

Síndrome antifosfolípido/cofactor

Carlos Cañas, César Jiménez, Philippe Chalem, José Félix Restrepo,
Federico Rondón, Mario Peña, Fernando Chalem, Antonio Iglesias

Los anticuerpos antifosfolípidos representan un grupo heterogéneo de anticuerpos, que se presentan en el contexto de una patología autoinmune, primaria o secundaria, y que se asocian con un síndrome clínico bien definido, caracterizado por la tríada: trombosis, trombocitopenia y pérdida fetal recurrente. Cada día se aclara mejor como estos anticuerpos se dirigen a un grupo de proteínas (cofactores), asociadas con los fosfolípidos. Se generan así varias alteraciones implicadas en la patogenia, y en la generación de reacciones *in vitro* que permiten diagnosticar la enfermedad (serología para sífilis falsamente positiva, anticardiolipinas y anticoagulante lúpico). En la presente revisión se

pretende hacer una actualización en cuanto el síndrome antifosfolípido/cofactor, partiendo para su entendimiento de una revisión histórica que nos ubica finalmente en el conocimiento actual, de los tópicos más sobresalientes de esta interesante patología. **Material y métodos:** se realizó una búsqueda en la base de datos del Medline, que comprendía diferentes tópicos de actualidad con relación a las investigaciones del síndrome antifosfolípido/cofactor, haciendo referencia principalmente a los cofactores. Se estudiaron 252 resúmenes, encontrando que 50 de ellos informaban tópicos relacionados con el tema que deseábamos abordar, y procedimos a recopilar y analizar los artículos originales. Con igual propósito se estudian los informes del séptimo simposio internacional sobre anticuerpos antifosfolípidos realizado en New Orleans en octubre de 1996, y otros artículos tanto colombianos como extranjeros, publicados en revistas no indexadas. Una vez se estudian y analizan dichos informes, se procede a elaborar la revisión.

Introducción

En el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS) existe un espectro de anticuerpos que se dirigen (aparentemente) contra diferentes fosfolípidos (PL) (1). Recientemente se ha encontrado que para la detección de dichos anticuerpos por métodos de ELISA se requiere la presencia de cofactores, que son un grupo de proteínas que están asociadas a ellos (2). También se empieza a postular su importancia patogénica (2). Una inquietud que se planteó desde un principio es cómo podrían ser tan antigénicos los PL, conociéndose desde hace muchos años su poco poder antigénico. Con el descubrimiento de los cofactores proteicos se resuelve en parte dicha inquietud. Hoy se sabe que los anticuerpos están dirigidos primordialmente contra estas proteínas que tienen determinantes antigénicos escondidos, y se expresan dependiendo de condiciones bioquímicas particulares. Los anticuerpos anti-PL (aPL) que se detectan en el APS, comprenden: la prueba falsa positiva para sífilis, las anticardiolipinas

Dres. Carlos Cañas, César Jiménez, Philippe Chalem: Residentes de Reumatología; Dres. José Félix Restrepo, Federico Rondón: Profesores Asistentes; Dr. Mario Peña: Profesor Emérito y Titular; Dr. Fernando Chalem: Profesor Emérito; Dr. Antonio Iglesias: Profesor Asociado. Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Santa Fe de Bogotá.

(aCL) y el anticoagulante tóxico (LAC). El LAC hace referencia a los anticuerpos dirigidos a diferentes complejos conformados por PL y cofactor, presentes en la cascada de la coagulación, que alteran *in vitro* varias pruebas de la coagulación (prolongación del TTP activado, el tiempo de veneno de la víbora de Russel, el tiempo de coagulación por el método de la Kaolina y la prueba de inhibición plaquetaria) (3). La presencia de los aPL se asocia con la tríada de trombosis, trombocitopenia y pérdida fetal recurrente, conformándose así el APS. Cada vez se reconocen más manifestaciones asociadas con este síndrome, como son diversas alteraciones cardíacas, renales, dermatológicas, neurológicas y hematológicas (4).

Los conceptos fisiopatológicos han cambiado dramáticamente en los últimos años, principalmente después del descubrimiento del cofactor beta 2 glicoproteína-1 (B2GP-1).

Historia

Augustus von Wasserman en 1906 hizo la primera descripción de un aPL en los pacientes con sífilis, al cual denominaron reagina, utilizando como antígeno extractos lipídicos del hígado de fetos afectados por la forma congénita de la enfermedad (5). En 1942 Mary Pagborn demostró que el antígeno al cual se unía la reagina se encontraba en el corazón del buey, por lo cual se denominó cardiolipina a dicho antígeno (6). Moore en 1946 describe la técnica del VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). En 1952 tanto Moore como Conley y Hartman informaron la presencia de VDRL falsamente positivos (7, 8), es

decir, que existía reactividad en personas sin infección por treponemas, aunque sus títulos rara vez excedían diluciones de 1:8. Esta reactividad se dividió en "aguda" y "crónica", encontrándose dentro del primer grupo los casos secundarios a infecciones virales agudas, y por micoplasma o plasmodium, al igual que el antecedente de vacunación. En el segundo grupo se encuentran los drogadictos intravenosos, los pacientes con enfermedades autoinmunes, y los ancianos (9). En el grupo de las enfermedades autoinmunes están las patologías colagenovasculares, en particular el lupus eritematoso sistémico (LES). Esta asociación fue de 10 a 20%, y tan importante, que la presencia de un VDRL falsamente positivo se incluyó dentro de los criterios diagnósticos para el LES (10). Pangborn también hacia los años cuarenta estudió las cardiolipinas y su poder antigénico. Conley y Hartman en 1952, describieron e introdujeron el término de "anticoagulante tóxico", para referirse a una sustancia presente en los pacientes con LES, que prolongaba las pruebas de coagulación (8). Para ese entonces no se sabía qué tipo de defecto en la coagulación tenían los pacientes con LES que presentaban el LAC. Bowie en 1963 describió como paradójica la existencia de una tendencia a la trombosis en dichos casos (11). Harris y Gharavi en 1983, describieron la técnica de radioinmunoensayo para la detección de las aCL (12), y posteriormente las técnicas por ELISA que se utilizan en la actualidad (13). Hughes, en 1986, informó que la tríada trombosis, trombocitopenia y pérdida fetal recurrente se encontraba en pacientes tóxicos con aCL, y deno-

minó esta asociación "síndrome anticardiolipina" (14), el cual rápidamente es cambiado por el de "síndrome antifosfolípido", al encontrarse que no sólo existían aCL, sino también otro tipo de aPL. En 1989 Gharavi y posteriormente Alarcón Segovia describieron el APS "primario" (PAPS), caracterizado por la tríada descrita en pacientes sin LES (15).

