

Frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos en enfermedades autoinmunes y sífilis

Correlación con características clínicas y de laboratorio

Jaime Escobar, Yibby Forero, Jean Vernot, Félix Restrepo, Cilia Rojas, Carlos Cañas, Antonio Iglesias, Nancy Barrera, Fernando Chalem

Objetivos: establecer la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL) y de anticoagulante lúpico (LAC) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (APS), artritis reumatoidea (AR) y sífilis temprana latente. Correlacionar los niveles de aCL con la presentación clínica y los hallazgos de laboratorio.

Material y método: se seleccionaron 100 controles normales y 140 pacientes agrupados así: grupo 1, síndrome antifosfolípido primario (PAPS): 15; grupo 2, LES: 60; grupo 3, AR: 35 y grupo 4, sífilis temprana latente: 30. Se determinó la presencia de aCL y LAC.

Resultados: prevalencia de antifosfolípidos: aCL, 100% en el grupo 1; 57% en el 2; 51% en el 3 y 73% en el 4. LAC, 42% en el 1; 24% en el 2; 9% en el 3 y 3% en el 4.

Las características clínicas más frecuentemente encontradas en la población son trombosis arterial y venosa, y pérdida fetal. En los grupos 1 y 2 se encontró asociación entre aCL (IgG y/o IgM y/o IgA) y LAC, a diferencia de lo observado en los grupos 3 y 4, los cuales no presentaron manifestaciones del APS asociadas con aCL o LAC.

Conclusión: encontramos prevalencias más altas de aCL y LAC en pacientes con LES, comparadas con otros estudios. La asociación de varias clases de aCL fue común en los pacientes con LES y PAPS. En nuestra población la trombosis arterial y/o venosa fueron las características clínicas del APS más frecuentemente encontradas y las que presentaron una fuerte asociación con aPL. No encontramos una relación entre aCL y pérdida fetal o trombocitopenia. ni diferencias estadísticas en las características clínicas y de laboratorio entre APS primario y secundario.

Introducción

Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) están dirigidos, aparentemente, contra diferentes fosfolípidos amónicos (1). Inicialmente, se consideraba que estos anticuerpos reaccionaban exclusivamente con fosfolípidos; sin embargo, con el uso de antígenos más puros en las pruebas de laboratorio, se ha determinado que el blanco de estos autoanticuerpos puede ser un complejo fosfolípido-proteína o simplemente una proteína (anticuerpo anticofactor) (2). El cofactor de mayor relevancia en el momento es la b2-glicoproteína I (b2GP-I), (3-5).

Dr. Jaime Escobar, Yibby Forero: M.Sc., Instituto Nacional de Salud; Dr. Jean Paul Vernot: Profesor Asistente, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Investigador. Instituto de Inmunología, Hospital San Juan de Dios; Dr. José Félix Restrepo: Profesor Asistente; Lic. Cilia Rojas: Profesora Asistente; Dr. Carlos Cañas: Residente de Reumatología; Dr. Antonio Iglesias: Profesor Asociado y Coordinador Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia; Lic. Nancy Barrera: Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología; Dr. Fernando Chalem: Profesor Emérito y Honorario. Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Director Científico, Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología. Santa Fe de Bogotá.

La presencia de estos autoanticuerpos se asocia con la triada trombosis arterial o venosa, pérdida fetal recurrente y trombocitopenia, situación clínica llamada síndrome antifosfolípido (APS), que se asocia cada vez más a otras diferentes expresiones clínicas en varios sistemas u órganos (6). El diagnóstico de laboratorio se basa en la detección de anticuerpos anticardiolipina (aCL) por Elisa y/o anticoagulante lúpico (LAC) por pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos.

Los aPL se detectan con frecuencia en diversas enfermedades autoinmunes, en infecciones, en pacientes en tratamiento con algunos medicamentos y en neoplasias, muchas veces asociados a manifestaciones relacionadas con el APS, condición denominada APS secundario. Cuando se presenta el APS en ausencia de una de estas etiologías primarias, se denomina APS primario (PAPS) (7).

