

Anticuerpos antifosfolípido en el lupus eritematoso sistémico

Alfonso López Soto

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

20

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO
EN EL
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Tesis presentada por
Alfonso López Soto
para aspirar al grado
de Doctor en Medicina
Mayo de 1990

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

5.2.4 Relación entre los Ac anti-tromboplastina y los otros Ac por ELISA

Para valorar la eficacia de la determinación de los ATP por ELISA, analizamos la correlación de esta prueba con los otros AAF. Así, entre los 34p con ACL, el 79% (27p) tenían ATP; de los 29p con AFS, el 76% (22p) tenían ATP. El resto de los datos se muestran en la figura 8.

Al analizar los títulos de ATP con los otros AAF, observamos que la mejor correlación se establecía con los isotipos IgM de los diferentes ELISA empleados, si bien, esta era más fuerte para los AFS-IgM y los ACL-IgM (figura 9). En relación al isotipo IgG, únicamente había una correlación significativa con los AFS-IgG y en menor grado con los ACL-IgG (figura 10).

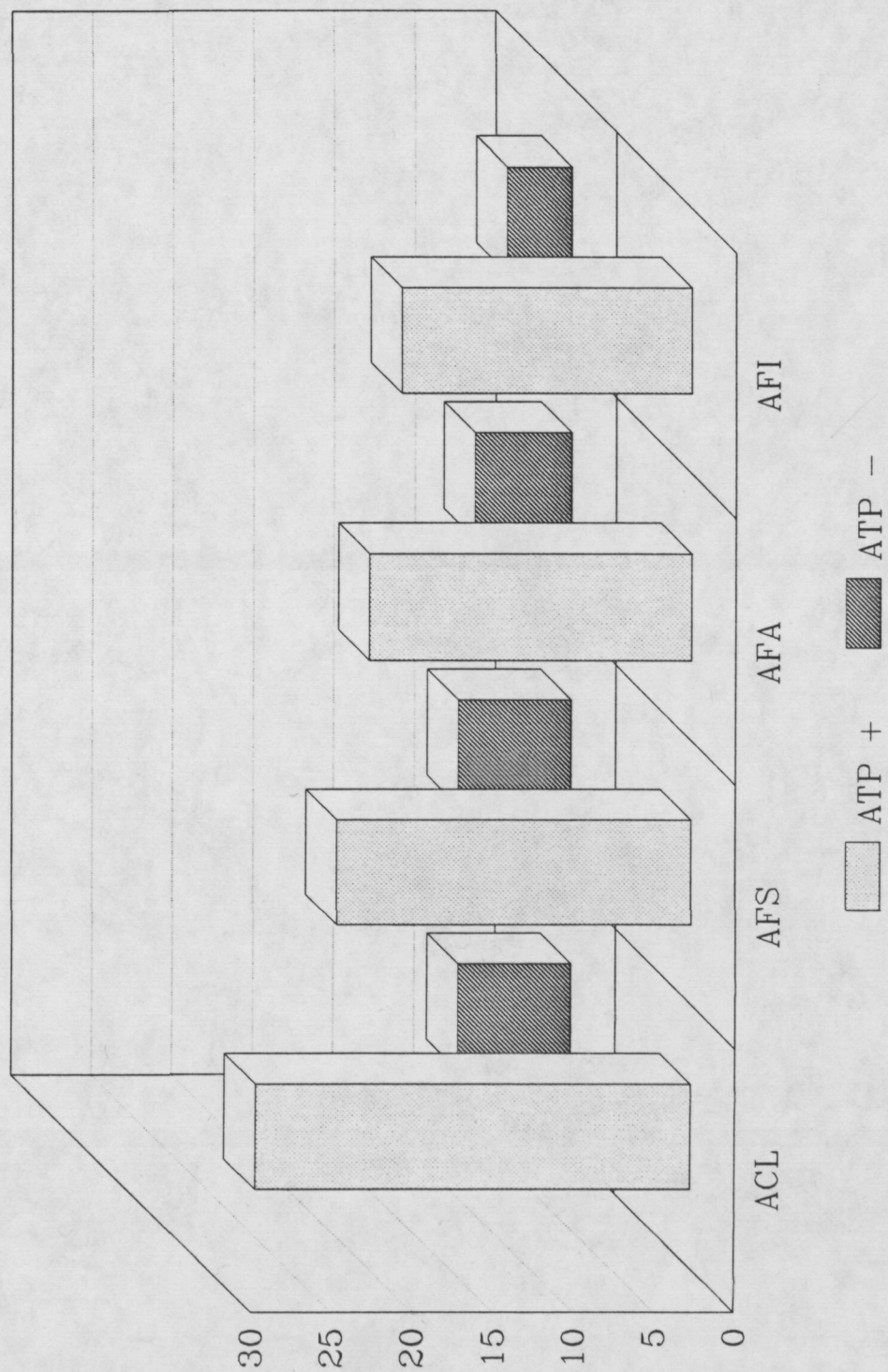


Figura 8. Relacion entre los ATP y los otros AAF por ELISA.

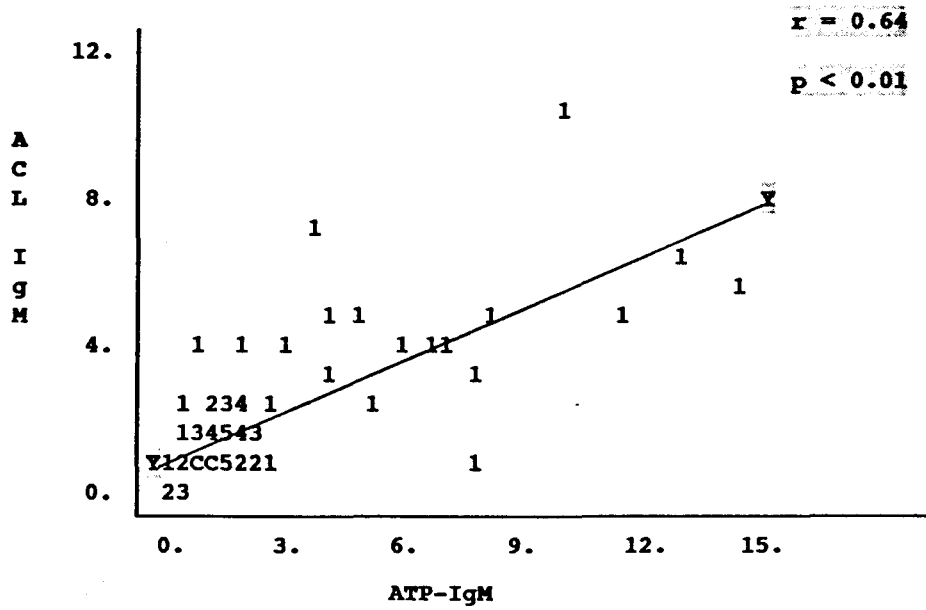
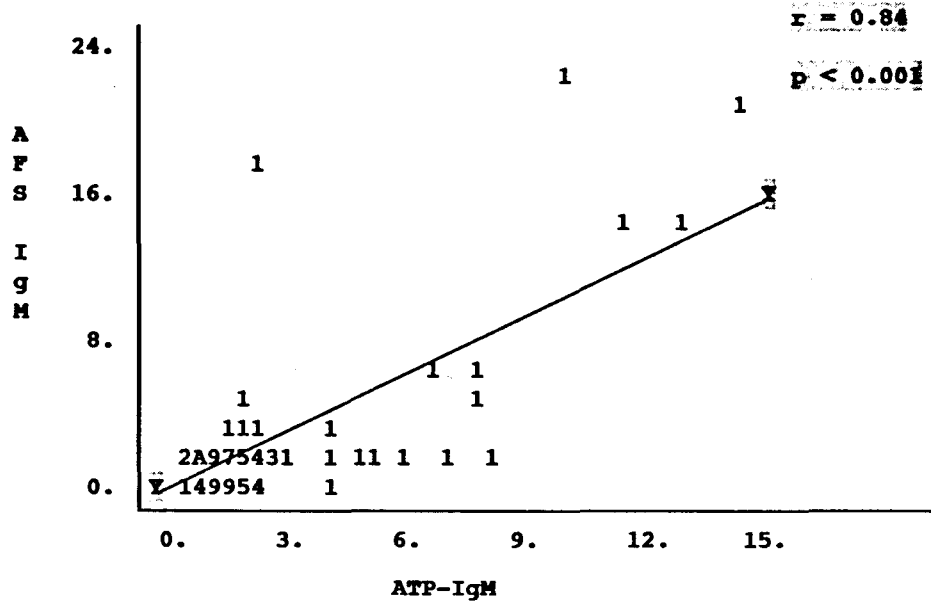


