

Infarto cerebral y síndrome antifosfolípido primario

Dr. Javier Villaseñor,¹ Dra. Aurora Pérez,² Dr. Antonio Arauz.¹

¹ Clínica de Enfermedad Vasculare Cerebral

² Departamento de Reumatología Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez México.

Resumen

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es una de las trombofilias adquiridas más frecuentes. Se caracteriza por tromboembolismo venoso o arterial y pérdidas fetales, junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Las trombosis son usualmente recurrentes y con frecuencia afectan la circulación cerebral. De hecho, la isquemia cerebral asociada con anticuerpos antifosfolípidos es la manifestación arterial más frecuente y única aceptada como criterio de diagnóstico. Aunque es difícil predecir qué paciente con anticuerpos antifosfolípidos desarrollará trombosis, una vez que ésta se presenta, se requiere de prevención secundaria a largo plazo con anticoagulación. Revisamos los principales aspectos epidemiológicos, de diagnóstico y tratamiento de prevención secundaria en pacientes con infarto cerebral secundario a SAF.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípidos, infarto cerebral, trombosis.

Abstract

Antiphospholipid syndrome (AFS) is one of the most frequent acquired thrombophilias, is characterized by venous thromboembolism, and/or arterial thromboembolism, and/or pregnancy morbidity, together with the presence of antiphospholipid antibodies. Thrombosis can be at both venous and arterial level, are usually recurrent and frequently affect cerebral circulation. Cerebral ischemia associated with antiphospholipid antibodies is the most common arterial manifestation and the only neurological manifestation accepted for diagnosis. Although it is difficult to predict which patients with antiphospholipid antibodies will develop thrombosis, once a thrombotic event has taken place, secondary prevention with anticoagulation is mandatory. We review the main epidemiological and diagnostic aspects and secondary prevention treatment in patients with ischemic stroke secondary to AFS

Keywords: Antiphospholipid syndrome, ischemic stroke, thrombosis.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una de las trombofilias más frecuentes y se manifiesta por la presencia de trombosis venosa o arterial, usualmente recurrentes. El infarto cerebral (IC) es la única manifestación neurológica aceptada como criterio clínico para su diagnóstico, y en conjunto con otros estados hipercoagulables representa una de las principales causas de IC en menores de 45 años.^{1,2} En la práctica esta asociación se establece razonablemente en pacientes con un primer IC y SAF, pero es menos clara en pacientes con IC en los que se encuentran anticuerpos antifosfolípidos positivos en una sola ocasión y sin evidencia de enfermedad autoinmune sistémica. En la actualidad los criterios utilizados para el diagnóstico de SAF son los de Sapporo modificados.³

Aunque es difícil establecer que pacientes con SAF desarrollarán trombosis, una vez que un evento trombótico se presenta, la anticoagulación es la mejor opción como medida de prevención secundaria. El objetivo de la presente revisión es brindar un panorama actualizado de los aspectos epidemiológicos, de diagnóstico y tratamiento de prevención secundaria en pacientes con infarto cerebral secundario a SAF.

Definición y diagnóstico del SAF

El SAF se define como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aAF) en conjunto con el desarrollo de trombosis, tanto arteriales como venosas, y/o la presencia de eventos obstétricos adversos. Fue descrito por vez primera en el año 1983 por Harris Hughes y es considerada una de las trombofilias adquiridas más frecuentes.^{4,5}

Se clasifica en primario (SAFP), cuando se presenta en ausencia de otras enfermedades, y en secundario (SAFS) cuando se asocia con la presencia de alguna enfermedad autoinmune, principalmente lupus eritematoso sistémico (LES), aunque son indistinguibles los tipos de trombosis que se presentan tanto en uno u otro.^{6,7}

Los criterios de Sapporo (Tabla 1) para su diagnóstico, incluyen la presencia de trombosis vascular en cualquier tejido u órgano, la presencia de morbilidad obstétrica (pérdida fetal recurrente) y criterios de laboratorio (presencia de anticuerpos anticardiolipina a títulos moderados-altos y anticoagulante lúpico en 2 o más ocasiones, con diferencia entre una y otra determinación de por lo menos 6 semanas).⁴