La prevalencia de aCL y LAC en pacientes con LES es variable y depende del grupo de pacientes estudiados, de la sensibilidad de las pruebas y de los valores de corte utilizados. Sin embargo, en diferentes congresos internacionales se han dado recomendaciones en cuanto a la estandarización de las pruebas y los niveles de anticuerpos que se deben considerar patológicos. Recientemente, diferentes trabajos tratan de correlacionar los distintos tipos de aPL con los aspectos clínicos, situación que amplía el concepto inmunopatológico (6).

El objetivo del presente trabajo fue establecer la prevalencia de aCL de las clases IgA, IgG e IgM, y LAC en pacientes con

PAPS, LES, AR y una enfermedad infecciosa como la sífilis temprana latente; además, correlacionar la presencia de estos aPL con las formas de presentación clínica y los hallazgos de laboratorio.

Material y método

Pacientes y controles

Ciento cuarenta pacientes se seleccionaron y agruparon así: grupo 1, 15 mujeres entre 13 y 63 años (edad promedio 35) con PAPS; grupo 2, 55 mujeres y 5 hombres entre 14 y 57 años (edad promedio 34) con LES; grupo 3, 32 mujeres y 3 hombres entre 21 y 67 años (edad promedio 43) con AR y el grupo 4, 24 mujeres y 6 hombres entre 16 y 48 años (edad promedio 28) con sífilis temprana latente. Cien voluntarios sanos, 85 mujeres y 15 hombres entre 15 y 50 años (edad promedio 29), sin signos o síntomas relacionados con el APS y con VDRL no reactivo, se consideraron controles normales. Para el diagnóstico de PAPS se utilizaron los criterios propuestos por Alarcón-Segovia y cols (8). Ocho pacientes cursaron con tres o más pérdidas fetales en el primer trimestre y trece con fenómenos trombóticos arteriales o venosos. Los pacientes con LES y AR cumplieron los criterios de clasificación de estas enfermedades del Colegio Americano de Reumatología (8-10). Todos los pacientes con sífilis temprana latente presentaron reactividad para VDRL y FTA-ABS positivo.

Muestras de sangre

Las muestras de sangre se tomaron a pacientes y controles normales por venopunción teniendo en cuenta las recomendaciones

éticas y de control de calidad. Para obtener suero, las muestras se centrifugaron a 1.500 g durante 15 minutos a 22°C y para plasma se centrifugaron a 1,500 g durante 15 minutos a 4°C y posteriormente se filtraron utilizando filtros de acetato de celulosa con poro de 0,22 mm (filtros GS de Millipore) para obtener plasma pobre en plaquetas. Los sueros se congelaron a 20°C hasta su uso y los plasmas se analizaron inmediatamente o después de congelados a -20°C hasta por 24 horas.

Pruebas serológicas

Se determinaron utilizando estuches comerciales: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA, factor reumatoideo, Coombs indirecto, VDRL, FTA-ABS, proteína C reactiva y componentes C3 y C4 del complemento.

Detección de aCL

Los aCL se determinaron por Elisa de acuerdo con procedimientos ya establecidos (11). En cada placa, como estándar interno, se utilizó un *pool* de sueros normales y un control positivo. Para normalizar las variaciones interprueba día a día, se estableció una relación entre las densidades ópticas de las muestras (controles y pacientes) y el *pool* de sueros normales; el resultado se expresó como unidades arbitrarias (UA), según lo descrito (12). Adicionalmente, en cada placa se incluyeron tres sueros estándar con niveles conocidos de aCL (gentilmente, donados por el Dr. en Harris. Louisville. Kentucky) (13).

El análisis del grupo control mostró que los valores de aCL presentaron una distribución

asimétrica, por lo cual el rango normal para aCL IgG, IgM e IgA se estableció usando el valor promedio \pm 4 desviaciones absolutas y el valor de punto de corte se definió utilizando el percentil 95% (14). Se consideraron positivos en UA los valores superiores a 3,5 para IgM, 1,3 para IgG y 1,6 para IgA.