Figura 9. Correlación entre los niveles de ATP-IgM y los de AFS-IgM y ACL-IgM, respectivamente.

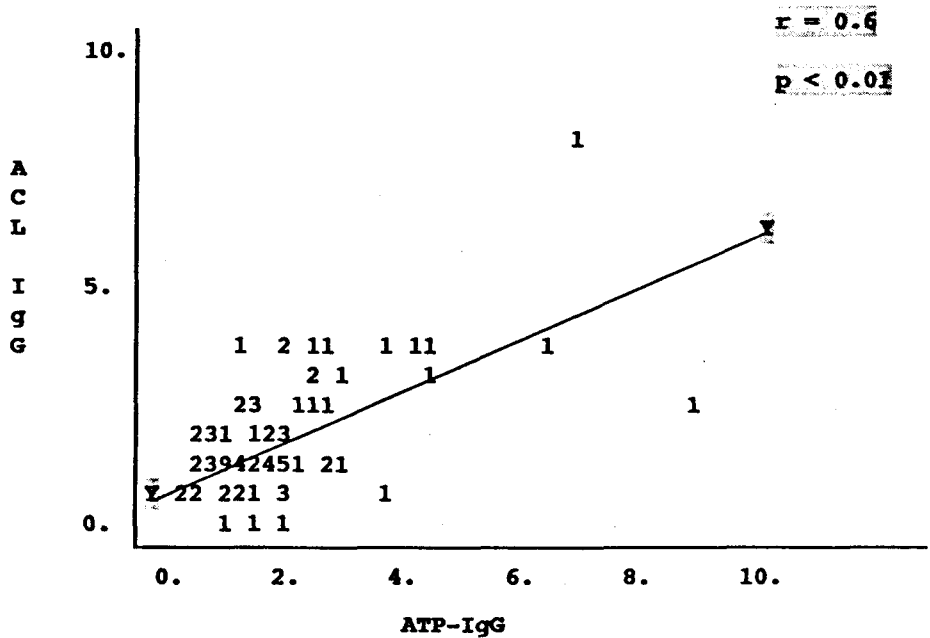
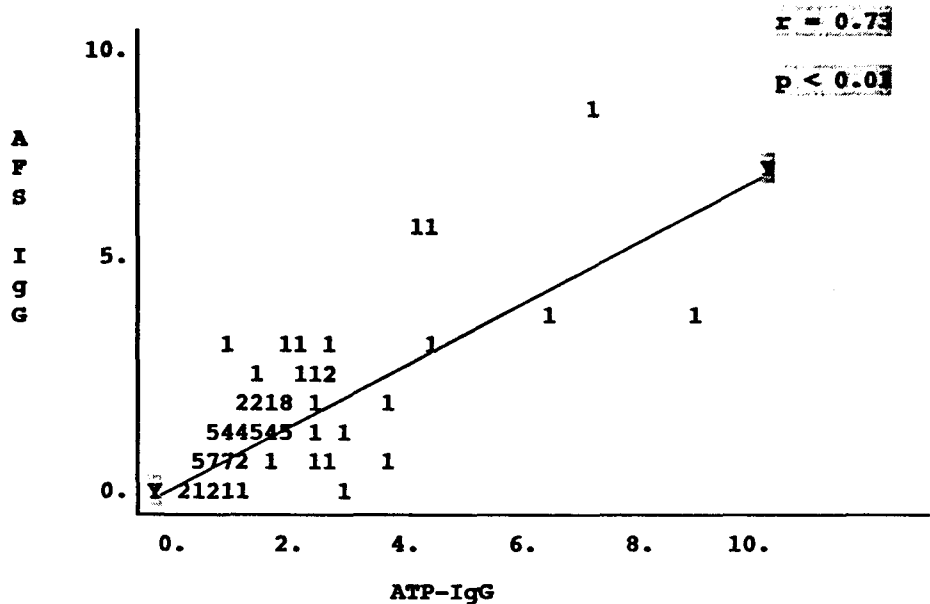


Figura 10. Correlación entre los niveles de ATP-IgG y los de AFS-IgG y ACL-IgG, respectivamente.

5.2.5 Asociaciones entre los AAF y manifestaciones clínicas y biológicas en el LES

Hemos estudiado las probables asociaciones de los AAF con subgrupos clínicos del LES (pacientes con trombosis, plaquetopenia, etc) (5.2.4.1) y con otros marcadores inmunológicos (Ac anti-ADNn, Ac anti-ENA, etc) (5.2.4.2).

5.2.5.1 Asociaciones con subgrupos clínicos y biológicos

5.2.5.1.1 *Asociación con Trombosis*

Durante los dos años del estudio observamos un total de 11 fenómenos trombóticos en 7 pacientes, lo que representa una incidencia del 8%. Las diferentes localizaciones de las trombosis se especifican en la figura 11. La tabla 15, muestra la positividad de las distintas pruebas empleadas para detectar AAF en el grupo de pacientes con trombosis.

