

INVESTIGACIÓN ORIGINAL/ORIGINAL INVESTIGATION

Asociación entre títulos de anticuerpos anticardiolipinas y eventos trombóticos

Association between anticardiolipin titles and thrombotic events

Adriana Lucía Vanegas^{1,2}, James Díaz-Betancur¹, Marcos Arango Barrientos¹, Germán Andrés Velásquez², Juan Manuel Toro², Gloria María Vásquez³

Resumen

Introducción: la trombosis es la manifestación principal del síndrome antifosfolípido (SAF); los marcadores serológicos de esta entidad son los anticuerpos anticardiolipinas (aCL), la anti-β2 glicoproteína 1 y el anticoagulante lúpico. Aún se discute si los títulos de aCL o la presencia de un "segundo hit" son factores de riesgo para trombosis.

Objetivo: evaluar la asociación entre fenómenos trombóticos vasculares con la presencia y los títulos de aCL; además del papel de otros factores protrombóticos.

Material y método: estudio descriptivo transversal. Se revisaron historias clínicas de pacientes con sospecha clínica de SAF y con al menos una medición de títulos de aCL, se evaluó la presencia o no de eventos trombóticos y de comorbilidades (segundo hit).

Resultados: historias clínicas de 49 pacientes, 33 con un total de 36 eventos trombóticos de los cuales 23 ocurrieron en lechos venosos y 13 en lechos arteriales. Aunque la mayoría de los pacientes con títulos de aCL > 20 GLP o MLP se encontraban en el grupo de trombosis, no se encontró asociación significativa entre la presencia de trombosis y los títulos de aCL; como tampoco entre trombosis y la existencia de otras comorbilidades.

Conclusiones: los hallazgos encontrados permiten sugerir la mayor frecuencia de eventos trombóticos en pacientes con títulos de aCL < 40 en dos mediciones y aportan información sobre las características clínicas de los pacientes con aCL y sospecha de SAF en nuestro medio; sin embargo, no son suficientes para categorizarlos como un factor de riesgo definitivo de trombosis.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido, anticardiolipinas, trombosis.

Summary

Background: thrombosis is the main clinical manifestation of the antiphospholipid syndrome (APS); anticardiolipin antibodies (aCL), anti-β2 glycoprotein-1 antibodies and lupus anticoagulant are the serological markers of the disease. Whether the titles of aCL or the presence of a "second hit" are risk factors for thrombosis is an unresolved issue.

- 1 MD, residente de Reumatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
- 2 MD, internista, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
- 3 MD, DSc, jefe sección de Reumatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dra. Gloria María Vásquez. Centro de trabajo: Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Dirección postal: Cra. 53 núm. 61-30. Sede de Investigación Universitaria, Laboratorio 510. Medellín, Colombia. Correo electrónico: glomavas@gmail.com

Certificamos que hemos contribuido directamente al contenido intelectual de este manuscrito, por lo cual estamos en condiciones de hacernos públicamente responsables de él y aceptamos que nuestros nombres figuren en la lista de autores. Certificamos que este trabajo es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de su revista. Declaramos que no existe un posible conflicto de intereses en este manuscrito.

Recibido: 23 de febrero de 2011
Aceptado: 11 de abril de 2011

Objective: to evaluate the association between vascular thrombotic events with the presence of aCL. The relationship between thrombosis and the titles of aCL, as well as other prothrombotic factors was also assessed.

Methodology: descriptive cross-sectional study. The clinical charts of patients with possible APS and at least one laboratory measurement of aCL were reviewed. The presence of thrombotic events and the existence of comorbid states (second hit) were also evaluated.

Results: the records of 49 patients were assessed, 33 with a total of 36 thrombotic events, 23 had occurred on veins, and 13 on arteries. Though the majority of the patients that had titles of aCL above of 20 GPL or MPL were located in the group of thrombosis, there was no significant association between the titles of aCL and the presence of thrombosis. Neither significant association was found between thrombosis and the presence of other comorbid states.