DetECCIÓN DE LAC

El LAC se detectó en plasma pobre en plaquetas empleando las siguientes pruebas de tamizaje y confirmatorias: tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) (15), tiempo del veneno de la víbora de Russell diluido (TVVRd) (16), tiempo de coagulación con caolín (TCC) (17,18), prueba de neutralización con plaquetas (PNP) y el tiempo de inhibición de tromboplastina (TIT) (15). Todas las pruebas se realizaron por duplicado y el resultado se expresó como un promedio. Los valores de referencia para cada prueba se establecieron con el grupo de controles normales. En el momento de ser incluidos en el estudio los pacientes no habían recibido heparina y no presentaban signos o síntomas relacionados con la presencia de inhibidores específicos de factor.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para establecer la significancia de la asociación entre los aCL IgM, IgG e IgA o LAC y las características clínicas y de laboratorio de cada grupo de pacientes, se utilizaron las pruebas de Fisher y Chi-cuadrado.

Resultados

Prevalencia de aCL y LAC

La prevalencia total de aCL fue 100% en el grupo 1, 57% en el

2, 51% en el 3 y 73% en el 4. Las prevalencias por cada clase de aCL se resumen en la Tabla 1. La frecuencia de presentación de las diferentes clases de aCL y sus combinaciones en los pacientes con APS primario y secundario se observan en la Tabla 2. La presencia simultánea de altos niveles de aCL y LAC se presentó en los grupos 1, 2 y 4 con 53%, 56% y 3%, respectivamente. En los pacientes con APS, tanto primario como secundario, la presencia de LAC se asoció con el aumento de los niveles de aCL IgG.

No se encontraron diferencias significativas en las prevalencias de aCL IgG, IgM e IgA entre los grupos 1, 2 y 4. En los grupos 3 y 4 se encontró una alta prevalencia de aCL y baja de LAC y a diferencia de los pacientes con

LES, ninguna relación entre aCL y LAC.

Correlación de aPL con características clínicas y de laboratorio

De los pacientes con PAPS (grupo 1), 11 cursaron por lo menos con un episodio de trombosis venosa, seis con trombosis arterial, ocho con pérdida fetal recurrente, tres con trombocitopenia, dos con *livedo reticularis* y uno con anemia hemolítica. La correlación de los aPL con cada una de estas características clínicas se resume en la Tabla 3. En este grupo, todos los pacientes con trombosis venosa presentaron una o más clases de aCL y 64% resultaron LAC positivos. De los pacientes con trombosis arterial 84% presentaron aCL IgG o IgM: sólo un paciente presentó

Grupo	aCL (%)*	aCL IgM (%)	aCL IgG (%)	aCL IgA (%)	LAC (%)
1 (n = 15)	100	50	55	35	42
2 (n = 60)	57	30	38	42	24
3 (n = 35)	51	9	23	34	9
4 (n = 30)	73	27	60	43	3

* De alguna de las clases

Tabla 1. Prevalencia de aCL de las clases IgM, IgG e IgA y de LAC en los cuatro grupos de pacientes estudiados (grupo 1: PAPS; grupo 2: LES; grupo 3: AR y grupo 4: sífilis temprana latente).

Clase de aCL	PAPS (n = 15)	APS/LES (n = 16)
IgM	3	0
IgG	4	6
IgA	1	1
Total aCL no combinados	8	7
IgM + IgG	3	2
IgM + IgA	0	2
IgG + IgA	1	3
IgM + IgG + IgA	3	2
Total aCL combinados	7	9

Tabla 2. Prevalencia de las clases de aCL y sus combinaciones en los pacientes con PAPS y APS secundario a LES.

Prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos y su correlación clínica

la combinación de aCL IgA e IgM. De los pacientes con pérdida fetal 63% presentaron una combinación de aCL y únicamente 38% tuvieron LAC.