De los 29 pacientes con AL, el 21% presentaron fenómenos trombóticos, mientras que en los 63 pacientes sin AL solo el 1.6% tuvieron trombosis. La diferencia entre ambos grupos fue claramente significativa ($p=0.001$). Estos resultados confieren al una sensibilidad en la detección de trombosis del 86%, una especificidad del 73%, un valor de

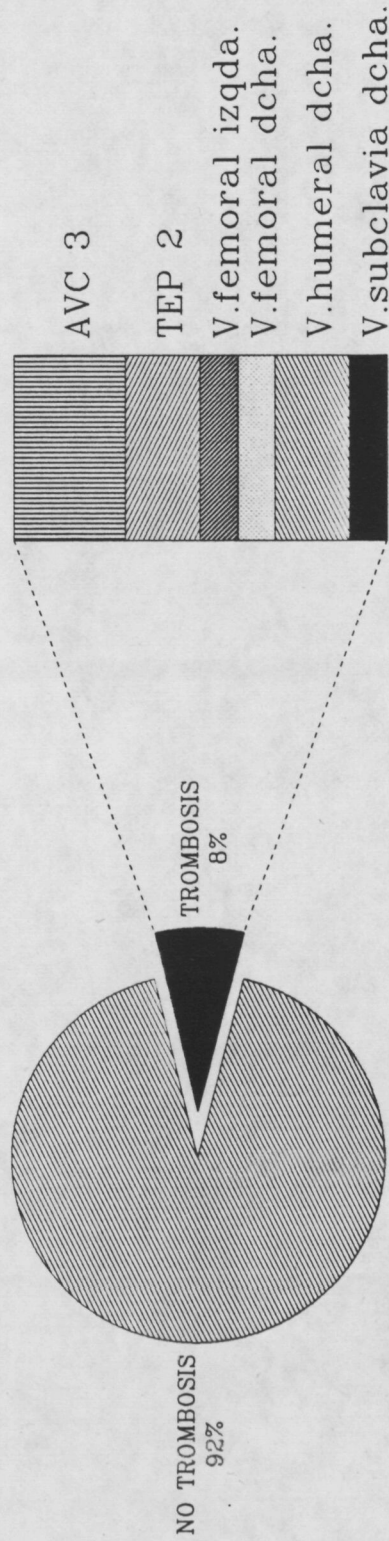


Figura 11. Descripción de las trombosis

Tabla 15. AAF en los pacientes con trombosis

| <i>paciente</i> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-----------------|-----|----|----|-----|-----|---|---|
| <i>AL</i> | + | + | + | + | + | - | + |
| <i>IgG</i> | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | + | - |
| <i>ATP</i> | | | | | | | |
| <i>IgM</i> | +++ | - | - | - | - | - | - |
| <i>IgG</i> | ++ | - | ++ | +++ | ++ | + | - |
| <i>ACL</i> | | | | | | | |
| <i>IgM</i> | +++ | - | - | - | - | - | - |
| <i>IgG</i> | ++ | - | - | ++ | ++ | + | - |
| <i>AFS</i> | | | | | | | |
| <i>IgM</i> | + | - | - | - | - | - | - |
| <i>IgG</i> | - | - | - | ++ | - | - | - |
| <i>AFI</i> | | | | | | | |
| <i>IgM</i> | + | - | - | - | - | - | - |
| <i>IgG</i> | - | - | - | ++ | + | + | - |
| <i>AFA</i> | | | | | | | |
| <i>IgM</i> | + | - | - | - | - | - | - |

predicción positivo del 21% y negativo del 98%, y una eficacia del 74%. La OR calculada es de 16 (tabla 16).

De los 32 pacientes con ATP, el 19% presentaron trombosis, mientras que de los 60 pacientes sin ATP solo las presentaron el 3% ($p=0.01$, $OR=14$). La diferencia fue superior al estudiar por separado el isotipo IgG. Así, de los 19 pacientes con ATP-IgG, el 31% tuvieron trombosis, mientras que solo el 1.4% de los enfermos sin ATP-IgG presentaron fenómenos trombóticos ($p<0.001$). Estos resultados otorgan a los ATP-IgG una sensibilidad en la detección de trombosis del 86%, una especificidad del 85%, un valor de predicción positivo del 32% y de predicción negativo del 99%, y una eficacia del 85%. La OR calculada es de 33. Además, la especificidad y el valor de predicción positivo eran más intensos cuando considerábamos los títulos positivos más altos (tabla 16) (figura 12).

De los 34 pacientes con ACL, el 15% presentaron trombosis, mientras que de los 58 pacientes sin ACA, solo las presentaron el 3.5% ($p=ns$). No obstante, la diferencia fue significativa al estudiar por separado el isotipo IgG. De los 23 pacientes con ACL-IgG, el 33% tuvieron trombosis, mientras que solo el 3% de los enfermos sin ACL-IgG presentaron fenómenos trombóticos ($p<0.001$). Estos resultados confieren a los ACL-IgG una sensibilidad en la

detección de trombosis del 71%, una especificidad del 79%, un valor de predicción positivo del 22% y de predicción negativo del 97%, y una eficacia del 78%. La OR calculada es de 9. Además, la especificidad y el valor de predicción positivo eran más intensos cuando considerábamos los títulos positivos más altos (tabla 16) (figura 12).

En cuanto a los AFS, de los 29 pacientes que tenían títulos positivos el 14% presentaron trombosis, frente al 5% de los pacientes sin AFS ($p=ns$). Asimismo, al considerar por separado el isotipo IgG, de los 16 pacientes con AFS-IgG, el 31% tuvieron trombosis, mientras que solo el 4% de los enfermos sin AFS-IgG presentaron fenómenos trombóticos ($p=0.02$). Por ello los AFS-IgG tienen una sensibilidad en la detección de trombosis del 57%, una especificidad del 86%, un valor de predicción positivo del 25% y de predicción negativo del 96%, y una eficacia del 83%. La OR calculada es de 8.

En cuanto a los AFI, AFA y al RPR, el número de pacientes positivos fue muy inferior, sin que encontráramos significación estadística entre estos tests y la presencia de trombosis.

Mediante el empleo del análisis multivariado, observamos que la prueba que mostraba una mejor correlación