En forma independiente Galli, McNeil y Matsuura en 1990 (16-18), encontraron que la mayoría de los sueros de los pacientes con LES y APS requerían la presencia de la B2GP-1 para la detección de las aCL. Matsuura también en el mismo año informó que las aCL encontradas en la sífilis no requerían B2GP-1 para su detección, empezándose a plantear que posiblemente los anticuerpos estaban también dirigidos contra el cofactor B2GP-1 y desempeñaban un papel importante en la patogénesis del síndrome. Posteriormente se describieron otros cofactores y anticuerpos dirigidos contra ellos como la protrombina (Bever 1991) (19), la trombomodulina (Gibson 1992) (20) y los quinógenos de alto y bajo peso molecular (Berard 1995) (21). Cabral y Alarcón Segovia en 1992 informaron que para la detección de aCL en los pacientes con PAPS se requería también la presencia del cofactor B2GP-1 (22), y en 1994 el mismo grupo describió los anticuerpos contra la B2GP1 "nativa" (aB2GP-1), y su asociación con manifestaciones clínicas en pacientes con APS asociado a LES (1995), y en el PAPS (1996) (23). También en 1996 se describieron pacientes con las manifestaciones clínicas del APS

sin aCL y con aB2GP-1 (24). En 1995 Triplett propuso el término de "anticuerpos antifosfolípido-proteína", para designar a las inmunoglobulinas implicadas en el síndrome (25). Alarcón Segovia y col propusieron el término "APS/cofactor"(26) para el síndrome en general, además de una clasificación (23) (Tabla 1). El espectro de anticuerpos asociados con el APS cada vez se amplía más, siendo los más importantes los que se describen a continuación. Los aPL encontrados en las pruebas convencionales se resumen como sigue:

- Anticardiolipinas (ELISA): aB2GP-1, aCL, anticuerpos contra otras proteínas que se unen a las cardiolipinas (especulativo).
- Pruebas de LAC: antiprotrombina, aB2GP-1, anti-factor V.

Los anticuerpos posiblemente asociados con el APS, pero no detectados en pruebas convencionales:

- Anticuerpos contra componentes de la vía de la proteína C (antiproteína C, antiproteína S, y antitrombomodulina)
- Antianexina V
- Antiquinínogeno de alto y bajo peso molecular
- Antifosfolipasa A2 (especulativo) (2).

Epidemiología y pronóstico

La epidemiología de los aPL es motivo de investigación actual en todo el mundo. Se sabe que la prevalencia de aPL en la población general ha sido estimada entre 2 y 4% (1), y es más común en los pacientes de edad avanzada, con títulos bajos en la mayoría de los casos. Es de considerar que estos títulos fluctúan

Tipo de APS	Fosfolípido	Cofactor	Descripción
Secundario	Cardiolipina	B2GP-1	Hughes-1986
Primario	Cardiolipina	B2GP-1	Alarcón Segovia-1989
Primario	Fosfatidilcolina		Cabral-1990
Primario	Fosfatidiletanolamina	Quinínógenos	Berard-1996
Primario		B2GP-1	Cabral-1996
Primario		B2GP-1	Alarcón Segovia-19996

Tabla 1. Clasificación del APS/cofactor propuesta por Alarcón Segovia.

en el tiempo, y que pueden estar elevados periódicamente por infecciones o por el uso de medicamentos, teniendo en cuenta que los anticuerpos que más se elevan en estos casos son las aCL del tipo IgM (1). En los pacientes con LES que no presentan el APS, se encuentra 30% con aCL positivos, y 20% con LAC positivo; sin embargo, los síntomas relacionados con APS se presentan en 10% de dichos casos (27). El tiempo entre el inicio del LES y la aparición de fenómenos asociados a aPL es de 0,9 a 5.8 años (28). La trombosis venosa profunda se puede presentar algunos meses antes de que se manifieste un LES. En un estudio de 71 pacientes inicialmente considerados como PAPS, siete desarrollaron LES después de una observación media de 3,7 años (29).

Se calcula que durante el estudio de pacientes con fenómenos trombóticos sin causa aparente, 24% aproximadamente tienen aCL positivos y 4% LAC positivos. Al estudiar 25 pacientes jóvenes colombianos con ACV isquémico (no trombótico) sin factores de riesgo aparentes, se encontró que 12 (48%) tenían aCL positivas, y seis de ellos además tenían LAC (30). Veintiuno por ciento de los pacientes jóvenes con infarto de miocardio tienen aCL positivos (2).

La frecuencia de pérdida fetal recurrente no relacionada con LES y positividad para aCL es de 12 a 15% de los casos (31).

El pronóstico de los pacientes con APS 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) (32), así como factores hereditarios y ambientales. Se sospecha que los anticonceptivos orales y el hábito de fumar pueden aumentar la frecuencia de fenómenos trombóticos. La ocurrencia futura de trombosis se reduce en pacientes anticoagulados. El riesgo de recurrencia de un evento trombótico venoso en un paciente con aCL positivos es de 50% en dos años (2).

Los pacientes con LES que cursan además con un APS tienen una supervivencia menor, en relación con los pacientes con LES sin el síndrome (33).