De los 60 pacientes con LES (grupo 2), 16 (27%) cumplieron con los criterios para el diagnóstico de APS secundario; nueve de ellos presentaron trombosis

venosa, siete trombosis arterial, ocho pérdida fetal recurrente, seis *livedo reticularis*, seis trombocitopenia, tres úlceras en los miembros inferiores, dos anemia hemolítica y uno mielitis transversa. La correlación de los aPL con las características clínicas en este grupo se resumen en la Tabla 4. Es importante señ

lar que 39 pacientes con LES (65%) recibían glucocorticoides y 14 prednisolona en dosis superiores a 15 mg/día. Sin embargo, no se observaron diferencias en la prevalencia de aCL entre los grupos tratados y no tratados, ni entre los que recibían dosis superiores o inferiores a 15 mg/día.

En los pacientes de los grupos 3 y 4 no se observaron manifestaciones tromboticas asociadas con aCL y/o LAC. Seis pacientes con AR tenían antecedentes de abortos, pero no asociados a aCL o LAC; la presencia de factor reumatoideo, ANA, falso VDRL reactivo o bajos niveles de C3 y C4, no se asociaron con aCL o LAC.

Discusión

La prevalencia de los aPL en la población general es motivo de investigación actual en todo el mundo. Se estima que dicha prevalencia es de 2 al 4% (1), siendo más común en pacientes de edad avanzada, con títulos bajos en la mayoría de los casos. Estos títulos pueden fluctuar en el tiempo y pueden elevarse por infecciones o por el uso de medicamentos. El anticuerpo que más se detecta en estas circunstancias es el aCL de la clase IgM (1).

En los pacientes con LES, independiente de la presencia de APS, se ha informado una prevalencia de 30% de aumento de aCL y alrededor de 20% de LAC (19). En el presente estudio, encontramos una frecuencia de 57% de aumento de aCL de alguna clase y 24% de positivos para LAC, lo que demuestra una mayor prevalencia de aCL aumentados con respecto a lo informado en la literatura. Los APS, según los diversos informes, están presentes en alre

Clase de aCL	Trombosis venosa (n = 11)	Trombosis arterial (n = 6)	Pérdida fetal recurrente (n = 8)	Livedo reticularis (n = 2)	Trombocitopenia (n = 3)
IgM	2 (18,2%)	3 (50,0%)	3 (37,5%)	0	1 (33,3 %)
IgG	2 (18,2%)	2 (33,3%)	2 (25,0%)	1 (50,0%)	1 (33,3%)
IgA	0	0	1 (12,5%)	0	0
Total aCL*	4 (36,4%)	5 (83,3%)	6 (75,0%)	1 (50,0%)	2 (66,6%)
IgM + IgG	3 (27,3%)	1 (16,7%)	0	0	0
IgM + IgA	0	0	0	0	0
IgG + IgA	1 (9,1%)	0	0	0	0
IgM + IgG + IgA	3 (27,3%)	0	2 (25,0%)	1 (50,0%)	1 (33,3 %)
Total aCL**	7 (63,6%)	1 (16,7%)	2 (25,0%)	1 (50,0%)	1 (33,3%)
LAC	8 (72,7%)	3 (50,0%)	3 (37,5%)	1 (50,0%)	1 (33,3%)

* No combinados (nc), ** Combinados (c).
 Trombosis venosa: aCL (c) y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (c) p > 0,05
 Trombosis arterial: aCL (c) y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (c) p < 0,05
 Pérdida fetal recurrente: aCL (c) y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (c) p > 0,05

Tabla 3. Características clínicas y paraclínicas más relevantes de 15 pacientes con PAPS, y prevalencia de aCL de las clases IgM, IgG e IgA o sus combinaciones.