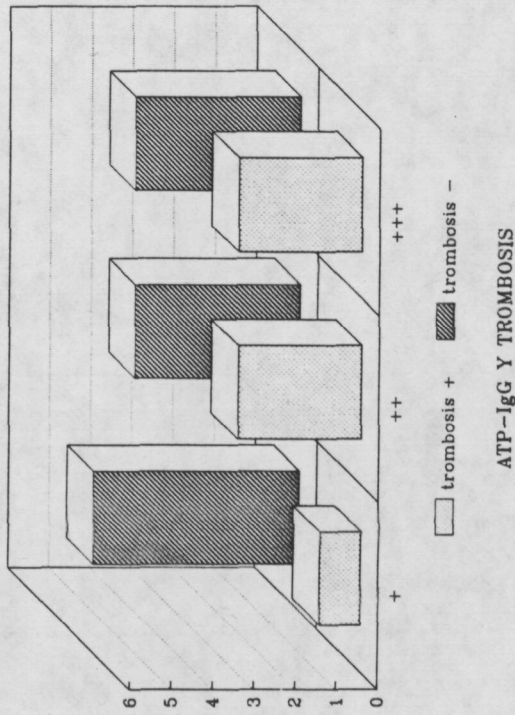
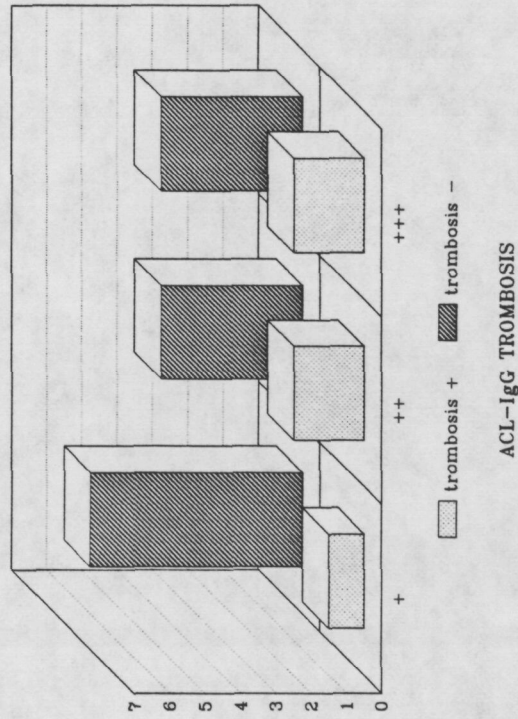


Figura 12. Relacion entre los titulos de AAF y trombosis

Tabla 16. Sensibilidad, Especificidad, Valores de Predicción positiva y negativa y Eficacia de los diferentes AAF en la detección de trombosis.

| | <i>S</i> | <i>E</i> | <i>VP+</i> | <i>VP-</i> | <i>Ef</i> |
|----------------|----------|----------|------------|------------|-----------|
| <i>AL</i> | 86% | 73% | 21% | 98% | 74% |
| <i>ATP-IgG</i> | 86% | 85% | 32% | 99% | 85% |
| (+) | 17% | 78% | 5% | 93% | 74% |
| (++) | 43% | 89% | 23% | 95% | 85% |
| (+++) | 29% | 95% | 33% | 94% | 90% |
| <i>ACL-IgG</i> | 71% | 79% | 22% | 97% | 78% |
| (+) | 14% | 74% | 5% | 91% | 69% |
| (++) | 43% | 87% | 21% | 94% | 84% |
| (+++) | 25% | 96% | 22% | 94% | 89% |
| <i>AFS-IgG</i> | 57% | 86% | 25% | 96% | 83% |

Tabla 17. Correlación entre las distintas pruebas para determinar los AAF y la presencia de trombosis. Análisis multivariado.

| prueba | p |
|---------|-------|
| AL | 0.002 |
| ATP-IgG | 0.18 |
| ACL-IgG | 0.73 |
| AFS-IgG | 0.45 |
| AFA-IgG | 0.44 |
| AFI-IgG | 0.34 |
| RPR | 0.7 |

con la presencia de trombosis era el AL ($p=0.002$) (tabla 17).

5.2.5.1.2 Asociación con antecedentes de Abortos

Ninguna paciente presentó un aborto a lo largo de los dos años del estudio. Por ello, como dato estimativo, analizamos aquellas pacientes que habían presentado previamente uno o más abortos. De esta forma, de las 84 mujeres incluidas en el estudio, observamos que 17 (20%) habían tenido abortos previos.

De las 27 pacientes con AL, el 37% tenían antecedentes de abortos, mientras que en las 57 pacientes sin AL solo el 12.3% tuvieron abortos ($p=0.02$). Estos resultados confieren al AL una sensibilidad en la detección de abortos del 59%, una especificidad del 75%, un valor de predicción positivo del 37% y negativo del 88%, y una eficacia del 71%. La OR calculado es de 4,2 (tabla 18).

De las 31 pacientes con ATP, el 32% presentaron abortos, mientras que de las 53 pacientes sin ATP solo las presentaron el 13%. La diferencia entre ambos grupos fue significativa ($p=0.03$). Al estudiar por separado el isotipo IgG, de las 19 pacientes con ATP-IgG, el 45% habían tenido abortos, y solo el 12% de las enfermas sin ATP-IgG. La

significación estadística fue mayor ($p=0.02$). Estos resultados otorgan a los ATP-IgG una sensibilidad en la detección de abortos del 53%, una especificidad del 84%, un valor de predicción positivo del 45% y de predicción negativo del 88%, y una eficacia del 77%. La OR calculada es de 6.

En cuanto al resto de pruebas empleadas, el número de pacientes positivas fue muy inferior, sin que encontráramos correlación entre estos tests y el antecedente de abortos. No obstante, cabe remarcar que la importancia de los datos aquí expuestos queda muy devaluada, pues hacen referencia a un estudio retrospectivo. Ya que como hemos comentado, ninguna paciente tuvo ningún aborto durante el tiempo que duró el presente trabajo.

Tabla 18. Sensibilidad, Especificidad, Valores de Predicción positiva y negativa y Eficacia del AL y de los ATP-IgG en la detección de abortos.

| | <i>S</i> | <i>E</i> | <i>VP+</i> | <i>VP-</i> | <i>Ef</i> |
|----------------|----------|----------|------------|------------|-----------|
| <i>AL</i> | 59% | 75% | 37% | 88% | 71% |
| <i>ATP-IgG</i> | 53% | 84% | 45% | 88% | 77% |

5.2.5.1.3 Asociación con Trombocitopenia

Durante los dos años que duró el estudio, detectamos la presencia de trombocitopenia en 18 pacientes, lo que representa una incidencia del 20%. La tabla 19, muestra la positividad de las distintas pruebas empleadas para detectar AAF en el grupo de pacientes con trombocitopenia.

De los 29 pacientes con AL, el 52% presentaron plaquetopenia, mientras que en los 63 pacientes sin AL solo el 4.8% tuvieron plaquetopenia. La diferencia entre ambos grupos fue claramente significativa ($p < 0.001$) (figura 13). Estos resultados confieren al AL una sensibilidad en la detección de trombocitopenia del 83%, una especificidad del 81%, un valor de predicción positivo del 52% y negativo del 95%, y una eficacia del 82% (tabla 20). La OR calculado es de 21.