Conclusions: these findings allow suggesting the increased frequency of thrombotic events in patients with titers of aCL lower than 40 twice and also add information about the clinical characteristics of patients with aCL and suspected APS in our region; however, they are not enough to categorize them as a definitive risk factor of thrombosis.

Key words: antiphospholipid syndrome, anticardiolipin, thrombosis.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden caracterizado por el desarrollo de eventos trombóticos vasculares y/o morbilidad obstétrica, y la demostración de anticuerpos antifosfolípidos, marcadores serológicos de la enfermedad¹. La presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia, livedo reticularis, corea, valvulopatía, nefropatía, eventos cerebrovasculares isquémicos, mielitis transversa, migraña y úlceras cutáneas; sin ser criterios diagnósticos, son manifestaciones clínicas comúnmente observadas en pacientes con SAF².

Los principales anticuerpos antifosfolípidos son el anticoagulante lúpico (AL), las anticardiolipinas (aCL) y los anticuerpos contra la β 2 glucoproteína-1 (anti- β 2 GP-1). Estudios relacionando su presencia con el desarrollo de eventos trombóticos no han obtenido resultados concluyentes ni logrado demostrar relación causal. La discusión científica actual reside en si los anticuerpos causan las manifestaciones de la enfermedad o son simplemente su consecuencia. También se ha planteado que el desarrollo de trombosis vascular requiere además de un segundo factor desencadenante o "segundo hit"^{3,4}.

El AL y los anti β 2 GP-1 parecen ser más específicos de SAF y las aCL más sensibles (aunque su especificidad depende del tipo y títulos del anticuerpo)^{1,3}. Un estudio publicado en 1993 encon-

tró una asociación independiente entre la presencia de aCL y el desarrollo de eventos cerebrovasculares, los investigadores sugirieron que no todos los títulos se correlacionaban con el mismo riesgo⁴. En un ensayo posterior Levine et al concluyeron que los individuos con títulos mayores a 40 GPL tenían mayor riesgo de presentar eventos trombóticos recurrentes⁵, hallazgo que no fue reproducido en otro trabajo a mayor escala⁶. Otros autores afirmaron que los títulos de aCLlgG altos eran el predictor más fuerte para el desarrollo de nuevos eventos trombóticos en pacientes con SAF⁷.

En pacientes sin enfermedad autoinmune, la relación entre aCL y riesgo de trombosis venosa es más inconsistente aún^{8,9}. Otro estudio que pretendía evaluar la asociación entre niveles de aCL y riesgo de trombosis venosa en mayores de 20 años sin enfermedad autoinmune no encontró relación estadísticamente significativa¹⁰. Otro estudio realizado en mujeres jóvenes con eventos vasculares y anticuerpos antifosfolípidos positivos no demostró el impacto de las aCL en el riesgo de infarto del miocardio y cerebral¹¹. Hudson et al encontraron que aproximadamente la mitad de los pacientes con trombosis aguda y posterior diagnóstico de SAF tenían otros factores de riesgo para fenómenos trombóticos¹². Algunos han sugerido que la elevación de estos anticuerpos puede ser producto del fenómeno trombótico agudo más que la causa; la hipótesis

del "segundo hit" sostiene que son necesarios factores como tabaquismo, uso de anticonceptivos, hipertensión arterial (HTA), obesidad y aterosclerosis, entre otros, para el desarrollo de eventos trombóticos¹³. Un estudio realizado en portadores asintomáticos de anticuerpos antifosfolípidos encontró que casi la mitad de los pacientes con trombosis aguda cuando se diagnosticó SAF tenían otros factores de riesgo¹⁴; igualmente se ha demostrado la asociación entre el número de factores de riesgo protrombóticos y la historia de eventos trombóticos en individuos con aCLlgG positiva¹².