Criterios Clínicos	
Trombosis vascular	Enfermedad en el embarazo
<ul style="list-style-type: none"> • Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. 	<ul style="list-style-type: none"> • Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales de 10 o más semanas de gestación documentadas por ultrasonido o examen directo del feto.
<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis confirmada por doppler o histopatología exceptuando trombosis venosa superficial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal de 34 o menos semanas de gestación debido a preeclampsia severa o insuficiencia placentaria severa.
<ul style="list-style-type: none"> • Confirmación histopatológica de trombosis sin evidencia de inflamación en la pared vascular. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tres o más abortos espontáneos recurrentes inexplicables antes de la semana décima de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales en los padres.
Criterios de Laboratorio	
<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM en sangre a títulos medios a altos en por lo menos 2 ocasiones, con un intervalo de por lo menos 6 semanas, medidos por ELISA para aCLs dependientes de alfa 2 - glicoproteína 1. • Anticoagulante lúpico presente en plasma en 2 o más ocasiones, con intervalo mínimo de 6 semanas, detectado mediante las guías de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia. <p>* SAF definido es considerado por la presencia de por lo menos un criterio clínico más uno de laboratorio. Wilson WA, Gharavi AE, Koite T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 1999 ;42 : 1309-11</p>	

Tabla 1: Clasificación de los criterios para SAF

Los subtipos de anticuerpos AF que se detectan con mayor frecuencia es el anticoagulante lúpico (aAL), las anticardiolipinas (aCLs) y la anti- β 2- glicoproteína 1; la división en estos subgrupos se debe principalmente al método utilizado para la detección de los anticuerpos⁸. En general los aAL son más específicos en el SAF, mientras que los aCLs son más sensibles.⁹ La especificidad de los aCLs incrementa a títulos elevados y con predominio de anticuerpos de tipo IgG. Sin embargo, no se ha encontrado una asociación directa entre manifestaciones clínicas específicas y subgrupos particulares de aAF. Por ende, se deben utilizar múltiples pruebas para la detección de aAF, ya que los pacientes con SAF pueden ser negativos para un tipo de prueba y positivos para otro.⁸

La prevalencia de aAF, principalmente aCLs y aAL, en sujetos jóvenes aparentemente sanos, va del 1 al 5% y se considera que 50 a 70% de los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos puede desarrollar SAFP en un periodo aproximado de 20 años y eventualmente trombosis.^{10,11}

Algunos estudios han sugerido que la presencia de aAF se ha asociado a un mayor riesgo de eventos trombóticos recurrentes, tanto venosos como arteriales,^{12,13} siendo la circulación cerebral una de las más afectadas, lo que conlleva a una alta morbi/ mortalidad.¹⁴ El infarto cerebral y el ataque isquémico transitorio son de las manifestaciones trombóticas arteriales más frecuentes del SAF. ^{4,7,15}

Epidemiología del síndrome antifosfolípidos e infarto cerebral

Los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran principalmente en sujetos jóvenes, aparentemente sanos, con prevalencia de 1 a 5%. Como con otros anticuerpos, su prevalencia se incrementa con edad, y especialmente en ancianos coexiste con enfermedades crónicas. En pacientes con LES la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos alcanza hasta el 12 a 30 % para anticuerpos anticardiolipina y 15 a 34% para anticoagulante lúpico. Muchos pacientes tienen evidencia de laboratorio sin consecuencias clínicas, aunque por otro lado, no existen datos suficientes para determinar qué porcentaje de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, pueden eventualmente tener eventos tromboticos o complicaciones durante el embarazo, consistentes con el SAF. En contraste, el SAF puede desarrollarse entre el 50 al 70% de los pacientes con LEG después de 20 años de seguimiento.^{8,10,11}