Clase de aCL	Trombosis venosa (n = 9)	Trombosis arterial (n = 7)	Pérdida fetal recurrente (n = 8)	Livedo reticularis (n = 6)	Trombocitopenia (n = 6)
IgM	0	0	0	0	0
IgG3	(33,3%)	2 (28,6%)	1 (12,5%)	1 (16,7%)	3 (50,0%)
IgA	0	1 (14,3%)	1 (12,5%)	0	1 (16,7%)
Total aCL*	3 (33,3 %)	3 (42,8 %)	2 (25,0 %)	1 (16,7 %)	4 (66,6%)
IgM + IgG	2 (22,2%)	1 (14,3%)	1 (12,5%)	1 (16,7%)	0
IgM + IgA	0	1 (14,3%)	1 (12,5%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
IgG + IgA	3 (33,3%)	1 (14,3%)	3 (37,5%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)
IgM + IgG + IgA	1 (11,1%)	1 (14,3%)	1 (12,5%)	1 (16,7%)	0
Total aCL**	6 (66,6%)	4 (57,1%)	6 (75,0%)	5 (83,3%)	2 (33,3%)
LAC	8 (88,9%)	2 (28,6%)	3 (37,5%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)

* No combinados (nc), ** Combinados (c).
 Trombosis venosa: aCL (c) y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (c) p > 0,05
 Trombosis arterial: aCL (c) y aCL (nc), p > 0,05; LAC y aCL (nc), p > 0,05; LAC y aCL (c) p < 0,05
 Pérdida fetal recurrente: aCL (c) y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (nc), p > 0,05; LAC y aCL (c) p < 0,05
 Livedo reticularis: aCL (c) y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (c) p < 0,05
 Trombocitopenia: aCL (c) y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (nc), p < 0,05; LAC y aCL (c) p > 0,05

Tabla 4. Características clínicas y paraclínicas más relevantes de 16 pacientes con APS secundario a LES, y prevalencia de aCL de las clases IgM, IgG e IgA o sus combinaciones.

dedor de 10%, de los casos de LES: en nuestro estudio encontramos, una prevalencia mayor de esta asociación (27%). Además, la presencia de LAC en PAPS y APS en LES mostró una estrecha correlación con el aumento de los aCL. El LAC se relacionó más con aCL de la clase IgG que con las clases IgM o IgA, en concordancia con informes previos (20). En los pacientes con LES, la correlación del aumento de las diferentes clases de aCL y la positividad para el LAC con las formas de presentación clínica, se ha relacionado con diferencias de tipo racial (21). En ese estudio se mostró una prevalencia de aCL de 42% únicamente de la clase IgG, a diferencia de lo que ocurrió con nuestros pacientes, donde el aumento de dos o tres de las clases de aCL fue lo más frecuente (30% de IgG, 38% de IgM y 42% IgA). Por otra parte, la correlación entre los aCL de tipo IgG y TTPa, fue un hecho común en ambos estudios. Con respecto a las características clínicas y la prevalencia de aCL y LAC en pacientes con APS, tanto primario como secundario, no se encontró diferencia con lo informado en la literatura (6), aunque podemos observar entre nosotros algunas características particulares. Por ejemplo, los pacientes con trombosis venosa, tanto en PAPS como en APS secundario a LES, presentaron una mayor prevalencia del aumento simultáneo de varias clases de aCL comparado con el aumento de una sola clase de aCL. Igualmente, en estos pacientes la prevalencia de LAC positivos fue mayor.

En los pacientes con PAPS, la trombosis arterial y la pérdida fetal recurrente mostraron una

mayor asociación con el aumento de una sola clase de aCL, principalmente IgM o IgG. En el grupo de pacientes con APS secundario a LES, la pérdida fetal recurrente y la *livedo reticularis* se asociaron más frecuentemente con el aumento de varias clases de aCL. La trombocitopenia se asoció más con el aumento de una sola clase de aCL, principalmente IgG, tanto en el PAPS como en el APS secundario a LES, situación similar a la encontrada en otras series de pacientes (7).

