

# Síndrome de los anticuerpos antifosfolípido (I): estudio clínico y de laboratorio

L. Pallarés, I. Usandizaga, A. Payeras (\*)

## Introducción

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF) son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos, de isotipos IgG, IgM o IgA, que se caracterizan por dirigirse contra estructuras fosfolípídicas fundamentalmente de carga negativa. Los fenómenos trombóticos y los abortos espontáneos y muertes fetales son las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas a estos anticuerpos. No obstante, diversos autores han relacionado también los AAF con otros procesos, como afección del sistema nervioso central, trombocitopenia, anemia hemolítica o lesiones valvulares cardíacas<sup>1-5</sup>.

En la actualidad, la lista de manifestaciones clínicas relacionadas con los AAF es bastante amplia, y pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo. En la mayoría de las manifestaciones se ha podido demostrar una patogenia trombótica de base, pero en otras, como la mielopatía transversa, corea, síndrome de Guillain-Barré, o necrosis ósea avascular, esto no ha sido posible, por lo que su relación con los AAF no se ha podido confirmar (Tabla I). Entre los cuadros clínicos en cuya base radica un fenómeno trombótico se han descrito manifestaciones cardíacas, pulmonares, cerebrales, renales, suprarrenales y hepá-

TABLA I  
MANIFESTACIONES POSIBLEMENTE  
RELACIONADAS CON LOS AAF

Neurológicas
Corea
Mielitis transversa
Guillain-Barré
Psicosis
Óseas
Necrosis avascular
Pulmonares
Hipertensión pulmonar no tromboembólica
Hepáticas
Hiperplasia nodular regenerativa
Hematológicas
Trombocitopenia
Anemia Hemolítica
Neutropenia
Síndrome de Evans

ticas, entre otras (Tabla II). La presencia de estas manifestaciones clínicas en los pacientes portadores de este tipo de anticuerpos ha recibido el nombre de «síndrome de los AAF» o «síndrome antifosfolípido» (SAF)<sup>1, 2</sup>.

Esta afección fue descrita inicialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y, ocasionalmente, en otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo y vasculitis<sup>3-7</sup>. Sin embargo, pronto llamó la atención de muchos investigadores la detección de AAF en pacientes con fenómenos trombóticos y/o abortos de repetición pero que no reunían criterios diagnósticos de ninguna enfermedad autoinmune conocida. Este es el caso, por ejemplo, de pacientes jóvenes con trom-

(\*) Grupo de Trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

**TABLA II**  
**MANIFESTACIONES CON PATOGENIA**  
**TROMBÓTICA RELACIONADAS CON LOS AAF**

- Neurológicas  
 AVC, AIT, Demencia multiinfarto  
 Síndrome de Sneddon  
 Encefalopatía isquémica aguda
- Retinianas  
 Trombosis arterial y venosa
- Cardíacas  
 IAM, Endocarditis abacteriana  
 Libman-Sacks, Valvulopatías,  
 Miocardiopatía isquémica  
 Trombos endocavitarios
- Hepáticas  
 Enfermedad venooclusiva, Budd-  
 Chiari, Infartos vasculares
- Pancreáticas  
 Pancreatitis agudas
- Eje espleno-portal  
 Trombosis portal y mesentérica  
 Infarto intestinal...
- Suprarrenales  
 Enfermedad de Addison
- Renales  
 Trombosis arteria renal,  
 Microangiopatía trombótica
- Troncos venosos profundos  
 Trombosis venosas, TEP
- Cutáneas  
 Úlceras, Púrpura necrotizante  
 Gangrena, Livedo reticularis
- Obstétricas  
 Abortos y Muertes fetales

AVC: accidente vascular cerebral  
 AIT: accidente isquémico transitorio  
 IAM: infarto agudo de miocardio  
 TEP: tromboembolismo pulmonar

bosis venosas en las extremidades, infartos de miocardio o accidentes vasculares cerebrales, sin factores de riesgo, y de mujeres con abortos y muertes fetales de etiología no aclarada, en los cuales se objetiva la presencia de AAF como única alteración autoinmune destacable. Estos pacientes son considerados actualmente como afectados de un «síndrome antifosfolípido primario» (SAP)<sup>8-10</sup>.