Está claramente establecido que el SAFP es un factor que incrementa el riesgo de infarto cerebral, de isquemia cerebral transitoria y de trombosis venosa cerebral en menores de 45 años. Sin embargo, la magnitud del riesgo en poblaciones de mayor edad es aún controvertida.^{16,17,18} Los anticuerpos antifosfolípidos, las anticardiolipinas, y el anticoagulante lúpico, se asocian con coagulopatías inmunológicamente mediadas y lesiones cardiacas valvulares. Por desgracia las pocas series reportadas de pacientes con SAFP e infarto cerebral, son reportes de pacientes quienes desarrollan complicaciones cerebrales después de otras manifestaciones vasculares, tales como trombosis venosa y por lo tanto no existen hasta ahora cifras contundentes de la incidencia de eventos cerebrovasculares en pacientes con SAFP. Los estudios de casos y controles disponibles han añadido resultados conflictivos; algunos mostrando asociación de infarto cerebral con diferentes combinaciones de antifosfolípidos, y otros con resultados diferentes, que pueden explicarse por la inclusión de pacientes mayores de 50 años, en los que la coexistencia de otros factores de riesgo vascular, pudieran ser determinantes.

Algunos estudios sugieren que la presencia de anticoagulante lúpico puede ser más importante como factor de riesgo, independientemente de la edad, comparada contra anticardiolipina aislada.¹⁹ La mayoría de los estudios a los que hacemos referencia excluyen cardioembolismo o no distinguen entre embolismo de origen cardiaco o arteria-arteria o mecanismo tromboembólico, lo cual es importante ya que el SAFP se ha asociado con lesiones de las válvulas cardíacas.

El riesgo de presentar eventos tromboticos en presencia de SAFP ha sido estudiado en la cohorte "Euro-Phospholipid Project Group" en la que un grupo de 1,000 pacientes con SAFP han sido seguidos desde 1990, con el objetivo de evaluar las manifestaciones clínicas, inmunológicas y expresión del SAFP.²⁰ La trombosis venosa profunda fue la manifestación trombotica más común, ocurriendo en un 32% de los casos, mientras que el infarto cerebral fue la manifestación trombotica arterial más frecuente, con frecuencia de 13%. Otras manifestaciones neurológicas fueron; isquemia cerebral transitoria (ICT) en el 7% y amaurosis fugax en 2.8%. Aunque existieron algunas diferencias entre los pacientes con SAFP primario y secundario, ninguna de ellas estuvo relacionada con la trombosis o sus características.¹⁵

En otro estudio colaborativo europeo,²¹ el European Collaborative Study, en el que 1,000 pacientes con lupus eritematoso sistémico fueron seguidos por un periodo de 10 años, los eventos tromboticos fueron la principal causa de muerte en los últimos 5 años de seguimiento y siempre se asociaron con la presencia de SAF. En este estudio, los eventos vasculares cerebrales fueron los más frecuentes (12%), seguidos de infarto al miocardio (7.4%) y embolismo pulmonar (5.9%). Los hallazgos de este estudio enfatizan el importante rol del SAF y trombosis recurrente en pacientes con LES.

En las diferentes series de infarto cerebral en sujetos menores de 45 años, el SAFP explica menos del 10% de los casos.^{1,2} En la casuística de nuestro hospital el SAFP explica el 14% de los infartos cerebrales en menores de 40 años y el 17% de los casos de trombosis venosa cerebral.

Los infartos cerebrales secundarios a SAF comparten características de imagen con los secundarios a embolismo cardiaco, lo que sugiere que las alteraciones de las valvas cardiacas representan un papel importante en su fisiopatología. De igual manera, se ha reportado una mayor prevalencia de foramen oval permeable en pacientes con SAF, lo que pudiera contribuir al desarrollo de embolismo paradójico.

En relación con trombosis venosa cerebral, el SAFP es un factor importante, que contribuye de forma independiente, aun en presencia de otros factores de riesgo, tales como la resistencia a la proteína C activada. La TVC en pacientes con SAFP ocurre a edades más tempranas, con mayor extensión de afección venosa superficial y profunda, y con mayor extensión de infartos venosos en los estudios de imagen que en pacientes sin SAFP.