Se han descrito perfiles clínicos y de laboratorio en pacientes con PAPS y APS secundario similares, aunque se encuentran diferencias en cuanto a la *livedo reticularis*, la corea y la enfermedad valvular cardíaca, las cuales fueron más frecuentes en pacientes con la forma secundaria del síndrome (22). Con respecto a la *livedo reticularis* encontramos un hallazgo similar en el presente trabajo. También Vianna y cols (23) han informado que los pacientes con PAPS y APS secundario tienen características clínicas y de laboratorio similares, exceptuando enfermedad valvular cardíaca, anemia hemolítica autoinmune, linfopenia, neutropenia y bajos niveles de C4, los cuales fueron más frecuentes en APS secundario.

El aumento exclusivo de aCL de la clase IgM en los pacientes con PAPS ha sido informado en otras series (24). En tres de nuestros pacientes se presentó esta condición, al igual que un caso con PAPS y aumento exclusivo de aCL de la clase IgA. Un paciente con APS y LES mostró también incremento de IgA únicamente. Estos hallazgos resaltan la importancia de la detección

de aCL IgA para el diagnóstico. Encontramos, además, alta frecuencia de aCL y baja de LAC en casos de AR y de sífilis, y a diferencia de los casos con LES, no se presentó correlación entre la presencia de aCL y LAC. En estos grupos de pacientes, la presencia de aPL no se relacionó con los síntomas o signos asociados con el APS. Estos resultados son similares a informes previos en pacientes con sífilis (25) y difieren de otros que demuestran una cierta mayor frecuencia de pérdidas fetales en pacientes con aPL positivos (23). La baja frecuencia de manifestaciones clínicas del APS en pacientes con sífilis y aPL, está relacionada, muy posiblemente, con la poca participación de le b2GP-I en la reactividad de estas pruebas en estos pacientes (5).

En el presente estudio se encontró una prevalencia de aCL (57%) y de APS (27%) en LES, mayor que la informada en la literatura (alrededor de 30 y 10%, respectivamente). En estos pacientes, el aumento de varias clases de aCL fue más común que el de una sola clase. La correlación con los aspectos clínicos y de laboratorio no difiere mucho de lo informado en la literatura. Sin embargo, en APS tanto primario como secundario se evidenciaron algunas diferencias en cuanto a las clases de aCL presentes. En particular es importante resaltar el aumento exclusivo de aCL IgA y aCL IgM, en PAPS, mostrando la utilidad de su determinación para el diagnóstico. La presencia de aCL y/o LAC no se correlacionó con las características clínicas del APS en pacientes con AR o sífilis temprana latente.

Summary

Objectives: to establish the prevalence of anticardiolipin antibodies (aCL) and lupus anticoagulant (LAC) in patients having systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid syndrome (APS), rheumatoid arthritis (RA) and syphilis. To correlate aCL levels with clinical presentation and laboratory findings.

Material and methods: 100 normal controls and 140 patients were selected: 15 patients had primary APS (PAPS, group 1), 60 SLE (group 2), 35 RA (group 3) and 30 syphilis (group 4). The presence of aCL and LAC was determined.

Results: prevalence of antiphospholipid antibodies: for aCL, 100% in group 1; 57% in group 2; 51% in group 3 and 73% in group 4; for LAC, 42% in group 1; 24% in group 2; 9% in group 3 and 3% in group 4. The most frequently found clinical manifestations in our population were arterial and venous thrombosis and fetal loss. In groups 1 and 2, an association between aCL (IgG and/or IgM and/or IgA) and LAC was found, this being different to groups 3 and 4 where no association between aCL or LAC and APS' clinical manifestations was found.

Conclusion: compared to other reports, we found higher aCL and LAC prevalence in SLE patients. The association of several aCL classes in patients with SLE and PAPS was a common factor. In our population, arterial and/or venous thrombosis were the most frequently found APS clinical characteristics, being those which presented a higher association with aPL. No

relationship between aCL and fetal loss or thrombocytopenia was established, nor were any statistical differences in the clinical characteristics and laboratory findings between the PAPS and secondary APS found.