Actualmente es conocido que los AAF pueden aparecer en el curso de diversas enfermedades autoinmunes, infecciones y neoplasias (Tabla III). No obstante, el LES y el SAP son las dos situaciones en que mejor se han estudiado estos anticuerpos, y en las que se han relacionado de forma más significativa con las manifes-

**TABLA III**  
**ENFERMEDADES EN LAS QUE SE HAN**  
**DETECTADO AAF**

- Inmunológicas  
 Lupus eritematoso sistémico  
 Lupus inducido por fármacos  
 Enf. mixta tejido conectivo  
 Esclerodermia  
 Dermatomiositis  
 Artritis reumatoide  
 Enfermedad de Behçet  
 Síndrome de Sjögren  
 Anemia hemolítica autoinmune  
 Tiroiditis de Hashimoto  
 Púrpura trombopénica idiop.  
 Miastenia gravis  
 Vasculitis  
 Diabetes mellitus
- Infecciosas  
 Lepra  
 Tuberculosis  
 Sífilis  
 Rickettiosis  
 Enfermedad de Lyme  
 Mononucleosis infecciosa  
 Hepatitis  
 Infección por VIH y SIDA
- Neoplásicas  
 Mieloma múltiple  
 Linfomas  
 Tricoleucemia  
 Carcinomas (esófago, pulmón,  
 colon, cervix, próstata)  
 Timoma
- Otras enfermedades  
 Aterosclerosis  
 Mielofibrosis  
 Policitemia Vera  
 Linfedema congénito  
 Condromalacia  
 Enfermedad de Degos  
 Enfermedad de Von Willebrand

taciones clínicas.

A pesar de que la asociación entre los AAF y los fenómenos trombóticos está ampliamente establecida, el mecanismo patogénico es todavía desconocido. Dado que los fosfolípidos son constituyentes esenciales de las membranas celulares y participan activamente en el sistema hemostático, la mayoría de las teorías patogénicas se basan principalmente en el estudio de la acción de dichos anticuerpos sobre las células endoteliales y las plaquetas<sup>11, 12</sup>. En la Tabla IV se numeran las teorías patogénicas propuestas en la actualidad.

**TABLA IV**  
**MECANISMOS PATOGENÉTICOS**  
**PROPUESTOS PARA EL SAF**

1. Alteración de la síntesis y secreción de prostaciclina por el endotelio vascular.
2. Disminución de la fibrinólisis.
3. Alteración de los inhibidores de la coagulación (proteína C, trombomodulina y antitrombina III).
4. Acción de los AAF sobre las plaquetas.
5. Interacción con un cofactor sérico.

## Asociaciones clínicas

El SAF puede ser la forma de presentación de una enfermedad autoinmune sistémica, generalmente el LES. Si bien no existen parámetros que identifiquen a aquellos pacientes con SAF que evolucionarán hacia un proceso autoinmune, respecto a aquellos que permanecerán con un SAP, determinados síntomas clínicos y datos de laboratorio pueden ser de gran ayuda.

Así, si bien se ha descrito en el SAP la presencia de artralgias, mialgias y lesiones cutáneas, estos pacientes no desarrollan síntomas como artritis, aftas, eritema malar, alopecia, serositis o fenómeno de Raynaud, más relacionados con el LES. También pueden observarse en el SAP anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a títulos bajos, inmunocomplejos circulantes, positividad para el factor reumatoide y crioglobulinas. Sin embargo, la presencia de ANA a títulos altos, anticuerpos anti-DNA nativo o anticuerpos anti-ENA, de forma aislada o asociados a algunos de los síntomas descritos, delimitan a un subgrupo de pacientes, que si bien no cumplen los suficientes criterios de la American Rheumatism Association (ARA), evolucionarán con el tiempo hacia una enfermedad autoinmune, como el LES<sup>20</sup>. En este sentido, se considera prudente un seguimiento de 5 años para poder descartar la evolución hacia una enfermedad autoinmune asociada.