Controversia en el diagnóstico de SAFP

Algunos pacientes son diagnosticados incorrectamente con SAFP y por ende son tratados de forma inapropiada con medicamentos anticoagulantes, sometiéndolos a los riesgos inherentes de estos fármacos. Desafortunadamente los criterios diagnósticos del SAFP son tanto complejos como ambiguos, particularmente el criterio que concierne a los niveles de aAC a títulos medios-altos, sin que se defina un valor de corte.

Un grupo de investigadores de los Estados Unidos realizaron un estudio para determinar cuántos pacientes diagnosticados con SAFP, efectivamente padecían esta enfermedad. Los resultados revelaron que tan solo el 10% de los pacientes reunieron criterios de SAFP definitivo, y 16% de SAFP posible. El 74% restante no cumplieron con los criterios de diagnóstico. El criterio que estaba ausente con mayor frecuencia era el de repetir a las 6 semanas los estudios de laboratorio para detección de aAL y aCL. De manera interesante el 25% de los resultados de laboratorio que se repitieron fueron normales, lo que excluía el diagnóstico. Es posible que no todos los médicos conozcan los criterios diagnósticos de la enfermedad o que estos se apliquen de forma variable, perdiendo toda objetividad.²²

Patogénesis del SAP e infarto cerebral

Existen diversas teorías que explican el mecanismo por el cual los aAF promueven la trombosis. Una de estas hipótesis se basa en la activación del endotelio, secundario a la unión de los aAF al mismo. Esta activación endotelial origina un aumento de la expresión de moléculas de adhesión, secreción de citocinas e incremento del metabolismo de prostaciclina, lo que en conjunto genera un estado protrombótico.²³

Una segunda teoría explica la lesión endotelial debido a mecanismos de oxidación. Los macrófagos son activados por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, y estas células originan lesión al endotelio.²⁴ También existen de forma simultánea, anticuerpos contra LDL oxidadas y aCLs. Estos anticuerpos pueden tener reacciones cruzadas, por lo que se especula que los aCLs solo reconocen fosfolípidos oxidados y proteínas de unión a fosfolípidos.²⁵

Una tercera teoría propone que los aAF interfieren o modulan la función de las proteínas ligadas a los fosfolípidos e involucradas en la regulación de la coagulación. Aunque es poco lo que se sabe de la función biológica de la β 2- glicoproteína I, es muy probable que actúe como anticoagulante natural.²⁶ Finalmente, la trombosis en el SAFP ha sido comparada con la trombocitopenia inducida por heparina. En ambos síndromes se induce trombosis en múltiples lechos vasculares arteriales y venosos. En la trombocitopenia inducida por heparina, el sitio de trombosis está frecuentemente determinado por la presencia de enfermedad cardiovascular previa, mientras que en el SAF, existe una alta tasa de recurrencia de eventos trombóticos similares. En ambos síndromes se requiere de un factor desencadenante, que es frecuentemente el daño vascular secundario a cualquier otra causa, para que ocurra la trombosis. Adicionalmente se han reportado múltiples lesiones valvulares cardíacas asociadas a este síndrome lo que podría sugerir al embolismo de origen cardíaco como otro mecanismo productor de IC en algunos pacientes. Las anomalías cardíacas típicamente reportadas son engrosamiento de las valvas principalmente de la válvula mitral.

Son muchas las teorías respecto a la patogénesis del SAFP, sin embargo, aún no se sabe con certeza el mecanismo por el cual estos anticuerpos originan el amplio espectro de manifestaciones clínicas. Probablemente sean varios y distintos los mecanismos que actúan en conjunto en la patogénesis del SAFP.

Los hallazgos histopatológicos de SAF reflejan una combinación de múltiples procesos patológicos; microangiopatía trombótica, isquemia secundaria a trombosis arterial o embólica y embolismo periférico desde fuentes venosas, arteriales o intracardíacas. La presencia de vasculitis es rara y se ha observado principalmente en SAFP. En el SAF secundario es atribuida principalmente a lupus no específicamente a SAF.