Tabla 19. AAF en los pacientes con trombocitopenia

| pac. | AL | ATP | | ACL | | AFS | | AFA | | AFI | |
|------|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|----|-----|----|
| | | G | M | G | M | G | M | G | M | G | M |
| 1 | + | ++ | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2 | + | ++ | - | ++ | - | - | - | - | - | - | - |
| 3 | + | - | ++ | - | +++ | - | - | - | - | - | - |
| 4 | + | +++ | - | +++ | - | ++ | - | ++ | - | ++ | - |
| 5 | + | ++ | - | + | - | ++ | - | ++ | - | + | - |
| 6 | + | ++ | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | + | +++ | - | ++ | - | + | - | + | - | + | - |
| 9 | + | ++ | +++ | ++ | ++ | + | ++ | + | ++ | + | ++ |
| 10 | - | +++ | ++ | +++ | - | ++ | ++ | + | + | + | + |
| 11 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | + | ++ | + | + | +++ | + | - | - | - | - | - |
| 13 | + | +++ | + | ++ | ++ | + | - | + | - | + | - |
| 14 | + | + | - | - | - | + | - | - | - | - | - |
| 15 | + | + | - | ++ | - | - | - | - | - | - | - |
| 16 | + | ++ | - | +++ | - | - | - | - | - | - | - |
| 17 | + | - | +++ | - | +++ | - | ++ | - | ++ | - | ++ |
| 18 | + | +++ | - | +++ | - | - | - | - | - | - | - |

De los 32 pacientes con ATP, el 49% tenían plaquetopenia, mientras que de los 60 pacientes sin ATP solo la presentaron el 3.4% ($p < 0.001$, $OR = 27$). La significación fue mayor al estudiar por separado el isotipo IgG. De los 19 pacientes con ATP-IgG, el 70% tuvieron plaquetopenia, mientras que solo el 5% de los enfermos sin ATP-IgG presentaron trombocitopenia ($p < 0.001$). Ello confiere a los ATP-IgG una sensibilidad del 77%, una especificidad del 93%, un valor de predicción positivo del 74% y de predicción negativo del 94%, y una eficacia del 90%. La OR es de 47. Además, la especificidad y el valor de predicción positivo eran más intensos cuando considerábamos los títulos positivos más altos (tabla 20) (figura 14).

De los 34 pacientes con ACL, el 38% presentaron trombocitopenia, mientras que de los 58 pacientes sin ACL, solo la presentaron el 8% ($p < 0.001$, $OR = 7$). La significación fue mayor al estudiar por separado el isotipo IgG. De los 23 pacientes con ACL-IgG, el 48% tuvieron trombocitopenia, mientras que solo el 10% de los enfermos sin ACL-IgG presentaron plaquetopenia ($p < 0.001$). Estos resultados otorgan a los ACL-IgG una sensibilidad del 61%, una especificidad del 84%, un valor de predicción positivo del 48% y de predicción negativo del 90%, y una eficacia del 79%. La OR es de 8. Además, la especificidad y el valor de predicción positivo eran más intensos cuando considerábamos

los títulos positivos más altos (tabla 20) (figura 14).

En cuanto a los AFS, de los 29 pacientes que tenían títulos positivos el 35% presentaron trombocitopenia, frente al 13% de los pacientes sin AFS ($p=0.02$). Asimismo, al considerar por separado el isotipo IgG, de los 16 pacientes con AFS-IgG, el 50% tuvieron trombocitopenia, mientras que solo el 13% de los enfermos sin AFS-IgG la presentaron ($p<0.001$). Estos resultados establecen para los AFS-IgG una sensibilidad del 44%, una especificidad del 89%, un valor de predicción positivo del 50% y de predicción negativo del 87%, y una eficacia del 80%. La OR es de 7.

De los 26 pacientes con AFA, el 31% presentaron trombocitopenia, mientras que de los 66 pacientes sin AFA, la presentaron el 15% ($p=ns$). No obstante, la diferencia fue significativa al estudiar por separado el isotipo IgG. De los 15 pacientes con AFA-IgG, el 47% tuvieron trombocitopenia, mientras que solo el 14% de los enfermos sin AFA-IgG la presentaron ($p=0.01$). Estos resultados otorgan a los AFA-IgG una sensibilidad del 39%, una especificidad del 87%, un valor de predicción positivo del 47% y de predicción negativo del 86%, y una eficacia del 79%. La OR es de 5,5.

De los 22 pacientes con AFI, el 32% presentaron trombocitopenia, mientras que de los 70 pacientes sin AFI, la presentaron el 16% (p=ns). Asimismo, la diferencia fue significativa al estudiar por separado el isotipo IgG. De los 14 pacientes con AFI-IgG, el 43% tuvieron trombocitopenia, mientras que solo el 15% de los enfermos sin AFI-IgG la presentaron (p=0.02). Por ello los AFI-IgG tienen una sensibilidad en la detección de trombocitopenia del 33%, una especificidad del 89%, un valor de predicción positivo del 43% y de predicción negativo del 85%, y una eficacia del 78%. La OR es de 4.

De los 20 pacientes con RPR, el 40% presentaron trombocitopenia, mientras que de los 72 pacientes si RPR, solo el 14% (p=0.01). Con una sensibilidad en la detección de trombocitopenia del 44%, una especificidad del 84%, un valor de predicción positivo del 40% y de predicción negativo del 86%, y una eficacia del 76%. La OR es de 4.

Mediante el empleo del analisis multivariado, observamos que las pruebas que mostraba una mejor correlación con la presencia de trombocitopenia eran los ATP-IgG (p<0.001) y el AL (p=0.03) (tabla 21).

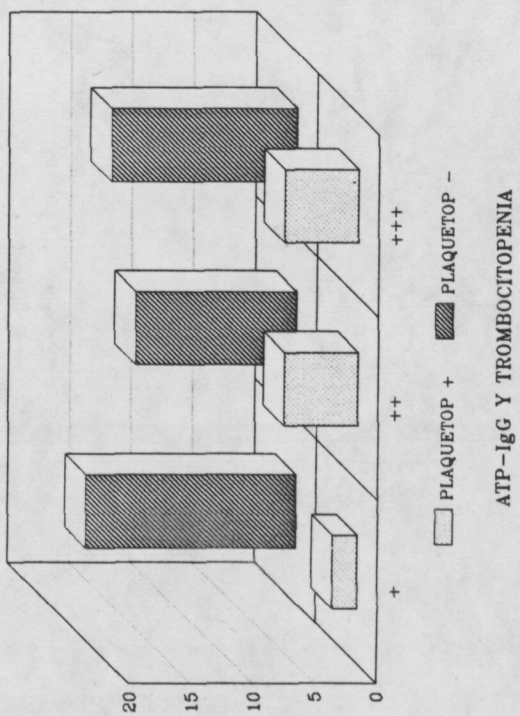
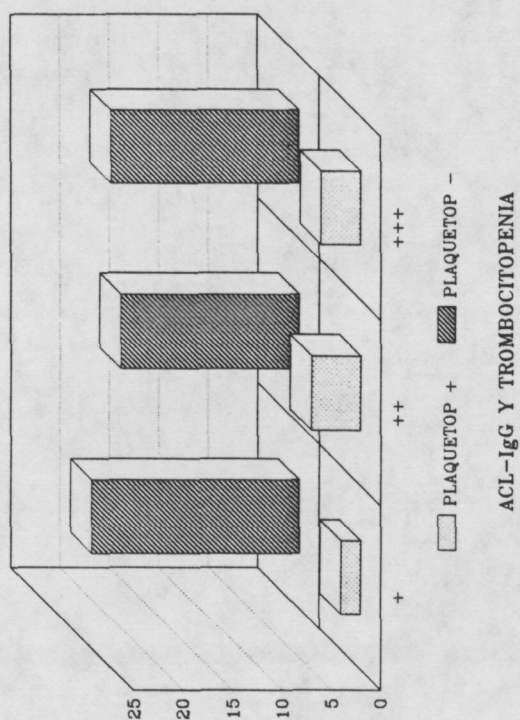