Actualmente sabemos que no todos los pacientes con AAF desarrollarán fenómenos trombóticos. Sólo una tercera parte

de los pacientes con AAF presentarán manifestaciones clínicas. No sabemos hasta el momento por qué esto sucede así, ni tampoco por qué en unos casos las trombosis afectan al territorio arterial, y en otros al venoso. Esto hace suponer que cuando hablamos de AAF nos referimos a un amplio grupo de anticuerpos, con diferentes cualidades, que vendrán determinadas por las características estructurales del anticuerpo. La concurrencia de determinadas características serían las determinantes y responsables de la capacidad trombogénica y el consiguiente desarrollo de manifestaciones clínicas.

En ese sentido, se han observado diferencias respecto a los isotipos, subclases, niveles séricos, avidéz por el antígeno, y en el idiotipo de los diferentes AAF<sup>3, 12-19</sup>. Así, algunos autores han observado una estrecha asociación entre el desarrollo de fenómenos trombóticos y la presencia de niveles altos y persistentes de AAF del isotipo IgG<sup>3, 5</sup>. También la trombopenia se ha relacionado con este isotipo, mientras que la anemia hemolítica y la neutropenia se han asociado con el isotipo IgM. En algunas entidades como el síndrome de Sjögren y el síndrome de Guillain-Barré, se ha observado un predominio del isotipo IgA, pero sin un claro significado clínico.

Otros autores han hallado una mayor prevalencia de las subclases IgG<sub>2</sub> y de IgG<sub>4</sub> en aquellos casos de AAF asociados a LES, mientras que las subclases IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub> prevalecen en los casos de AAF asociados a Lúes o de autoinmunidad inducida por fármacos<sup>13, 14</sup>.

Recientes estudios han demostrado la necesidad de un cofactor sérico, identificado como la B<sub>2</sub>-glucoproteína I, también denominada apolipoproteína H, para la correcta unión de los AAF con su antígeno (Ag)<sup>15-19</sup>. Esta necesidad del cofactor para la unión AAF-Ag se ha observado en los casos de AAF asociados a procesos autoinmunes, y no se ha constatado, por ejemplo, en aquellos casos relacionados con patologías infecciosas, o en personas sanas<sup>15, 16</sup>.

Hasta el momento presente no existen da-

tos concluyentes, y todo paciente con AAF tiene riesgo de presentar manifestaciones clínicas. Sin embargo, en base a los estudios comentados se puede definir un grupo de mayor riesgo para el desarrollo de trombosis. Este grupo incluye a los pacientes con niveles altos y persistentes de AAF del isotipo IgG.

Es posible que en el futuro puedan definirse mejor los diferentes subgrupos de pacientes, y obtener parámetros predictivos clínicos y/o de laboratorio, que den respuesta a estas preguntas.

## Criterios clínicos

Tal como sucede en otras muchas enfermedades autoinmunes, el diagnóstico del SAF debe basarse en el cumplimiento de una serie de criterios clínicos y biológicos. Por el momento, si bien se ha establecido de forma evidente la asociación entre determinadas manifestaciones clínicas y la presencia de estos anticuerpos, es difícil conocer la dimensión exacta de este hecho. Las distintas entidades nosológicas, y los diferentes cuadros clínicos que se han relacionado con estos anticuerpos, han dificultado la tarea de definir y encuadrar este síndrome dentro de la patología médica.

En un esfuerzo para unificar el diagnóstico de estos enfermos, se han propuesto varias clasificaciones. Harris<sup>21</sup> define unos criterios que incluyen las manifestaciones clínicas que desde un principio han sido observadas con una mayor frecuencia y constancia en relación con los AAF. Por otro lado, Alarcón-Segovia<sup>22</sup> diferencia unos criterios mayores y otros menores, en los que incluye síntomas que no han sido confirmados por otros autores. Asimismo, exige la presencia de los anticuerpos anticardiolipina (AAC), pero no la del anticoagulante lúpico (AL). Ello traduce la amplia variedad y heterogeneidad de los pacientes con SAF. Actualmente se aceptan los criterios definidos por Harris (Tabla V). Se requieren como mínimo un criterio clínico y otro analítico, con la condición de que los

TABLA V  
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SAF

- **Manifestaciones clínicas**
  - Trombosis arterial sin causa evidente
  - Trombosis venosa sin causa evidente
  - Abortos y/o muertes fetales de repetición
  - Trombocitopenia de etiología desconocida
- **Parámetros de laboratorio**
  - AAC-IgG (títulos moderados/altos)
  - AAC-IgM (Títulos moderados/altos)
  - Actividad AL

Un criterio clínico más otro de laboratorio. La presencia de AAF debe demostrarse en más de una ocasión, con un intervalo superior a 2 meses.