Agradecimientos

Los autores desean expresar sus agradecimientos al Dr. E. Nigel Harris por los estándares de anticuerpos anticardiolipina; al Dr. Gerardo Ramírez (Facultad de Medicina, Universidad Industrial de Santander) por algunas de las muestras de los pacientes con APS. A las doctoras Marta Alvarado y Lucía Rodríguez por su ayuda en el análisis estadístico. Este trabajo fue financiado por Instituto Nacional de Salud, INS, Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología FIRI y Hospital San Juan de Dios HSJD (Bogotá).

Referencias

1. **Samaritano LR.** In: The 60th National Scientific Meeting of the 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, Eosurus P, Maassen C, et al.** Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; **335**:1544-1547.
4. **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.
5. **Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T.** Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 1990; **336**: 177-178.
6. **Cañas CA, Jiménez CA, Chalem P, et al.** Síndrome antifosfolípido/cofactor. *Acta Med Colomb* 1997; **22**: 188-198.
7. **Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J.** Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; **16**: 482-488.
8. **Alarcón-Segovia D, Cabral AR.** The concept and classification of antiphospholipid/cofactor syndrome. *Lupus* 1996; **5**: 364-367.
9. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; **25**: 1271-1277.
10. **Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.** The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification

of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; **31**: 315-324.

11. **Harris EN.** The second international anticardiolipin standardization workshop/The Kingston antiphospholipid antibody study (KAPS) group. *Am J Clin Pathol* 1990; **94**: 476-484.
12. **Loizou S, McRea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle C, Harris EN.** Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme linked immunosorbent assay (Elisa): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; **62**: 738-745.
13. **Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GRV.** Evaluation of the anticardiolipin antibody test: report of an international workshop held april 4, 1986. *Clin Exp Immunol* 1987; **68**: 215-222.
14. **Rupin A, Gruel Y, Leroy J, Bardos P.** Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Association with thrombosis if measured by Elisa with adult bovine serum as buffer rather than fetal calf serum. *Thromb Haemost* 1990; **60**: 415-420.
15. **Triplett DA, Brandt JT, Kaczor D, Schaeffer J.** Laboratory diagnosis of lupus inhibitors: a comparison of the tissue thromboplastin inhibition procedure with a new platelet neutralization procedure. *Am J Clin Pathol* 1983; **79**: 678-682.
16. **Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro S.** The use of the dilute Russell viper venom time for the diagnosis of lupus anticoagulant. *Blood* 1986; **68**: 869-874.
17. **Exner T, Richard KA, Kronenberg H.** A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioural patterns. *Br J Haematol* 1978; **40**: 143-151.
18. **Forero Y, Escobar J, Vernot JP.** The detection of lupus anticoagulant using the kaolin clotting time test: a comparative study of the different forms of analysis. *Thromb Res* 1995; **79**: 289-296.
19. **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..
20. **Harris EN, Boey ML, Mackworth-Young CG, et al.** Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; **2**: 1211-1214.
21. **Molina JF, Gutiérrez-Ureña S, Molina J, et al.** Variability of anticardiolipin antibody isotype distribution in 3 geographic populations of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; **24**:291-296.
22. **Sturfelt G, Nived O, Norberg R, Throstenson P, Krook K.** Anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; **30**: 382-388.

23. **Vianna JL, Haga HJ, Tripathi P, Cervera R, Kamashta MA, Hughes GRV.** Reassessing the status of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; **51**: 160-161.
24. **Meyer O, Piette JC, Bourgeois P, et al.** Antiphospholipid antibodies: a disease marker in 25 patients with antinuclear antibody negative systemic lupus erythematosus (SLE). Comparison with a group of 91 patients with antinuclear antibody positive SLE. *J Rheumatol* 1987;**14**:502-506.
25. **Weidmann CE, Wallace DL, Peter JB, Knight PJ, Bear MB, Klinenberg JR.** Studies of IgG, IgM and IgA antiphospholipid antibody isotypes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; **15**: 74-79.