Fisiopatología

El APS/cofactor, con todos los anticuerpos que participan en su desarrollo, se cataloga como una condición autoinmune de carácter sistémica, no organoespecífica. Como en otras patologías de este tipo, se postula la existencia de una base genética que predispone a su desarrollo después

a un estímulo endógeno o exógeno desconocido. La asociación del APS con algunos tipos de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y la descripción de casos del APS familiar (2) apoyan esta teoría. Se ha descrito, por ejemplo en la población caucásica la asociación con la presencia de las moléculas HLA DR53, DR7, DQW7 y DR4 (2). Alarcón Segovia y su grupo encontraron en la población mexicana enferma, la asociación con el HLA-DR5 (34). En un estudio de Wilson en 1988 en afroamericanos encontró la asociación con deficiencia de las fracciones C4A-C4B del complemento (1).

Los eventos que se generan después de activarse la autoinmunidad son diversos y dependen de la cantidad y heterogenicidad de los anticuerpos formados. A la luz de los conocimientos actuales, cada vez se dilucidan mejor estos aspectos fisiopatológicos del síndrome. Inicialmente se consideró que los anticuerpos que ocasionan los diversos componentes patológicos, estaban dirigidos contra los PL, posteriormente se planteó que lo eran contra un complejo lipídico-proteico, y según las últimas investigaciones, dichos anticuerpos están dirigidos primariamente contra proteínas (cofactores), que requieren de la presencia del PL para determinar su poder antigénico (23). Partiendo de estos conceptos, nos parece conveniente enfocar la fisiopatología desde el punto de vista de los cofactores, analizando su antigenicidad, la importancia de su relación con los fosfolípidos y la participación de los anticuerpos dirigidos contra ellos en la génesis del síndrome. La

participación del endotelio, de las plaquetas y posiblemente de otros factores también se discute.

Cofactor B2GP-1

Como ya hemos comentado, se trata de una glicoproteína requerida para la unión de las aCL a la cardiolipina. Posee 326 aminoácidos y tiene un peso molecular de 50 Kd (35). Está normalmente presente en el plasma con niveles alrededor de 200 ug/cc. Hace parte de la "superfamilia de las proteasas de control del complemento", componiéndose de cuatro dominios de dichos péptidos y un quinto dominio que posee varias uniones disulfuro y una cola C terminal (1). La secuencia de aminoácidos es bastante parecida en diferentes especies (humanos, murinos y bovinos); tienen 80% de similitud. Sus funciones no están bien aclaradas pero se considera como un "anticoagulante natural" (2), que actuaría inhibiendo la vía intrínseca de la coagulación, a nivel de su inicio cuando se presenta el contacto con el endotelio denudado, inhibición de la protrombinasa (enzima que interviene en el paso de protrombina a trombina), inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el ADP.

inducción de la activación de la proteína C, e inhibición de la generación de factor Xa en la superficie plaquetaria (2). Bancsi en 1992 describió la deficiencia congénita de B2GP-1, que se asocia con diátesis trombóticas (36).

A pesar de que la B2GP-1 es necesaria para la unión de la aCL a la cardiolipina, estos anticuerpos no se unen directamente a la B2GP-1 en los platos, cuando en la prueba de ELISA se utilizan como sustrato esta proteína

purificada (37). Se requiere una transformación en su estructura tridimensional para que se logre la exposición del determinante antigénico. Esto se logra mediante irradiación previa de los platos con rayos gamma, que aumentan la oxidación de la proteína (37). Al respecto se han planteado varias hipótesis. Rauch (38) postuló que los PL son antigénicos solamente cuando el cofactor cambia de una fase de bicapa a una hexagonal. McNeil expuso la teoría de que existe un epítipo "criptico", que se expresa cuando se pone en contacto el cofactor con la cardiolipina (17). Este epítipo parece corresponder a una secuencia de ocho aminoácidos que se encuentran entre los residuos de cisteína del 281 al 288 (39).

La presencia de anticuerpos contra B2GP-1 bloquea las funciones antitrombóticas de este cofactor: y por ende incrementa la actividad de la vía intrínseca, activa la protrombinasa, aumenta la agregación plaquetaria, disminuye la actividad de la proteína C y aumenta la formación de factor Xa en la superficie plaquetaria (2).

Protrombina

La protrombina es otro de los cofactores proteicos, y los anticuerpos dirigidos contra ella son unos de los componentes del LAC (3). El paso de protrombina a trombina requiere la participación del factor Va, del calcio y de PL. La presencia de anticuerpos antiprotrombina bloquean *in vitro* este paso en la cascada de la coagulación, y prolongan los resultados de las pruebas de coagulación. Su presencia se ha relacionado con el LAC, mas no con trombosis (40).

Quininógenos de alto y bajo peso molecular

Estas proteínas están presentes en el inicio de la activación de la vía intrínseca, al igual que la precalicreína, el factor XII y la fosfatidiletanolamina. Este último fosfolípido tiene como cofactor los quinínógenos, y los anticuerpos dirigidos contra éste complejo tienen un efecto *in vitro* similar al de la antiprotrombina (2). Su presencia se correlaciona con eventos tromboembólicos (41).

Proteína C y proteína S

La activación de la proteína C se efectúa a nivel del endotelio cuando se forma el complejo trombomodulina-trombina, ante la presencia de la proteína S y PL. La función principal es la de bloquear los factores VIIIa y Va, siendo por lo tanto un poderoso mecanismo antitrombótico natural. Las deficiencias de las proteínas C o S están relacionadas con una tendencia trombótica; arterial y venosa. Los anticuerpos dirigidos contra la proteína C, que se comporta como cofactor de PL, se postula que la inactivan y por ende contribuyen a la tendencia trombótica, sin embargo, su presencia aún no se ha correlacionado con el desarrollo de trombosis (2).

Trombomodulina

Como se comentó, la trombomodulina a nivel del endotelio, forma un complejo con la trombina en la presencia de PL, el cual activa la vía de la proteína C. Los anticuerpos dirigidos contra ella originan el mismo efecto de los antiproteína C, aunque a nivel más proximal (2). Su presencia se correlaciona con eventos tromboembólicos; sin embargo, no

se ha detectado un grupo clínico específico (42).

