frampton G, Winer JP, Cameron JS, et al. Severe Guillain-Barre syndrome in association with IgA anticardiolipin antibody in a series of 92 patients. *J Neuro Immunol* 1988; 19: 133-139.
49. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, et al. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 568-571.
50. Battagliotti CA. Skin manifestations of the antiphospholipid syndrome. In: *Hughes Syndrome, antiphospholipid syndrome* (ed. MA Khamashta) 2000; pp 59-69. Springer, London, UK.
51. Lazareth I, Picard C, Crickx B, et al. Ulcere de jambe révélant un lupus systémique avec anticoagulant circulante. *Ann Dermatol Venerol* 1990; 117: 855-856.
52. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Duration of anticoagulation Study Group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and the death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998; 104: 332-338.
53. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997.