Figura 13. Relacion entre los titulos de AAF y plaquetopenia

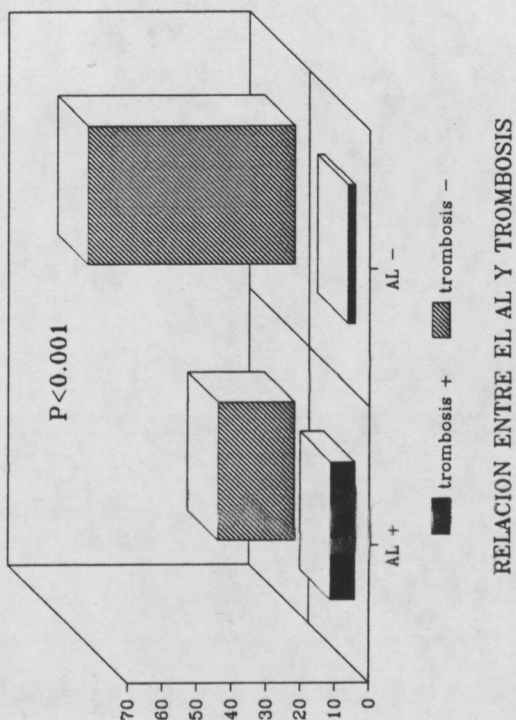
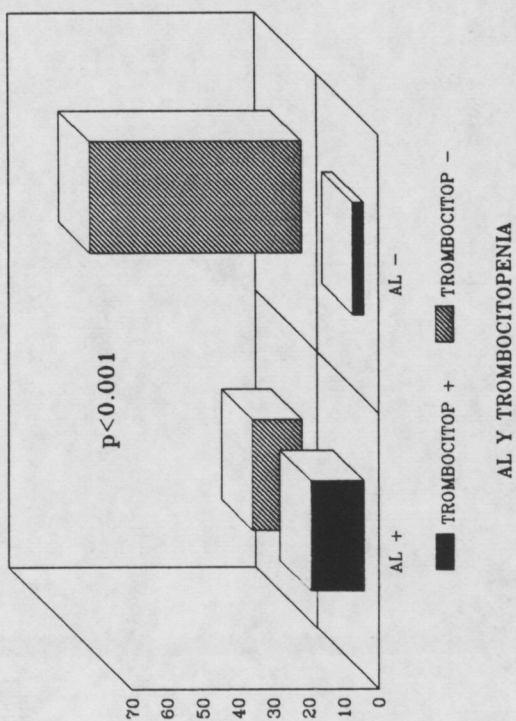


Figura 14. Relacion del AL con trombosis y trombocitopenia

Tabla 20. Sensibilidad, Especificidad, Valores de Predicción positiva y negativa y Eficacia de los diferentes AAF en la detección de trombocitopenia.

| | <i>S</i> | <i>E</i> | <i>VP+</i> | <i>VP-</i> | <i>Ef</i> |
|----------------|----------|----------|------------|------------|-----------|
| <i>AL</i> | 83% | 81% | 52% | 95% | 82% |
| <i>ATP-IgG</i> | 77% | 93% | 74% | 94% | 90% |
| (+) | 11% | 76% | 11% | 77% | 63% |
| (++) | 39% | 83% | 37% | 84% | 74% |
| (+++) | 33% | 80% | 30% | 82% | 73% |
| <i>ACL-IgG</i> | 61% | 84% | 48% | 90% | 79% |
| (+) | 11% | 72% | 9% | 77% | 60% |
| (++) | 30% | 75% | 24% | 80% | 66% |
| (+++) | 33% | 77% | 25% | 79% | 69% |
| <i>AFS-IgG</i> | 44% | 89% | 50% | 86% | 80% |
| <i>AFA-IgG</i> | 39% | 87% | 47% | 86% | 79% |
| <i>AFI-IgG</i> | 33% | 89% | 43% | 85% | 78% |
| <i>RPR</i> | 44% | 84% | 40% | 86% | 76% |

Tabla 21. Correlación entre las distintas pruebas para determinar los AAF y la presencia de trombocitopenia. Análisis multivariado.

| prueba | P |
|---------|--------|
| ATP-IgG | <0.001 |
| AL | 0.03 |
| ACL-IgG | 0.5 |
| AFS-IgG | 0.9 |
| AFA-IgG | 0.75 |
| AFI-IgG | 0.95 |
| RPR | 0.06 |

5.2.5.1.4 *Asociación con Afección del Sistema Nervioso Central*

Durante el tiempo del estudio, las únicas manifestaciones clínicas de afección del sistema nervioso central fueron la aparición de migraña en 12 enfermos y de epilepsia en 3 casos. No encontramos asociación significativa entre la presencia de estas manifestaciones y la presencia de AAF, por ninguna de las técnicas empleadas.

5.2.5.1.5 *Asociación con Anemia Hemolítica*

Durante el estudio, detectamos la presencia de anemia hemolítica autoinmune (Coombs positiva) en 12 pacientes, lo que representa una incidencia del 13%. La tabla 22, muestra la positividad de las distintas pruebas empleadas para detectar AAF en el grupo de pacientes con anemia hemolítica.

Tabla 22. Positividad de los distintos AAF en los pacientes con anemia hemolítica autoinmune

| pac. | AL | ATP | | ACL | | AFS | | AFA | | AFI | |
|------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|
| | | G | M | G | M | G | M | G | M | G | M |
| 1 | + | + | +++ | + | ++ | + | +++ | + | ++ | + | + |
| 2 | + | + | - | ++ | - | - | - | - | - | - | - |
| 3 | + | - | ++ | - | ++ | - | - | - | - | - | - |
| 4 | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | + | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + |
| 6 | + | + | +++ | + | ++ | + | + | + | ++ | + | +++ |
| 7 | + | + | ++ | + | +++ | - | + | - | - | - | - |
| 8 | + | ++ | ++ | + | ++ | + | - | + | - | + | - |
| 9 | - | - | ++ | - | ++ | - | + | - | + | - | + |
| 10 | - | - | +++ | - | +++ | - | +++ | - | + | - | + |
| 11 | - | - | ++ | - | + | + | + | - | + | - | + |
| 12 | - | - | - | - | ++ | - | + | - | - | - | - |

De los 29 pacientes con AL, el 31% tuvieron una anemia hemolítica, mientras que en los 63 pacientes sin AL solo el 4.8% tuvieron plaquetopenia ($p=0.001$). Ello permite adjudicar al AL una sensibilidad en la detección de anemia hemolítica del 75%, una especificidad del 75%, un valor de predicción positivo del 31% y negativo del 95%, y una eficacia del 75% (tabla 23). La OR es de 9.