Anexina V

Las anexinas son un grupo de 13 proteínas que tienen alta afinidad por los PL, y que se activan en presencia de calcio. La anexina V se ha encontrado relacionada con PL que participan en la coagulación (2). *In vivo* esto se traduce en un efecto anticoagulante, identificado principalmente en la placenta, que evita la formación de trombos, y la insuficiencia placentaria secundaria (1). Los anticuerpos dirigidos contra esta anexina bloquearían su acción, generando una diátesis trombótica en la placenta, responsable en parte de las pérdidas fetales observadas en el síndrome. Cabe anotar en esta parte que en el APS se ha encontrado además una disminución de la IL-3 en la placenta, sustancia fundamental para el soporte del trofoblasto, y para evitar su disrupción con la consecuente muerte del feto. Esta es la base para plantear que la aspirina evita las pérdidas fetales, pues al bloquear la ciclooxigenasa y dejar libre la lipoxigenasa genera disminución de las prostaglandinas y aumento de los leucotrienos y el leucotrieno B4 genera un ascenso en los niveles locales de IL-3 (43).

Estos hallazgos son corroborados por estudios experimentales en animales. En las placentas humanas se han evidenciado alteraciones vasculares y trombosis, que disminuyen el flujo sanguíneo (44).

Células endoteliales

Los aPL se unen a las células endoteliales probablemente a través de la B2-GP1, que actúa

como cofactor de la fosfatidilserina (45). Estos anticuerpos activan dichas células, evento que puede ser el primer paso para desarrollar trombosis. En estudios experimentales *in vitro*, los anticuerpos aB2GP-1 inducen la expresión de selectina-E, VCAM-1 e ICAM-1 ocasionando un marcado incremento de la adhesión de monocitos (46). Ciertos anticuerpos aPL se unen a las células endoteliales que están en proceso de apoptosis, dado que ellas expresan fosfatidilserina en su superficie. Este fenómeno podría actuar como estímulo antigénico que inicia y perpetúa la producción de anticuerpos (45).

Plaquetas

La presencia de trombocitopenia es un hallazgo común en los pacientes con APS, que cursan con trombosis. La razón por la cual esto ocurre es desconocida; sin embargo, se presume que sea el resultado de la interacción entre la célula endotelial y las plaquetas, en la cual éstas últimas se consumen (45). También se ha encontrado que durante la activación, se expresa en la superficie de la plaqueta fosfatidilserina, que induciría la producción de anticuerpos, los cuales generan a su vez una mayor activación plaquetaria, con el consecuente aumento de la adhesión y la agregación (45) La adhesión de las plaquetas al endotelio lleva a trombosis.

Otros mecanismos involucrados aparentemente independientes de los aPL

Aunque se presume que los aPL son los que causan el APS, se han encontrado otras alteraciones en el sistema de la coagula-

Síndrome antifosfolípido

Anticofactor	Posible papel patogénico en el APS/cofactor	Tratamiento sugerido
Anti B2GP-1	Trombosis	Anticoagulación, ASA
Antiprotrombina	Generación de ACL	
Antiquinógenos	Trombosis	Anticoagulación-ASA
Trombocitopenia	ASA-Glucocorticoides	
Antiproteínas C y S	Generación de ACL	
Antitrombomodulina	Trombosis	Anticoagulación-ASA
Antianexina V	Pérdida fetal recurrente	ASA-Heparina de bajo peso molecular-Inmunoglobulina
Anticofactor de fosfatidilcolina (?)	Anemia hemolítica	Glucocorticoides

Tabla 2. Anticofactores y su posible papel patogénico en el APS/Cofactor.

ción que también se asocian con trombosis, pero cuya relación con la presencia de aPL no se aprecia claramente. Por ejemplo, la mutación Arg506 x Gli en el factor V coexiste con frecuencia en estos pacientes (32), asociándose su presencia con trombosis de tipo venoso.

Un resumen de la posible participación de los anticofactores en la patogénesis del APS se indica en la Tabla 2, planteando además los tratamientos que más documentación tienen en la literatura médica, en cada caso.

Modelos animales de APS

Los modelos animales permiten evaluar la verdadera importancia patogénica de los anticuerpos anticofactor. Para ello se han diseñado tres tipos de estudios en ratones: identificación de APS en ratones modelos de enfermedad autoinmune: la cepa MRL/lpr, que es un modelo de LES experimental, ha presentado trombocitopenia, asociada con niveles altos de aCL(47). En la cepa NZB x BXSB F1 se ha observado trombosis coronaria, trombocitopenia y niveles altos de aCL(48).

APS en ratones normales con inmunización pasiva de aPL: la infusión de aPL monoclonales a ratones normales genera una trombosis placentaria, además de una diátesis trombótica a otros niveles (49).

APS en ratones con inmunización activa: la aplicación de cardiolipinas, y el posterior desarrollo de aCL, se correlaciona con la aparición de la prueba de TTPa prolongada y una menor fecundidad (50). La aplicación de B2GP-1 genera dos tipos de anticuerpos, el aB2GP-1 y la aCL, asociadas al síndrome clínico de trombocitopenia, pérdidas fetales, proteinuria, enfermedad cerebral y TTPa prolongado.

APS inducido en animales a los cuales le realizan trasplante de médula ósea de otros que tienen el síndrome. En este experimento se analiza la importancia que puede tener la inmunidad celular en la patogénesis del síndrome (51).

Manifestaciones clínicas

La presencia de aPL, ya sea como aCL o LAC, en un paciente con trombosis arterial o venosa, pérdida fetal recurrente o trombocitopenia, establece el

diagnóstico de APS. Este síndrome fue inicialmente observado en pacientes con LES, pero luego se describieron con menor frecuencia en casos con síndrome de Sjögren, artritis reumatoide o vasculitis primaria (52). El PAPS se reconoce cada vez con más frecuencia, así como la descripción de un espectro amplio de manifestaciones clínicas.