Recurrencia de Infarto cerebral

Está claramente establecido que la presencia de aAF es un factor de riesgo importante para el desarrollo de un primer infarto cerebral, pero el papel que estos juegan en la recurrencia es controvertido. Brey R.²⁷ analizó 20 estudios (casos- control y prospectivos) evaluando a los aAF como factor de riesgo de infarto cerebral en pacientes sin diagnóstico de LES. Algunos de estos estudios mostraron una asociación entre distintos tipos de aAF e infarto cerebral.^{16, 17, 18, 26, 29, 30} Y todos, excepto uno, demostraron un aumento del riesgo de padecer un primer evento isquémico cerebral en pacientes jóvenes.³¹ Concluyendo que la

presencia de aAF es un factor de riesgo para infarto cerebral en pacientes jóvenes, sin embargo en pacientes de mayor edad, son otros los factores de mayor importancia.

Respecto al infarto cerebral recurrente, son múltiples los estudios que proveen evidencia contundente respecto a la presencia de aAF como factor de riesgo. Sin embargo, no todos coinciden en sus resultados. Esta discrepancia probablemente se debe a la diferencia metodológica entre los estudios, tales como el tipo de aAF estudiado, el tamaño de la muestra y la población estudiada. Al hacer un seguimiento de los pacientes que inequívocamente cumplen los criterios diagnósticos de SAFP, observamos que este síndrome conlleva un riesgo significativo de padecer infarto cerebral recurrente.^{32,33} Se puede considerar que el riesgo de recurrencia posiblemente se incrementa en presencia de aAF, aunque también son otros los factores involucrados, tales como el tratamiento de prevención secundaria utilizado.

Prevención secundaria en pacientes con SAFP

Las recomendaciones para el tratamiento de pacientes con SAFP e infarto cerebral han sido basadas principalmente en estudios con diseño retrospectivo. Recientemente, tres estudios prospectivos (dos controlados y una serie no controlada) han añadido información valiosa acerca del rol de la anticoagulación en estos casos.^{27,35,36} Sin embargo, sus resultados han sido también contradictorios. Además de las obvias diferencias en el diseño, algunos otros factores como la importante variabilidad en los grupos de estudio, contribuyen a sus discrepancias. Seguramente los estudios futuros tendrán que definir mejor los subgrupos de pacientes con SAF, mientras tanto la profilaxis secundaria actual debe individualizarse con base en el riesgo estimado de recurrencia, riesgo de hemorragia y severidad de los potenciales eventos recurrentes.

Varias opciones terapéuticas están disponibles para la prevención de eventos isquémicos en estos pacientes. Para casos con infarto cerebral criptogénico, y positividad de anticuerpos aPL, los antiagregantes plaquetarios son la alternativa razonable, mientras que la anticoagulación oral con índice internacional normalizado (INR) entre 2 y 3 es razonable para pacientes con IC que cumplen criterios para SAF y enfermedad oclusiva arterial o venosa en diferentes órganos.^{33,34}

Algunos aspectos de la anticoagulación, aun continúan siendo tema de controversia, principalmente el nivel de INR. Algunos estudios han mostrado que el riesgo de recurrencia continúa siendo elevado incluso con niveles de INR entre 2.0 y 3.0, por lo que se sugieren mantenerlo por arriba de 3.0 (recomendación 1C; basada en estudios de cohorte),^{32,33,34,35} Sin embargo, los hallazgos de ensayos clínicos sugieren que la anticoagulación con INR entre 2.0 y 2.9, es igualmente eficaz que el INR mayor (recomendación clase 1 A).^{27,36}

Los factores que incrementan el riesgo de recurrencia, y por tanto tienen que ser considerados a la hora de seleccionar uno u otro tratamiento, son la persistencia de niveles elevados de aCL y/o aAL, así como la afección de múltiples territorios arteriales o venosos.^{27,32} Algunos autores han sugerido, que en estos casos, podría estar justificada la combinación de anticoagulación y aspirina, por el riesgo elevado de recurrencia. Lo mismo se sugiere para los casos en los que existe recurrencia a pesar de niveles adecuados de anticoagulación.