De los 32 pacientes con ATP, el 31% tenían anemia hemolítica, mientras que de los 60 pacientes sin ATP solo la presentaron el 3.4% ($p<0.001$). La significación fue mayor al estudiar por separado el isotipo IgM. De los 19 pacientes con ATP-IgM, el 42% tuvieron anemia hemolítica, mientras que solo el 5% de los enfermos sin ATP-IgM presentaron anemia ($p<0.001$). Estos resultados otorgan a los ATP-IgM una sensibilidad en la detección de anemia hemolítica del 67%, una especificidad del 86%, un valor de predicción positivo del 42% y de predicción negativo del 95%, y una eficacia del 84%. La OR es de 13 (tabla 23) (figura 15).

De los 34 pacientes con ACL, el 29% tuvieron una anemia hemolítica, mientras que de los 58 pacientes sin ACL, solo la presentaron el 3% ($p<0.001$). Asimismo, la significación fue mayor al estudiar por separado el isotipo IgM. De los 19 pacientes con ACL-IgM, el 48% tuvieron anemia, mientras que solo el 4% de los enfermos sin ACL-IgM la presentaron

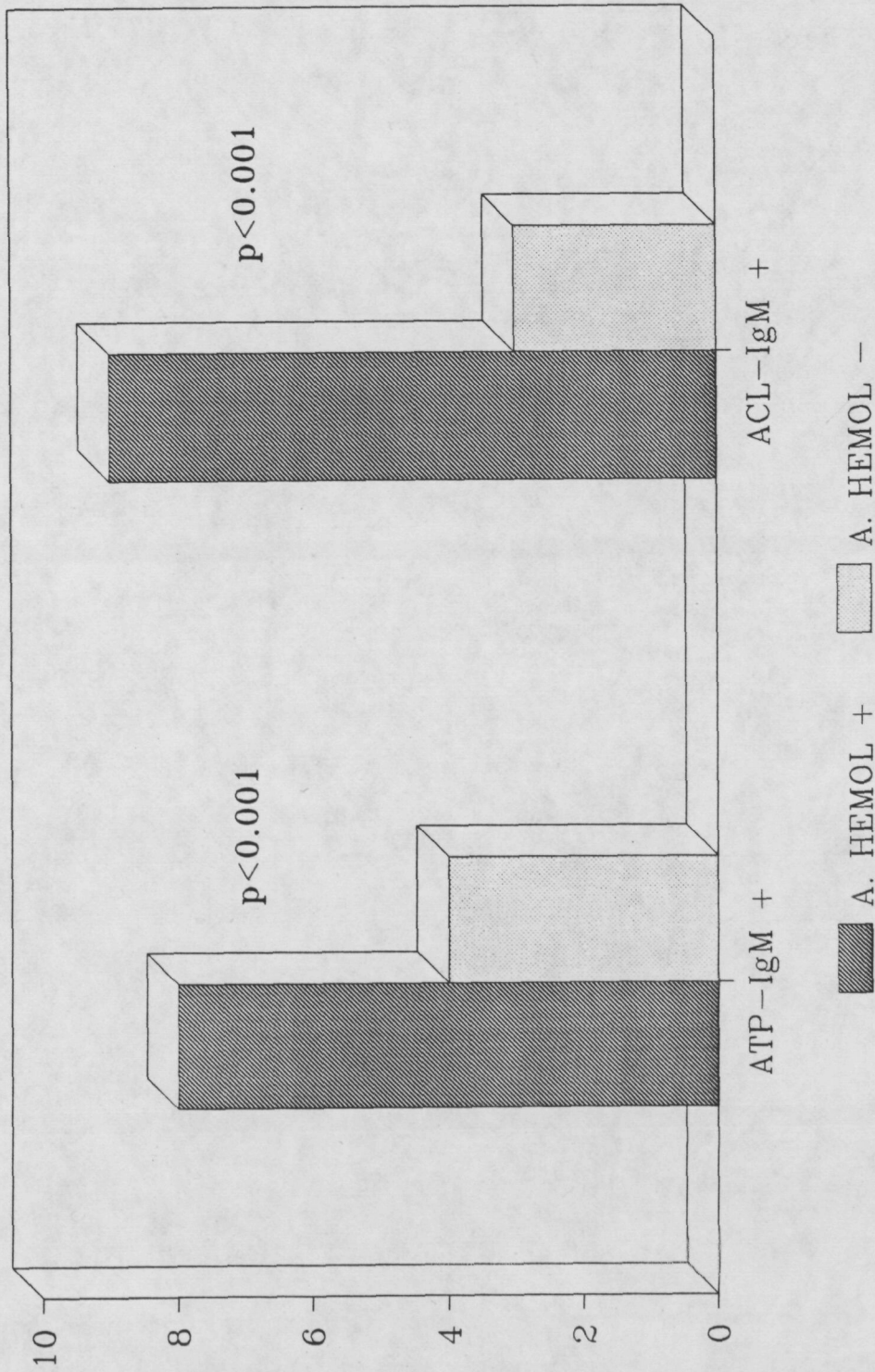


Figura 15. Relacion con A. Hemolitica de los ATP y ACL-IgM

Tabla 23. Sensibilidad, Especificidad, Valores de Predicción positiva y negativa y Eficacia de los diferentes AAF en la detección de anemia hemolítica autoinmune.

| | <i>S</i> | <i>E</i> | <i>VP+</i> | <i>VP-</i> | <i>Ef</i> |
|----------------|----------|----------|------------|------------|-----------|
| <i>AL</i> | 75% | 75% | 31% | 95% | 75% |
| <i>ATP-IgM</i> | 67% | 86% | 42% | 94% | 84% |
| <i>ACL-IgM</i> | 75% | 87% | 47% | 96% | 86% |
| <i>AFS-IgM</i> | 58% | 87% | 41% | 93% | 84% |
| <i>AFA-IgM</i> | 50% | 90% | 43% | 92% | 85% |
| <i>AFI-IgM</i> | 50% | 92% | 50% | 92% | 87% |

($p < 0.001$). Estos resultados otorgan a los ACL-IgM una sensibilidad en la detección de anemia hemolítica del 75%, una especificidad del 87%, un valor de predicción positivo del 47% y de predicción negativo del 96%, y una eficacia del 86%. La OR es de 21 (tabla 23) (figura 15).

En cuanto a los AFS, de los 29 pacientes que tenían títulos positivos el 27% presentaron anemia hemolítica, frente al 6% de los pacientes sin AFS ($p = 0.01$). Asimismo, al considerar por separado el isotipo IgM, de los 16 pacientes con AFS-IgM, el 41% tuvieron anemia, mientras que solo el 6% de los enfermos sin AFS-IgM la presentaron ($p = 0.001$). Estos resultados otorgan a los AFS-IgM una sensibilidad del 58%, una especificidad del 87%, un valor de predicción positivo del 41% y de predicción negativo del 93%, y una eficacia del 84% (tabla 23). La OR es de 10.