Trombosis arterial

La trombosis arterial más común en el APS ocurre a nivel cerebral, manifestándose como un ACV establecido o un ataque isquémico transitorio (AIT) (53). Estos eventos isquémicos pueden ser recurrentes y múltiples, progresando el paciente hacia un estado de demencia vascular. En estos casos una resonancia magnética (RM) cerebral es de mucho valor diagnóstico, así como los estudios neuropsicológicos. Otros tipos de eventos trombóticos arteriales se presentan en el mesenterio, y su expresión clínica es la de una angina o de necrosis intestinal; en las extremidades manifestándose como una gangrena; o a nivel coronario como angina o infarto del miocardio (53). Se han descrito adicionalmente algunos casos de hipertensión severa, asociada con trombosis arterial renal y glomerular (54).

Trombosis venosa

La trombosis venosa profunda es la manifestación trombótica más frecuentemente asociada con el APS; es a menudo recurrente, y puede llevar a tromboembolismo pulmonar (TEP) en la tercera parte de los pacientes (53). Otras formas menos comunes son la trombosis de las ve-

nas renales (54), el síndrome de Budd-Chiari, el compromiso de las venas porta o mesentérica, o de las glándulas suprarrenales, que puede derivar en hemorragias e insuficiencia. La trombosis de la vena central de la retina también ha sido informada (53).

Pérdida fetal recurrente

El APS está relacionado con pérdidas fetales, 50% de las cuales se presenta entre el segundo y tercer trimestres (55). Este es un dato que diferencia este tipo de abortos de los ocasionados por otras causas, los cuales son más comunes en el primer trimestre. Los dos factores de riesgo reconocidos son la presencia de títulos altos de aCL IgG y la historia de pérdidas fetales previas. Se estima que si una paciente con lupus cursa con IgG aCL o LAC, el riesgo de aborto espontáneo es de 30%. Si la paciente además tiene historia de al menos dos abortos previos, su riesgo puede ser de 80% (55). La posibilidad de que los aPL sean causa de infertilidad ha sido sugerida.

Otras complicaciones del embarazo que se asocian con la presencia de aPL son la preeclampsia, en la cual se encuentra positividad para aPL hasta en 20% de los casos, o el aumento de fenómenos trombóticos en el parto (55). Las complicaciones fetales rara vez son informadas, posiblemente porque la subclase IgG2 aCL, que es más frecuente en embarazadas, poco atraviesa la placenta. Se informaron en seis mortinatos de madres con positividad para aPL complicaciones que se atribuyeron a la presencia de dichos anticuerpos, como fueron el desarrollo de trombosis aórtica, trom-

bosis de la vena renal y hemiparesia secundaria a infarto de la arteria cerebral media (1).

Trombocitopenia

La trombocitopenia es relativamente frecuente en el APS, pero no suele presentarse en forma tan severa como para ocasionar hemorragias. Algunos pacientes que tienen el diagnóstico definido del síndrome se encuentran durante un largo tiempo con el recuento de plaquetas normales, y sin razón conocida pueden presentar súbitamente trombocitopenia severa. Otras pacientes tienen como manifestación inicial el descenso en las plaquetas y luego desarrollan los fenómenos trombóticos y las pérdidas fetales (55). Algunos pacientes presentan, concomitantemente, anemia hemolítica con Coombs directo positivo (síndrome de Evans) (1). Los pacientes con LES que cursan con trombocitopenia tienen además en 72% de los casos aCL positivas. Igual relación se ha encontrado en la asociación de LES con síndrome de Evans (55).

Manifestaciones cardíacas

Cincuenta por ciento de los pacientes con LES y APS, al igual que 33% de los que cursan con PAPS, presentan lesiones valvulares casi siempre mitrales, detectadas por ecocardiografía bidimensional transtorácica y Doppler. Estas lesiones consisten en vegetaciones de origen no bacteriano o engrosamiento de las valvas, la mayoría de las veces asintomáticas (56).

La ocurrencia de infarto del miocardio en el APS es menor de lo que originalmente se pensaba, y se encuentra en 4 a 20% de los casos (57). También exis-

te una relación de positividad para aCL y la ocurrencia de reestenosis de puentes coronarios (58).

Manifestaciones dermatológicas

Frecuentemente se encuentra en los pacientes con APS *livedo reticularis* (LR), cuya asociación con ACV e hipertensión constituye el síndrome de Sneddon (53). La presencia de LR en pacientes con LES se asocia con títulos altos de aCL 23 veces más que en LES sin LR. También se han observado nodulos, púrpura necrosante, úlceras crónicas en miembros inferiores y gangrena periférica (55). Las lesiones vasculares de la piel corresponden a trombosis, las cuales se deben diferenciar de entidades como púrpura trombocitopénica trombótica, crioglobulinemia, púrpura fulminante o necrosis por warfarina. Se han descrito úlceras dolorosas, de bordes bien definidos, localizadas alrededor de los tobillos, y cicatrización muy lenta (úlceras de Milian).

Manifestaciones endocrinológicas

Se han informado varios casos de hipoadrenalismo, secundario a trombosis en las glándulas suprarrenales (59). Estos pacientes cursan con trombosis venosa profunda a repetición, y algunos con TEP o ACV.

Manifestaciones gastroenterológicas y hepatológicas

La oclusión trombótica de los vasos mesentéricos ocasionan diferentes grados de isquemia con sus consecuentes manifestaciones clínicas. El síndrome de

Síndrome antifosfolípido

Definido
<ul style="list-style-type: none"> Dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas: <ul style="list-style-type: none"> Pérdida fetal recurrente Trombosis venosa Oclusión arterial Úlceras en las piernas Livedo reticulares Anemia hemolítica Trombocitopenia Laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> Altos niveles a aPL (IgG o IgM > 5 d.s.)
Probable
<ul style="list-style-type: none"> Una manifestación clínica y altos niveles de aPL. Dos o más manifestaciones clínicas y bajos niveles de aPL (IgG o IgM: 2-5 d.s.).