En nuestro medio hay poca información sobre el tema; recientemente fue publicado un estudio en pacientes con SAF, en el cual se estableció la relación entre presencia de aCL y eventos trombóticos, sin explorarse la correlación con los títulos de los anticuerpos¹⁵.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación de fenómenos trombóticos vasculares con la presencia y los títulos de aCL. Además, explorar el papel de otros factores de riesgo en la presencia o no de eventos trombóticos; y describir la ocurrencia de otras manifestaciones clínicas de SAF.

Métodos

Estudio descriptivo de tipo transversal. Se revisaron historias clínicas de pacientes con sospecha de SAF por manifestaciones conocidas de este síndrome (según los criterios de Sapporo) y medición de aCL, evaluados por el servicio de reumatología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) ubicado en Medellín, Colombia. Se evaluó la presencia o no de eventos trombóticos comprobados por imágenes o histológicamente.

Se excluyeron historias clínicas incompletas que dificultaban la interpretación de la información, pacientes con infección por VIH, factor V Leiden, deficiencia de proteínas C o S, fibrilación auricular u otra enfermedad con indicación para anticoagulación crónica.

La recolección de los datos se hizo entre enero y junio de 2009. Los datos fueron consignados en un formulario manual estandarizado y

sistematizados posteriormente. En los casos de pacientes con varios eventos trombóticos se tomaron los datos del primer episodio. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y del HUSVP.

La medición de aCL se realizó mediante la técnica de inmunoensayo enzimático para la determinación cuantitativa de anticuerpos IgG e IgM contra cardiolipina (ORG 515 AnticardiolipinIgG/IgM® de ORGENTEC). Al encontrarse varias mediciones de anticuerpos antifosfolípidos se registró la más cercana al fenómeno trombótico y sólo se contaron como segunda y tercera medición aquellas hechas con intervalo mayor a 12 semanas. Para el análisis de los títulos de aCL se consideraron positivos valores ≥ 20 (debido al valor de referencia del laboratorio del HUSVP) y se clasificaron en 2 rangos: 20-39 y ≥ 40 .

Las variables trombocitopenia (recuento de plaquetas menor a 150.000/mm³), anemia hemolítica, corea, mielitis, valvulopatía (por ecocardiografía), livedo reticularis, úlceras cutáneas (biopsia describía trombosis), o nefropatía (biopsia compatible con SAF) se incluyeron como positivas si habían sido registradas en la historia clínica. El mismo concepto se aplicó para las variables: HTA, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dislipidemia, aterosclerosis, hipercoagulabilidad diferente a SAF, cáncer, obesidad, tabaquismo, reposo en cama mayor a cinco días, uso de anticonceptivos orales e infección. Se definió como infección leve, aquella tratada ambulatoriamente, e infección grave si requirió hospitalización.

Para el análisis de la información se utilizó el programa SPSS (Statistical Product for Service Solutions) versión 17. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron distribuciones absolutas y porcentuales y para las variables cuantitativas, medidas de resumen. Para explorar posibles asociaciones entre variables cualitativas se utilizó la prueba Chi Cuadrado de independencia o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario.

Resultados

Se revisaron 56 historias clínicas de las cuales 49 cumplieron criterios de inclusión. En la tabla 1 se muestran las características de la población. La edad promedio fue 35 años (rango entre 15 y 79 años); para los hombres fue 28 años (rango entre 21 y 40 años) y para las mujeres 38 años (rango entre 15 y 79 años). En 33 pacientes se presentaron en total 36 eventos trombóticos; 13 de ellos arteriales y 23 venosos.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con aCL* y sospecha de SAF.

	n	%
Hombre	11	22
Mujer	38	78
Número de eventos trombóticos	36	73
Venosos	23	47
Arteriales	13	26,5
LES*	25	51
Trombocitopenia	19	40
Anemia hemolítica	13	26,5
Úlceras cutáneas	5	10
Mielopatía	3	6
Valvulopatía	1	2
Corea	1	2
HTA*	19	40
Dislipidemia	13	26
Tabaquismo	9	18
Aterosclerosis	7	14
Hipercoagulabilidad ^{&}	5	10
Infección leve	3	6
Obesidad	2	4
Embarazo	2	4
Reposo	2	4
Diabetes mellitus	1	2
Cáncer	1	2
Infección grave	1	2
Anticonceptivos orales	1	2

*aCL: Anticardiolipinas. LES: Lupus eritematoso sistémico. HTA: Hipertensión arterial.