AAF sean positivos en dos determinaciones, separadas por un intervalo superior a 2 meses. La determinación aislada y transitoria de AAF, como sucede por ejemplo en relación con un proceso infeccioso intercurrente, tiene un escaso significado clínico.

## Determinación de los AAF

El anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina son los AAF mejor estudiados y sobre los que se dispone de técnicas de detección estandarizadas. Actualmente, la determinación de los AAC mediante técnica de ELISA está al alcance de la mayoría de los laboratorios hospitalarios y constituye, junto a las pruebas coagulométricas para la detección del AL, las técnicas de elección en el estudio de los AAF<sup>23, 24</sup>. El tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (TVVRD) y el tiempo de inhibición de la tromboplastina tisular diluida (TITTD), son las dos pruebas coagulométricas que han mostrado una mayor sensibilidad en la detección del AL. Ante la sospecha clínica de SAF y/o en cada control clínico, deben determinarse los *anticuerpos anticardiolipina* y el *anticoagulante lúpico*. Es necesario destacar que no siempre se asocian ambos AAF, y que en muchos pacientes se objetivan únicamente AAC o AL. Ello es debido a la heterogeneidad de estos anticuerpos, los cuales van dirigidos contra epítopes

fosfolipídicos diferentes. Es por ello que deben solicitarse siempre ambas determinaciones.

Es posible que exista la sospecha clínica de SAF, pero que la determinación de los AAF sea negativa en el momento agudo del cuadro clínico. Esto puede ser debido a un consumo de los AAF por el fenómeno trombótico, por lo que ante una sospecha franca de SAF y AAF negativos, deben realizarse nuevas determinaciones en controles posteriores.

Se han desarrollado nuevas técnicas de ELISA que detectan anticuerpos dirigidos contra otras estructuras fosfolipídicas de carga neutra y negativa distintas a la cardiolipina. Entre los mejor estudiados están los anticuerpos antifosfatidilserina, antifosfatidilinositol, antiácidofosfatídico, antifosfatidiletanolamina, antitromboplastina y antiesfingomielina. La prevalencia de estos AAF, no obstante, es variable y su presencia está estrechamente ligada a la de los AAC. Estos AAF también se han asociado con las mismas manifestaciones clínicas que los AAC y el AL, y si bien se han descrito complicaciones trombóticas en pacientes con estos AAF en ausencia de AAC, éste es un hecho inusual, y no está justificado su estudio como prueba de rutina para la detección de AAF.

## Indicaciones para la determinación de los AAF

A la luz de los conocimientos actuales y dada la diversidad de procesos con los que se han relacionado los AAF, las principales indicaciones para su determinación pueden resumirse en los siguientes apartados (Tabla VI):

**1. Pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo:** El LES es la enfermedad en la que se ha observado una mayor prevalencia de AAF (20-40 %) <sup>3, 4</sup>. Su detección a títulos altos en pacientes con esta enfermedad o con otra afección autoinmune del tejido conectivo constituiría un factor de riesgo para

TABLA VI  
INDICACIONES PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS AAF

### Manifestaciones clínicas

1. Pacientes con LES y otras conectivopatías.
2. Trombosis arteriales o venosas sin causa evidente.
3. Abortos y muertes fetales de repetición.
4. Lesiones valvulares cardíacas de causa no filiada.

### Alteraciones de laboratorio

5. Trombocitopenia periférica de causa no aclarada.
6. Tiempo de cefalina alargado.
7. Serología lúes falsa positiva.

desarrollar las manifestaciones clínicas descritas, lo cual inducirá a extremar su control. Asimismo, su monitorización en los pacientes que ya han presentado estas manifestaciones puede ser de utilidad para el seguimiento y la valoración de la respuesta al tratamiento.

Por otra parte, su detección precoz en individuos con manifestaciones clínicas sugestivas de LES, pero que no reúnen los criterios diagnósticos propuestos por la American Rheumatism Association (ARA), puede constituir un marcador de sospecha franca de esta entidad. Algunos autores consideran que podría constituir una alternativa válida a la clásica serología lútica falsamente positiva en los criterios de la ARA <sup>25</sup>.