Tabla 3. Criterios de clasificación para el APS propuestas por Alarcón-Segovia y Sánchez-Guerrero.

<ul style="list-style-type: none"> Clínicos <ul style="list-style-type: none"> Trombosis venosa Trombosis arterial Pérdida fetal recurrente Trombocitopenia Laboratorio <ul style="list-style-type: none"> aCL de tipo IgG (niveles moderados/altos) aCL de tipo IgM (niveles moderados /altos) Anticoagulante lúpico positivo Condiciones <ul style="list-style-type: none"> Pacientes con el síndrome deben al menos tener un criterio clínico y de laboratorio durante la fase activa de la enfermedad, exceptuando trombocitopenia. Los aPL deben ser positivos por lo menos en dos ocasiones con un intervalo de tres meses.

Tabla 4. Criterios de Asherson para el PAPS.

<ul style="list-style-type: none"> La presencia de algunos de los criterios que se presenta a continuación excluye el diagnóstico de PAPS. <ul style="list-style-type: none"> Criterio Rash malar Criterio Rash de discoide Úlceración oral o faríngea Artritis Pleuritis en ausencia de embolismo pulmonar o insuficiencia cardíaca izquierda Pericarditis en ausencia de infarto del miocardio o uremia Proteinuria mayor de 0,5 g/día secundaria a complejos inmunes relacionada con glomerulonefritis Linfopenia menor de 1.000 células por µl Anticuerpos contra DNA nativo por el método de <i>Chritidia lucillae</i> Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles Anticuerpos antinucleares positivos mayores de 1:320 Tratamiento con medicamentos que inducen aPL Un seguimiento por más de cinco años después de la primera manifestación es necesario para descartar lupus u otras enfermedades del tejido conectivo

Tabla 5. Criterios clínicos de exclusión para el PAPS.

Budd-Chiari está estrechamente asociado con el síndrome (55).

Manifestaciones nerviosas

Las manifestaciones neurológicas más comunes son las relacionadas con lesiones isquémicas. El espectro clínico es grande y va desde los ataques isquémicos transitorios hasta formas de ACV establecidos. Los infartos repetidos pueden llevar a un estado de demencia vascular (53). La RM es muy útil para la valoración de estos casos, al igual que los estudios neuropsicológicos. También se aprecian pacientes con convulsiones y corea (60), también han sido informados casos con mielitis transversa, al igual que migrañas, amaurosis fugax, amnesia global transitoria, hipotensión ortostática, diversos síndromes siquiátricos o neuropatía óptica isquémica (54)

Manifestaciones renales

Incluyen las trombosis venosas y arteriales renales, tanto unilateral como bilateral. Algunos casos se manifiestan con hipertensión arterial maligna (54). La frecuencia de trombos glomerulares se observa con más frecuencia en aPL secundarios a LES (54). En algunas mujeres embarazadas con aPL y LES se ha presentado insuficiencia renal aguda e hipertensión arterial, secundaria al desarrollo de trombosis, mas no de vasculitis.

Síndrome aPL catastrófico

Una minoría de pacientes puede desarrollar un síndrome agudo y catastrófico de oclusión vascular multisistémica. Se manifiesta por disfunción renal, hipertensión arterial, diversos fenómenos neurológicos, dificultad respiratoria

que a menudo progresa a síndrome de dificultad respiratoria del adulto, ulceraciones isquémicas y gangrena (61). Los aPL se encuentran a títulos muy altos.

APS pediátrico

El APS se presenta en niños tanto en forma primaria como secundaria a LES. La mayoría de estos pacientes tiene alrededor de 12 años. Las manifestaciones clínicas son similares a las del adulto, pero existe una mayor frecuencia de eventos neurológicos y valvulares cardíacos (1).

Diagnóstico

La piedra angular del diagnóstico es la presencia de la tríada trombosis, pérdida fetal recurrente y trombocitopenia, asociada con aCL y/o LAC. Se han propuesto varios criterios diagnósticos para el APS, entre ellos se encuentran los propuestos por Alarcón-Segovia y col (62) (Tabla 3), y Asherson y col (63) (Tabla 4). Para definir si se trata de un PAPS debe cumplir los criterios de APS y no cursar con ninguno de los "criterios de exclusión" anotados en la Tabla 5 (64). Si se presentan uno o varios de estos criterios de exclusión se debe considerar como APS secundario.

Tratamiento

Los fenómenos trombóticos en los pacientes con APS usualmente se tratan con anticoagulación. En casos severos y recalcitrantes la terapia inmunosupresiva está indicada (55). Varios estudios sugieren que la recurrencia de los fenómenos trombóticos tanto arteriales como venosos, depende del tipo de terapia utilizada y la intensidad de la anticoagulación, así se sugiere que

el INR (International Normalized Ratio) se mantenga igual o superior a 3,0 para obtener los menores índices de recurrencia (65). Los glucocorticoides en los pacientes con APS usualmente no juegan un papel significativo, a menos que se presente trombocitopenia severa o anemia hemolítica. Estas manifestaciones hematológicas pueden no responder tampoco a los corticosteroides, y pueden requerir inmunoglobulina intravenosa (55). El uso de la aspirina en dosis bajas puede aumentar el recuento de plaquetas al evitar su activación, y por ende la expresión de PL en su membrana (66). También el danazol tiene un efecto similar (55).

El síndrome aPL catastrófico es a menudo tratado con múltiples terapias que incluyen anticoagulación, glucocorticoides, inmunosupresores y plasmaféresis (67).