[&]2 pacientes con síndrome nefrótico; 1 con rasgo falciforme y 1 con disminución de la actividad de la antitrombina.

En la tabla 2 se presentan las características de los pacientes según la presencia de fenómenos trombóticos. De los pacientes con trombosis, 12 tenían LES (36%) y cuatro (12%) tenían asociado otro fenómeno de hipercoagulabilidad (dos pacientes tenían síndrome nefrótico; uno, rasgo falciforme y uno, disminución de la actividad de antitrombina). Hubo un caso de valvulopatía, uno de corea, uno de cáncer y uno de diabetes mellitus y todos se encontraban en el grupo de pacientes con trombosis (datos no mostrados).

Tabla 2. Características de los pacientes con y sin eventos trombóticos.

	Trombosis (n = 33)		No trombosis (n = 16)	
	n	%	n	%
Mujer	23	70	15	94
Hombre	10	30	1	6
LES*	12	36	13	81
Trombocitopenia	14	42	5	31
Anemia Hemolítica	12	36	1	6
Úlceras cutáneas	2	6	3	19
Mielopatía	1	3	2	12
HTA*	12	36	7	44
Dislipidemia	9	27	4	25
Tabaquismo	6	18	3	19
Aterosclerosis	5	15	2	12
Hipercoagulabilidad	4	12	1	6
Obesidad	1	3	1	6

*LES: Lupus eritematoso sistémico. HTA: Hipertensión arterial.

Siete de las 38 mujeres (18%) tenían antecedentes obstétricos que cumplían con los criterios de morbilidad asociada al SAF y cinco tenían antecedente de pérdidas gestacionales sin cumplir los criterios de Sapporo (observaciones no mostradas). Las dos pacientes embarazadas y los cuatro con infecciones también se encontraban en el grupo de trombosis. Una paciente tenía antecedente de consumo de anticonceptivos orales y se encontraba en el grupo sin trombosis. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables clínicas estudiadas y la presencia de trombosis.

Veinticinco pacientes (51%) tenían diagnóstico de LES. De los pacientes con trombocitopenia, anemia hemolítica, mielopatía y úlceras orales; el 47%, 46%, 33% y 40% respectivamente tenían diagnóstico de LES; lo mismo que el único paciente con corea.

La principal manifestación hematológica encontrada fue la trombocitopenia, presente en 19 pacientes (38,8%). Se encontraron 13 pacientes (26,5%) con anemia hemolítica, 3 pacientes (6%) con mielopatía y uno con corea. Ningún paciente había presentado livedo reticularis, ni nefropatía asociada a SAF.

En el análisis de los títulos de aCL no se observaron diferencias con significancia estadística entre los distintos puntos de corte y la presencia de trombosis (tabla 3). Veintisiete de los pacientes con trombosis tenían aCL IgG > 20 GPL (de éstos, sólo 11 tenían títulos > 40 GPL). Sin embargo, todos los pacientes con título de aCL IgG o IgM positivos (títulos ≥ 20) en dos mediciones separadas por 12 semanas o más, se encontraban en el grupo de trombosis (tabla 4). Tampoco se observaron diferencias significativas con la positividad del anticoagulante lúpico, aunque el número de pacientes con trombosis y AL positivo fue mayor (33 pacientes tuvieron AL positivo, de los cuales el 83% tuvieron trombosis y 64% no). Sólo un paciente tenía medición de anti-B2 GP-1 con resultado negativo y sin evento trombótico asociado.