**2. Pacientes con fenómenos trombóticos arteriales y/o venosos:** Diversos estudios preliminares han detectado AAF en el 10-20 % de los pacientes con trombosis arteriales y/o venosas y sin ninguna otra enfermedad de base conocida <sup>2, 5, 8-10</sup>. Ello ha motivado la descripción del SAP, con la finalidad de incluir en él aquellos pacientes con estas manifestaciones clínicas, y que no cumplen criterios de ninguna otra entidad.

**3. Pacientes con abortos y muertes fetales de repetición:** La prevalencia de AAF en las pacientes que han presentado abortos y muertes fetales de repetición ha sido estimada alrededor del 10-20 % en una población no seleccionada <sup>26</sup>, si bien algunos autores han observado que alcanza el

80 % entre las pacientes con LES.

La posibilidad de conseguir embarazos a término con la administración de pautas efectivas de tratamiento ha remarcado el interés por la detección de este grupo de pacientes.

**4. Pacientes con trombocitopenia periférica de etiología no aclarada:** Ha sido descrita la presencia de AAF en pacientes con trombocitopenia autoinmune asociada al LES y a otras enfermedades del tejido conectivo<sup>2, 3, 5-7</sup> y también en algunos pacientes diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática y púrpura trombótica trombocitopénica. Es posible que estos pacientes presenten en realidad una variedad del síndrome antifosfolípido y, algunos de ellos, desarrollen con el tiempo un LES definido.

**5. Serología luética falsa positiva y/o alargamiento del TTP:** Las pruebas reagínicas para la lúes (VDRL, RPR), y el tiempo de cefalina (TTP) no son útiles en la detección rutinaria de los AAF, dada su baja sensibilidad y especificidad<sup>23, 24</sup>. No obstante, la presencia de AAF puede asociarse a una serología luética falsamente positiva, o un alargamiento en el tiempo de cefalina no justificada. Por ello, estos hallazgos son una indicación para su estudio.

**6. Otras indicaciones:** Aunque se han descrito de forma aislada otros muchos fenómenos asociados a la presencia de AAF, falta estudios prospectivos y que posean una casuística suficiente para concretar el alcance de estas asociaciones. Sin embargo, recientemente se ha confirmado la existencia de una elevada prevalencia de lesiones valvulares cardíacas en los pacientes con síndrome antifosfolípido primario y asociado al LES<sup>27, 28</sup>. Ello obliga a descartar también la existencia de este síndrome en los pacientes con lesiones valvulares de etiología no aclarada.

## Discusión

Tras la observación de los AAF en diversas entidades clínicas, sobre todo en procesos autoinmunes, y en concreto en el

LES, y una vez definido el síndrome antifosfolípido, el primer interrogante que se plantea es su significado clínico. En los pacientes con LES, no hay duda de que estos anticuerpos delimitan un subgrupo clínico que viene definido por el riesgo de fenómenos trombóticos, abortos y plaquetopenia, entre otros.

Sin embargo, el significado clínico de los AAF en aquellos pacientes sin ninguna enfermedad de base conocida (SAP) ha tardado más en definirse. La presencia en algunos de estos pacientes de manifestaciones clínicas como artritis o fenómeno de Raynaud, y la positividad de algunas pruebas inmunológicas como los ANA, llevó en un principio a pensar que estos pacientes eran portadores de un LES, y que el SAP era su forma de presentación. La evolución posterior de algunos de estos pacientes hacia un LES completo, no hizo sino confirmar estas sospechas, y abonar la creencia de que con el tiempo todos los pacientes con SAP terminarían por desarrollar un LES.

No obstante, si bien esto es así en un determinado número de casos, un porcentaje variable de estos pacientes no desarrollará ninguna enfermedad del tejido conectivo. Con los límites que nos imponen los pocos años transcurridos desde la definición de este síndrome hasta el momento presente, el seguimiento de las diferentes series de SAP así lo confirma. En conclusión, es posible ya considerar al síndrome antifosfolípido como una entidad con unas características clínicas y biológicas propias. Sin embargo no hemos de olvidar que esta entidad presenta todavía muchas incógnitas, y que los diferentes grupos de trabajo que actualmente dedican sus esfuerzos al estudio de esta afección, y los nuevos conocimientos que éstos continuamente nos aportan, pueden cambiar los criterios y las conductas que en la actualidad se consideran válidas.