El tratamiento de la pérdida fetal recurrente en una paciente que nuevamente logra embarazarse inicialmente se realizó con prednisona y aspirina a dosis bajas, logrando mejorar la supervivencia fetal, pero con una morbilidad importante tanto en la madre como en el feto. En varios estudios que comparan la asociación de prednisona con aspirina y la aspirina sola, se ha logrado la reducción de abortos en forma similar, pero con un aumento de la morbilidad en los grupos que tomaron prednisona (68). En la actualidad se adelantan estudios de la asociación aspirina-heparina. En sentido práctico, la aspirina sola se debe utilizar en casos de "bajo riesgo", como puede ser una paciente con títulos bajos de aCL y la historia de un solo aborto. La heparina

de bajo peso molecular y la inmunoglobulina intravenosa pueden ser alternativas razonables para casos con riesgo más alto (68). Se realizan terapias experimentales con azatioprina o plasmaféresis. Es de anotar que estas pacientes requieren un control prenatal estrecho, realizando entre otros exámenes recuentos de plaquetas periódicos principalmente en el tercer trimestre, momento en el cual se presenta con mayor frecuencia esta complicación.

En pacientes con aCL positivas sin historia de abortos previos es racional el uso de aspirina en dosis bajas, aunque no hay datos clínicos que apoyen esta recomendación (68).

Summary

The antiphospholipid antibodies represent a heterogeneous group of antibodies, which appear in the context of an autoimmune pathology, whether primary or secondary, and associated with a very definite clinical syndrome characterized by the triad: thrombosis, thrombocytopenia and recurrent fetal loss. From day to day it is better explained how these antibodies turn to a group proteins (cofactors), associated with the phospholipids. Several alterations are therefore generated, and are implicated in the pathogenesis, as well as in the generation of reactions in vitro, that may let diagnosis of the disease (falsely positive syphilis reaction serology, anticardiolipin and lupus anticoagulant).

The present review pretends to make an actualization of the antiphospholipid/cofactor syndrome, in order to make it well understood, starting from a his-

torical review that finally leads us to the present knowledge in this interesting pathology.

Referencias

1. **Sammaritano LR.** In the 60th National Scientific Meeting of American College of Rheumatology. Orlando, Florida. October, 1996.
2. **Roubey RA.** Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1444-1454.
3. **Galli M.** Non B2-glycoprotein I cofactors for antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1996; 5: 388-392.
4. **Lew RA.** Clinical manifestations of the aPL syndrome. *Lupus* 1996; 5: 393-397.
5. **Wassermann A, Neisser A, Bruck C.** Eine serodiagnostische reaktion bei syphilis. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 32: 745-750.
6. **Pangborn MC.** Isolation and purification of a serologically active phospholipid from beef heart. *J Biol Chem* 1942; 247-256.
7. **Moore JE, Lutz WB.** The natural history of systemic lupus erythematosus: approach to its study through chronic biologic false positive reactors. *J Chronic Dis* 1955; 1: 297-316.
8. **Conley CL, Hartmann RC.** A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621-622.
9. **Lukehart S, Holmes KK.** Syphilis. Harrison's Principles of Internal Medicine. Thirteenth edition. McGraw-Hill 1994: 726-737.
10. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.** The 1982 revised criteria classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1272.
11. **Bowie WEJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen GA.** Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Clin Invest* 1963; 62: 416-430.
12. **Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, Hughes GRV.** Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 1211-1214.
13. **Loizou S, McCrea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC, Harris EN.** Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA): Standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 738-745.
14. **Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE.** The anticardiolipin syndrome (Editorial). *J Rheumatol* 1986; 13: 486-489.
15. **Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J.** Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 482-488.
16. **Galli M, et al.** Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a