Tabla 3. Títulos de aCL* en dos puntos de corte y presencia o no de trombosis.

Títulos de aCL	Trombosis (n=33)		No trombosis (n=16)	
	n	(%)	n	(%)
aCLIgG ≥ 20	16	48,5	11	69
aCLIgM	9	27	9	56
aCLIgG ≥ 40	11	33	5	31
aCLIgM	7	21	3	19

*aCL: Anticardiolipinas.

Discusión

La principal manifestación clínica encontrada en el presente estudio fueron los eventos trombóticos (73% de los pacientes); de éstos, la trombosis venosa profunda (TVP) fue la más frecuente. El 47% de los pacientes incluidos desarrollaron TVP, porcentaje similar al informado previamente en nuestro medio por Pinto et al.¹⁵, quienes encontraron una frecuencia de TVP del 45,2%. Cervera et al, en una gran serie de pacientes con SAF encontraron un porcentaje menor (31,7%)².

Múltiples autores^{5,7,16} han reportado que los títulos de aCLIgG > 40 GPL son predictores independientes de trombosis y pérdidas fetales;

Tabla 4. Títulos de aCL* en diferentes determinaciones y presencia o no de trombosis.

		Trombosis		No trombosis	
		n	(%)	n	(%)
aCLIgG	≥ 20 en una medición	16	48,5	11	70
	≥ 20 en dos mediciones	6	40	0	
	≥ 40 en una medición	11	33	5	31
	≥ 40 en dos mediciones	4	27	0	
aCLIgM	≥ 20 en una medición	9	27	9	56
	≥ 20 en dos mediciones	2	13	0	
	≥ 40 en una medición	7	21	3	19
	≥ 40 en dos mediciones	1	7	0	

*aCL: Anticardiolipinas.

además, han informado en forma consistente que los eventos trombóticos recurrentes se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes con niveles altos de aCLlgG. Es a partir de esta evidencia que en los criterios diagnósticos de SAF se establece el punto de corte para aCL por encima de 40. Estos resultados contrastan con lo descrito por Marai et al, quienes no encontraron correlación entre los niveles de aCL y las manifestaciones clínicas del SAF¹⁷.

En la población evaluada, solamente cuatro pacientes tuvieron dos mediciones de aCLlgG > 40 GPL. Estos individuos presentaron un evento trombótico; sin embargo, se identificaron seis pacientes que tenían aCLlgG > 20 GPL en dos mediciones, todos ellos con eventos trombóticos. Estos hallazgos pueden sugerir que, en esta población, un punto de corte de 20 es más apropiado para identificar a los individuos con riesgo de trombosis. Lo anterior concuerda con lo reportado por Musial et al, quienes determinaron un punto de corte de aCLlgG > 17,2 GPL como el más exacto para predecir trombosis¹⁸ y propusieron que cada laboratorio y centro de atención debe establecer diferentes puntos de corte.

Pocos estudios han intentado establecer relación entre otros factores de riesgo trombótico y la aparición posterior de trombosis. El dilucidar la importancia del "segundo hit" en el desarrollo de eventos trombóticos en pacientes con presencia de aCL en un estudio retrospectivo es difícil, aunque se encontró que la mayoría de los pacientes con comorbilidades como HTA, dislipidemia y tabaquismo se encontraban en el grupo de trombosis, esta asociación no fue significativa. Estos hallazgos coinciden con lo informado por Sairam et al quienes no encontraron relación entre los factores de riesgo cardiovasculares y el desarrollo de trombosis en individuos con aCL¹⁹. Ruffatti et al, reportaron una relación entre la presencia de HTA y trombosis en individuos con anticuerpos antifosfolípidos; sin comprobar correlación con otros factores clásicos de aterosclerosis²⁰. En vista de esta evidencia y de lo encontrado en el presente estudio, pudiera sugerirse que el eventual peso de los factores de riesgo clásicos para aterosclerosis en el desarrollo de trombosis en personas con anticuerpos antifosfolípido es poco.