## Bibliografía

1. Hughes GRV, Harris EN, Ghavari AE. The anticardiolipin syndrome. *J. Rheumatol.* 1986; 13: 486-489.

2. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS) (abstract). *Br. J. Rheumatol.* 1987; 26: 19.
3. Cervera R, Font J, López-Soto A, Casals FJ, Pellarés L, Bové A, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 100 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 1990; 49: 109-113.
4. Ordi J, Vilardell M, Barquinero J, Selva A, Alijotas J, Bosch J. Fenómenos trombóticos y anticoagulante lúpico en una serie de 112 enfermos con lupus eritematoso sistémico. *Rev. Clin. Esp.* 1987; 180: 66-70.
5. Alarcón-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1778-1781.
6. Font J, Cervera R, López-Soto A, Pellarés L, Bosch X, Ampurdanés S, Casals FJ, Ingelmo M. Anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune diseases: isotype distribution and clinical associations. *Clin. Rheumatol.* 1989; 8: 475-483.
7. 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.
8. Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1989; 16: 482-488.
9. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. The 'primary' antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-374.
10. Font J, López-Soto A, Cervera R, Balasch J, Pellarés L, Navarro M, Bosch X, Ingelmo M. The 'primary' antiphospholipid syndrome: Antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmun* 1991; 9: 69-75.
11. Khamashta MA, Asherson RA, Hughes GRV. Possible mechanisms of action of the antiphospholipid binding antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1989; 7 (suppl 3): 85-89.
12. Sammaritano LR, Gharavi AE, Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome: immunologic and clinical aspects. *Semin. Arthritis Rheum.* 1990; 20: 81-96.
13. Tsutsumi A, Koike T, Ichikawa K et al. IgG subclass distribution of anticardiolipin antibody in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1988; 15: 1764-1767.
14. Levy RA, Gharavi AE, Sammaritano LR et al. Characteristics of IgG antiphospholipid antibodies in patients with SLE and syphilis. *J. Rheumatol.* 1990; 17: 1036-1041.
15. Galli M, Comfurius P, Maassen C et al. Anticuerpos anticardiolipina (ACA) dirigidos no contra la cardiolipina sino contra un cofactor proteico plasmático. *Lancet* 1990; 335: 1544-1547.
16. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against 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.
17. Alarcón-Segovia D, Cabral AR. Functional and immunochemical heterogeneity of antiphospholipid antibodies: a classification. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1166-1169.
18. Jones JV, James H, Tan MH, Mansour M. Antiphospholipid antibodies require B2-glycoprotein I (apolipoprotein H) as cofactor. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1397-1402.
19. Rauch J, Janoff AS. The nature of antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1782-1785.
20. Asherson RA, Cervera R. Anticardiolipin antibodies, chronic biologic false positive tests for syphilis and other antiphospholipid antibodies. En: Wallace DJ, Dubois EL (ed). *Lupus erythematosus*. Lea-Febiger, Philadelphia, 1991.
21. Harris EN. Anti-phospholipid antibodies. An overview. III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Palma de Mallorca. 28-30 de abril, 1987.
22. Alarcón-Segovia D. Síndrome antifosfolípido primario. III Congrès Català de Medicina Interna. *Ann. Med. (Barc)* 1988; 74.
23. Font J, Casals FJ, Cervera R et al. Sensibilidad de las diferentes pruebas de laboratorio en la detección del anticoagulante lúpico. *Biol. Clin. Hematol.* 1988; 10: 79-86.
24. Triplett DA. Laboratory diagnosis of lupus anticoagulants. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 1990; 16: 182-192.
25. 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.
26. Balasch J, Font J, López-Soto A et al. Antiphospholipid antibodies in unselected patients with repeated abortion. *Human Reprod.* 1990; 5: 43-46.
27. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the 'primary' antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1991; 1: 43-47.
28. Font J, Cervera R, Paré C, López-Soto A, Pellarés L, Azqueta M, Khamashta MA. Non-infective verrucous endocarditis in a patient with 'primary' antiphospholipid syndrome. *Br. J. Rheumatol.* 1991; 30: 305-307.