Síndrome antifosfolípido

- plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544-1547.
17. **McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA.** Antiphospholipid antibodies are directed to a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: B2-Glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; **87**:4120-4124.
 18. **Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T.** Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 1990; **336**: 177-178.
 19. **Bevers EM, Galli M, Barbui T, et al.** Lupus anticoagulant Ig G's (LA) are not directed to phospholipid only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemostas* 1991; **66**: 629-632.
 20. **Gibson J, Nelson M, Brown R, et al.** Autoantibodies to thrombomodulin: development of an enzyme immunoassay and survey of their frequency in patients with the lupus anticoagulant. *Thromb Haemostas* 1992; **67**: 507-509.
 21. **Berard M, Sugi T, McIntyre JA, et al.** Prevalence and kininogendependence of antiphosphatidylethanolamine antibodies. *Nouv Rev Fr Hematol* 1995; **37** (suppl.II): S69-S72.
 22. **Cabral AR, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J.** Phospholipid specificity and requirement of B2GP-1 for reactivity of antibodies from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Autoimmunity* 1992; **5**: 787-801.
 23. **Alarcón-Segovia D, Cabral AR.** The concept and classification of antiphospholipid/cofactor syndrome. *Lupus* 1996; **5**: 364-367.
 24. **Cabral AR, Amigo MC, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D.** The antiphospholipid/cofactor syndromes: A primary variant with antibodies to B2GP-1 but no antibodies detectable in standard antiphospholipid assay. *Am J Med* 1996; **101**: 472-481.
 25. **Triplet DA.** Antiphospholipid-protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance. *Thromb Res.* 1995; **78**: 1-31.
 26. **Alarcón-Segovia D, Cabral AR.** The antiphospholipid/cofactor syndromes. *J Rheumatol* 1996; **23**: 1319-1322.
 27. **Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB, Farawell V.** Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: Clinical and laboratory correlations. *Am J Med* 1995; **99**: 624-628.
 28. **Alarcón-Segovia D, Pérez-Vásquez ME, Villa ME, et al.** Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1992; **21**: 275-286.
 29. **Silver RM, Draper ML, Scott JR, Lyon JL, Reading J, Branch W.** Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study. *Obstet Gynecol* 1994; **83**: 372.
 30. **Chalem P, Uribe MG, Varela E, Barrera N, Parra L, Chalem M.** Anticuerpos anticardiolipina en adultos jóvenes con accidente cerebrovascular. Resúmenes XIV Congreso Colombiano de Medicina Interna. Santa Fe de Bogotá, D.C. 10-14 de octubre de 1996. *Acta Med Colomb* 1996; **21**(4Supl): 237 S.
 31. **Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GC, et al.** A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risk of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **167**: 26-32.
 32. **Montaruli B, Borchiellini A, Giorda L, Bessone P, et al.** Factor V Arg506 X Gln mutation in patients with antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1996, **5**: 303-306.
 33. **Drenkard C, Villa AR, Alarcón Segovia D, Peréz-Vásquez ME.** Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 1067-1072.
 34. **Vargas-Alarcón G, Granados J, Bekkel C, Alcocer Varela J, Alarcón-Segovia D.** Association of HLA-DR5 (possibly DRB1*1201) with the primary antiphospholipid syndrome in Mexican patients. *Arthritis Rheum* 1995; **9**:1340-1343.
 35. **Lozier J, Takahashi N, Putman FW.** Complete aminoacid sequence of human plasma beta 2 glycoprotein I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; **40**: 3640-3645.
 36. **Banci LFJMM, Van der Linden IK, Bertina RM.** B2- glycoprotein I deficiency and the risk of thrombosis. *Thromb Haemost* 1992; **67**: 649-653.
 37. **Tsutsumi A, Matsuura E, Ichikawa K, et al.** Antibodies to beta 2 glycoprotein I and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; **39**: 1466-1474.
 38. **Rauch J, Jannoff AS.** Phospholipid in hexagonal phase is immunogenic. Evidence for immunorecognition of non-bilayer lipid phases in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; **87**: 112-117.
 39. **Hunt JE, Krilis SA.** The fifth domain of beta 2 glycoprotein I contains a phospholipid binding site (Cys281-Cys288) and a region recognized by anticardiolipin antibodies. *J Immunol* 1994; **152**: 653-661.
 40. **Galli M, Finazzi G, Bevers EM, Barbui T.** Kaolin clotting time and dilute Russell's viper venom time distinguish between prothrombin and b2-glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies. *Blood* 1995: 617-623.
 41. **Berard M, Sugi T, McIntyre JA, et al.** Prevalence and kininogen-dependence of antiphosphatidylethanolamine antibodies. *Nouv Rev Fr Hematol* 1995; **37**(suppl II): S69-S72.
 42. **Gipson J, Nelson M, Brown R, et al.** Autoantibodies to thrombomodulin: development of an enzyme immunoassay and survey of their frequency in patients with lupus anticoagulant. *Thromb Haemostas* 1992: 507-509.
 43. **Shoenfeld Y, Blank M, Fishman P.** Antiphospholipid syndrome: from the laboratory bench to the patient's bedside. *Lupus* 1995; **4**(Suppl. 1): S33-S36.
 44. **Cervera R, Asherson RA, Lie JT.** Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1995; **24**: 262-272.
 45. **Lockshin MD.** Pathogenesis of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996; **5**: 404-408.
 46. **Simantov R, et al.** Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995; **96**: 2211-2219.
 47. **Gharavi AE, Mellors RC, Elkou KB.** IgG anticardiolipin antibodies in murine lupus. *Clin Exp Immunol* 1989; **78**: 233-238.
 48. **Hashimoto Y, Kawamura M, Ichikawa K, et al.** Anticardiolipin antibodies in Nzw xBXSb F1 mice. *J Immunol* 1992; **149**: 1063-1068.
 49. **Branch DJ, Dudley DJ, Mitchell MD, et al.** Immunoglobulin G fractions from patient with antiphospholipid antibodies cause fetal death in Balb/c mice: a model for autoimmune fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **163**:210-216.
 50. **Gharavi AE, Sammaritano LR, Wen J, Elkou KB.** Induction of antiphospholipid autoantibodies by immunization with beta2- glycoprotein I (apolipoprotein H). *J Clin Invest* 1993; **93**: 269-272.
 51. **Blank M, Krause I, lanir N, Vardi P, Gilburd B, Tincani A, Tomer Y, Shoenfeld Y.** Transfer of experimental antiphospholipid syndrome by bone marrow cell transplantation: the importance of the T cell. *Arthritis Rheum* 1995; **38**: 115-122.
 52. **Love Pe, Santoro SA.** Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; **112**: 682-698.
 53. **Bick RL, Baker WF.** The antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Med Clin North Am* 1994; **78**: 667-684.
 54. **Piette JC, Cacoub P, Wechler B.** Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 1994; **23**: 357-366.
 55. **Khamashta MA, Font J.** Síndrome antifosfolípido. En *Lupus Eritematoso Sistémico de J. Font, Khamashta, Vilardell M. Lab. Menarini. Barcelona* 1996: 445-463.
 56. **Chartash EK, Lans DM, Paget SA, et al.** Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989; **86**: 406-412.
 57. **Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK.** Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalitis en patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990; **89**:411-419.
 58. **Morten KE, Gavaghan TP, Krilis SA, et al.** Coronary artery bypass graft failure - an autoimmune phenomenon. *Lancet* 1986; **ii**: 1353-1357.
 59. **Arnason JA, Graziano FM.** Adrenal insufficiency in the antiphospholipid antibody syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 1995; **25**: 109-116.

60. **Toubi E, Khamashta M, Panarra A, Hughes GRV.** Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; **99**: 397-401.
61. **Asherson RA.** The catastrophic antiphospholipid syndrome (Editorial). *J Rheumatol* 1992; **19**: 508-512.
62. **Alarcón-Segovia D, Deleze M, Oria CV, et al.** Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; **68**: 353-365.
63. **Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y.** The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis in the antiphospholipid syndrome. RA, Asherson R, Cervera JC, Piette Y, Shoenfeld (eds), CRC Press: Boca Raton, 1996: 3-12.
64. **Piette JC, Wechsler B, Frances C, Godeau P.** Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflections about the relevance of ARA criteria. *J Rheumatol* 1992; **19**: 1835-1837.
65. **Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, et al.** The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; **332**: 993-997.
66. **Lockshin MD.** Which patients with antiphospholipid should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; **19**: 235-247.
67. **Asherson RA, Piette JC.** The catastrophic antiphospholipid syndrome 1996: acute multi-organ failure associated with antiphospholipid antibodies: a review of 31 patients. *Lupus* 1996; **5**: 414-417.
68. **Cowchock S.** Prevention of death in the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996; **5**: 467-472.