Igualmente hay poca información sobre la relación existente entre la infección y el desarrollo de eventos trombóticos. La presencia de anticuerpos antifosfolípido es un fenómeno relativamente frecuente, que puede ser visto en infecciones de múltiples tipos y que probablemente represente un mecanismo de defensa del huésped contra el microorganismo invasor²¹. Al igual que en el actual estudio, Sene et al no encontraron elementos suficientes para establecer una asociación entre trombosis e infección²².

Algunos autores han descrito mayor frecuencia de trombofilias congénitas en pacientes con LES que desarrollaron eventos trombóticos al compararse con controles²³; sin embargo, no todos tenían SAF. Por otro lado, Hudson et al, en una investigación que incluyó a 87 pacientes con SAF, efectuaron la búsqueda de trombofilias congénitas frecuentes y demostraron mayor prevalencia de las mismas en los pacientes con eventos trombóticos¹². Aunque en este estudio no se realizó una búsqueda protocolizada de las trombofilias congénitas, no se encontró una relación significativa entre su presencia y el desarrollo de trombosis. Esto puede explicarse por las diferencias étnicas entre los individuos de los distintos países, pues en la población antioqueña la prevalencia del Factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina son significativamente más bajas que en europeos o norteamericanos²⁴.

Como hallazgos adicionales se encontró que las manifestaciones hematológicas más frecuentes fueron la trombocitopenia y la anemia hemolítica; en una proporción mayor que lo descrito en las series de Pinto et al (24,2% y 11,3% respectivamente) y Cervera et al (21,9% y 6,6% respectivamente); sin diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de pacientes con LES.

Recientemente se ha propuesto un posible papel de los anticuerpos antifosfolípidos en el desarrollo de diversas manifestaciones neurológicas²⁵. Entre éstas, es especialmente importante la mielitis transversa, entidad con posibles consecuencias devastadoras para aquellos individuos que la presentan. Clásicamente esta condición ha sido descrita en 1% a 2% de pacientes

con LES²⁶. En este contexto se consideraba como una manifestación inflamatoria adicional que requería inmunosupresión agresiva²⁷. Sin embargo, se ha postulado que la mielitis es más frecuente en pacientes lúpicos que tienen positividad de anticuerpos antifosfolípido, independientemente de que cumplan o no criterios diagnósticos de SAF²⁸. En el actual estudio se encontró que el 6% de los pacientes presentaron mielopatía, lo cual es similar a lo reportado por Pinto et al.¹⁵ y significativamente más alto que lo informado por Cervera et al.² que fue del 0,4%. A partir de lo anterior se podría plantear que en nuestra población el compromiso medular asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos es frecuente; sin embargo, se desconoce cuáles sean las implicaciones adicionales de este hallazgo.

Conclusiones

Este estudio aporta mayor información acerca de las características clínicas de los pacientes con anticuerpos anticardiolipinas y sospecha de SAF en nuestro medio. Su diseño y tamaño de muestra son insuficientes para definir si los títulos de aCL son o no factor de riesgo para trombosis y sólo permiten sugerir la presencia de eventos trombóticos aún con títulos bajos de aCL (menores de 40) en dos ocasiones. Una medición aislada de títulos de aCL > 20 no se encontró asociada a trombosis y los hallazgos no permitieron establecer la importancia de las comorbilidades en el desarrollo de eventos trombóticos.

Se propone para futuros estudios incluir un mayor número de pacientes para evaluar los individuos a quienes se les midan los niveles de aCL y así establecer la relación entre los títulos de estos anticuerpos, la presencia o no del "segundo hit" y el desarrollo de fenómenos trombóticos.

Agradecimientos

Al Hospital Universitario San Vicente de Paúl, centro clínico que permitió la revisión de las historias clínicas; a los doctores Luis Alberto Ramírez, Luis Alonso González, Mauricio Restrepo Escobar, Ruth Eraso y Mónica Velásquez, reumatólogos y profesores de la sección de Reumatología de la Universidad de Antioquia.