Hasta el momento no se ha establecido la duración ideal del tratamiento anticoagulante, probablemente sea por un largo periodo de tiempo, si no es que de por vida.^{8,34}

En conclusión, el SAF representa una de las principales causas de infarto cerebral en sujetos menores de 45 años. Los pacientes con SAF e infarto cerebral requieren de anticoagulación a largo plazo, tratando de disminuir la recurrencia de nuevos eventos trombóticos.

Referencias

1. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T, Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009;40:1195-1203.
2. Barinagarrementeria F, Figueroa T, Huebe J, Cantú C. Cerebral infarction in people under 40 years: Etiologic analysis of 300 cases prospectively evaluated. *Cerebrovasc Dis.* 1996;6:75-79.
3. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). Miyukis S, Lockshin M., Branch D., Brey R. J. *Thromb. and Haemos.* 2006; 4: 295- 306.
4. Wilson WA, Gharavi AE, Koite T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1309-11.
5. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983;

187:1088–1089.

6. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome –ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341-4.
7. Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GRV. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow up of 52 patients. *Lupus* 1998;7:3-6.
8. Levine S, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002, Vol. 346, No 10: 752-63.
9. De Groot PG, Derksen RHWM. Specificity and clinical relevance of lupus anticoagulant. *Vessels* 1995;1:22- 26.
10. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145- 51.
11. Alarcón Segovia, Pérez Vázquez, Villa AR, et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21: 275- 86.
12. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1999;340:901-7.
13. Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1998;29:2245-53.
14. Ruiz Irastorza G and Khamashta M. Stroke and antiphospholipid syndrome: the treatment debate. *Rheumatology* 2005;44:971-4.
15. Cervera R, Piette J-C, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46: 1019- 27.
16. Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, et al. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 1992;23:189- 93.
17. Toschi V, Motta A, Castelli C, et al. High prevalence of antiphosphatidylinositol antibodies in young patients with cerebral ischemia of undetermined cause. *Stroke* 1998; 29: 1759- 64.
18. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002;33: 2396- 2400.
19. Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *Journal of Thromb and Thrombolysis* 2005; 20;2: 105- 12.
20. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2008 Sep 18.
21. Cervera R, Abarca- Costalga M, Abramovicz D, Allegrì F, Annunziata P, et al; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of The millennium: lessons from the “Euro-Lupus Project”. *Autoimmun Rev.* 2006 Mar;5(3):180-6. Epub 2005 Jul 26.
22. Dunn AS, Kaboli P, Halfdanarson T, et al. Do patients followed in anticoagulation clinics for antiphospholipid syndrome meet criteria for the disorder? *Thromb Haemost* 2005;94:548-54.
23. Meroni PL, Raschi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:237-40.
24. Ames PRJ. Antiphospholipid antibodies, thrombosis and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a unifying membrane stress syndrome hypothesis. *Lupus* 1994;3: 371- 77.
25. Hörkkö S, Miller E, Dudl E, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids: recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1996;98: 815- 25.
26. Kandiah DA, Krilis SA. Beta 2 glycoprotein 1. *Lupus* 1994;3: 207- 12.
27. Brey Robin L. Management of the neurological manifestations of APS- what do the trials tell us? *J thromb res* 2004; 114:489- 99.
28. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, et al. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol* 1995;38:119-24.
29. APASS. Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo- occlusive events and death. *Neurology*;1997;48 :91-4.
30. Tuhim S, Rand JH, Wu S, et al. Elevated anticardiolipin antibody titer is an independent risk factor for stroke in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke* 1999;30: 1561- 65.
31. Blohorn A, Guegan-Massardier E, Triquenot A, et al. Antiphospholipid antibodies in the acute phase of cerebral ischemia in young adults : a descriptive study of 139 patients. *Cerebrovasc Dis* 2002;13: 156-62.
32. Ruiz Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: an analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002;162:1164- 9.
33. Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-8.
34. Khamashta MA, Cuadrado MJ , Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
35. Ruíz-Irastorza G, Hunt BJ and Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis and Rheumatism* 2007;57;1487-95.
36. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention

of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. NEJM 2003;349:1133-38.