Referencias

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.
2. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46(4):1019-1027.
3. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2002;108(5-6):263-271.
4. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology* 1993;43(10):2069-2073.
5. Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, Perry M, Spencer HJ, Winkler HJ, et al. IgG anticardiolipin antibody titer > 40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study. *Stroke* 1997;28(9):1660-1665.
6. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *Jama* 2004;291(5):576-584.
7. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Rossi E, Atzeni F, Parsons W, et al. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke* 2005;36(7):1490-1494.
8. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86(10):3685-3691.
9. Oger E, Lerner C, Dueymes M, Le Moigne E, Bressollette L, Escoffre M, et al. Association between IgM anticardiolipin antibodies and deep venous thrombosis in patients without systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6(5):455-461.
10. Naess IA, Christiansen SC, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstroem J. A prospective study of anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thrombosis in a general population (the HUNT study). *J Thromb Haemost* 2006;4(1):44-49.
11. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 2009;8(11):998-1005.
12. Hudson M, Herr AL, Rauch J, Neville C, Chang E, Ibrahim R, et al. The presence of multiple prothrombotic risk factors is associated with a higher risk of thrombosis in individuals with anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 2003;30(11):2385-2391.
13. Baker WF, Jr., Bick RL, Fareed J. Controversies and Unresolved Issues in Antiphospholipid Syndrome Pathogenesis and Management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22(1):155-174.

14. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, Rodriguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004;8:1560-1567.
15. Vargas F, Pinto LF. Síndrome Antifosfolípido: morbilidad y evolución de una cohorte de pacientes del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín-Colombia. *Revista Colombiana de Reumatología* 2006; 13(2):109-119.
16. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciaverella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100(5):530-536.
17. Marai I, Levi Y, Godard G, Shoenfeld Y. [Following 90 patients with antiphospholipid syndrome with antibody titers and correlations with clinical manifestations: symptoms of the disease, a new antibody and correlations with clinical manifestations in the Israeli population]. *Harefuah* 2001;140(6):495-500, 65.
18. Musial J, Swadzba J, Motyl A, Iwaniec T. Clinical significance of antiphospholipid protein antibodies. Receiver operating characteristics plot analysis. *J Rheumatol* 2003;30(4):723-730.
19. Sairam S, Baethge BA, McNearney T. Analysis of risk factors and comorbid diseases in the development of thrombosis in patients with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol*. 2003;22(1):24-29.
20. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Nuzzo M, Rampudda M, Bertero MT, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):397-399.
21. Amin NM. Antiphospholipid syndromes in infectious diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(1):131-143, vii-viii.
22. Sene D, Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev*. 2008;7(4):272-277.
23. Afeltra A, Vadacca M, Conti L, Galluzzo S, Mitterhofer AP, Ferri GM, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;53(3):452-459.
24. Torres JD, Cardona H, Alvarez L, Cardona-Maya W, Castaneda SA, Quintero-Rivera F, et al. Inherited thrombophilia is associated with deep vein thrombosis in a Colombian population. *Am J Hematol* 2006; 81(12):933-937.
25. Miesbach W. Neurologic symptoms as a feature of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(3):286-289.
26. Tellez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Negrete-Pulido RO, Davila-Maldonado L. Longitudinal myelitis associated with systemic lupus erythematosus: clinical features and magnetic resonance imaging of six cases. *Lupus* 2001;10(12):851-856.
27. Lu X, Gu Y, Wang Y, Chen S, Ye S. Prognostic factors of lupus myelopathy. *Lupus* 2008;17(4):323-328.
28. D'Cruz DP, Mellor-Pita S, Joven B, Sanna G, Allanson J, Taylor J, et al. Transverse myelitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus or lupus-like disease: good functional outcome and relevance of antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2004;31(2): 280-285.