De los 26 pacientes con AFA, el 27% tuvieron anemia hemolítica, mientras que de los 66 pacientes sin AFA, la presentaron el 8% ($p = 0.02$). Al estudiar por separado el isotipo IgM, de los 15 pacientes con AFA-IgM, el 43% tuvieron anemia, mientras que solo el 8% de los enfermos sin AFA-IgM la presentaron ($p = 0.002$). Estos resultados otorgan a los AFA-IgM una sensibilidad del 50%, una especificidad del 90%, un valor de predicción positivo del 43% y de predicción negativo del 92%, y una eficacia del 85%

(tabla 23). La OR es de 9.

De los 22 pacientes con AFI, el 32% presentaron anemia hemolítica, mientras que de los 70 pacientes sin AFI, la presentaron el 7% ($p=0.01$). Asimismo, la diferencia fue mayor al estudiar por separado el isotipo IgM. De los 14 pacientes con AFI-IgM, el 43% tuvieron anemia, mientras que solo el 8% de los enfermos sin AFI-IgM la presentaron ($p<0.001$). Estos resultados otorgan a los AFI-IgM una sensibilidad en la detección de anemia hemolítica del 50%, una especificidad del 92%, un valor de predicción positivo del 50% y de predicción negativo del 92%, y una eficacia del 87%. La OR es de 12.

De los 20 pacientes con RPR, el 40% presentaron anemia, mientras que de los 72 pacientes sin RPR, el 11%, diferencia no significativa.

5.2.5.1.6 Asociación con Neutropenia

Durante este trabajo, 3 pacientes presentaron una neutropenia, lo que significa una incidencia del 3%. Es de destacar que todos ellos tenían títulos positivos de ATP-IgM y de ACL-IgM, correlación que fue significativa en ambos casos ($p=0.01$). Es de destacar, que los niveles de AAF

fueron positivos a títulos moderados y altos en todos los pacientes con neutropenia. Los resultados para las otras pruebas empleadas, no fueron significativos. La tabla 24 muestra la positividad de las distintas pruebas empleadas para detectar AAF en el grupo de pacientes con neutropenia. La sensibilidad y especificidad para ambas pruebas es del 88 y 90% respectivamente. Asimismo, la OR es de 31 en ambos casos (tabla 25).

Tabla 24. Positividad de los distintos AAF en los pacientes con neutropenia

| pac. | AL | ATP | | ACL | | AFS | | AFA | | AFI | |
|------|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|----|-----|----|
| | | G | M | G | M | G | M | G | M | G | M |
| 1 | + | - | +++ | - | +++ | + | ++ | + | ++ | - | ++ |
| 2 | - | - | ++ | - | ++ | - | ++ | - | + | - | + |
| 3 | - | - | ++ | - | ++ | - | - | - | - | - | - |

Tabla 25. Sensibilidad, Especificidad, Valores de Predicción positiva y negativa y Eficacia de los ATP-IgM y ACL-IgM en la detección de neutropenia.

| | <i>S</i> | <i>E</i> | <i>VP+</i> | <i>VP-</i> | <i>Ef</i> |
|----------------|----------|----------|------------|------------|-----------|
| <i>ATP-IgM</i> | 88% | 90% | 18% | 100% | 82% |
| <i>ACL-IgG</i> | 88% | 90% | 18% | 100% | 82% |

5.2.5.1.7 *Asociación con otros subgrupos Clínico-Biológicos*

Otros parámetros estudiados incluyen la presencia de nefropatía, artritis, manifestaciones dermatológicas, serositis, vasculitis, fenómeno de Raynaud, linfopenia, tiroiditis y síndrome seco. No encontramos correlación estadística entre ninguno de estos parámetros y los AAF, evaluados por las distintas pruebas empleadas para su detección.

Tampoco observamos diferencias significativas en la incidencia de los AAF entre los pacientes que recibían tratamiento (corticoides, ciclofosfamida, cloroquina, etc) y los que estaban sin tratamiento.

5.2.5.1.8 *Asociación con la Actividad Clínica*

Constatamos actividad clínica del LES en 43 pacientes (47%). No encontramos correlación estadística entre ninguno de los AAF estudiados y la actividad clínica del LES.

5.2.5.2 Asociación con otros marcadores inmunológicos

5.2.5.2.1 *Asociación con los Ac anti-ADN nativo*

Detectamos niveles elevados de Ac anti-ADN en 47 pacientes (51%). No encontramos correlación estadística entre ninguno de los AAF estudiados y los niveles de Ac anti-ADN.

5.2.5.2.2 *Asociación con los Ac anti-ENA*

Detectamos anticuerpos anti-ENA en 35 pacientes (38%). Tampoco encontramos correlación estadística entre ninguno de los AAF estudiados y la presencia de Ac anti-ENA. Por isotipos la distribución de los Ac anti-ENA fue la siguiente:

Ac anti-Ro: 24 pacientes

Ac anti-La: 10 pacientes

Ac anti-Sm: 7 pacientes

Ac anti-RNP: 9 pacientes

Tampoco encontramos asociación significativa entre ninguno de estos tipos de anticuerpos y los AAF, por las pruebas empleadas para su detección.



5.2.5.2.3 *Asociación con los Factores del Complemento*

Objetivamos una disminución de los factores del complemento en 39 pacientes (42%). No encontramos correlación estadística entre ninguno de los AAF estudiados y la disminución de los factores del complemento.

Al analizar por separados los factores del complemento, encontramos 39 enfermos con disminución del C_3 , 21 con descenso del C_4 y en 18 del CH_{50} . Asimismo, no encontramos asociación entre el descenso de ninguno de estos factores y los AAF.

VI. DISCUSSION

En los últimos años, el LES ha sido objeto de numerosos estudios clínicos e inmunológicos que han permitido, conjuntamente con los resultados del modelo experimental animal, profundizar en su etiopatogénia y mejorar el manejo clínico y terapéutico de los enfermos con esta afección (1-8).

Todas las series publicadas coinciden en señalar el predominio femenino de la enfermedad, que varía entre un 78 y un 96% (25,33,37-41). En nuestro estudio el 91% eran mujeres, cifra, similar a la descrita en la mayoría de las series. La sintomatología inicial atribuible al LES se presentó fundamentalmente entre la segunda y tercera décadas de la vida. Unicamente en el 12% de los casos analizados se inició después de los 50 años. Este predominio del sexo femenino y la incidencia elevada de la enfermedad en el periodo fértil de la mujer apoyan la participación de un factor hormonal en el LES (42,86,88,93).

Las manifestaciones clínicas a lo largo de la evolución de la enfermedad se resumen en la figura 4, y no difieren de forma apreciable de las referidas en otras series (35,346-49). Así, la artritis fue el síntoma más frecuente (68%), seguida en orden de frecuencia por las manifestaciones cutáneas (54%), principalmente eritema en vespertilio.

La nefropatía estuvo presente en el 32% de los casos, porcentaje similar al descrito por otros autores (25,38-40). Merece destacarse la variación de formas anatómo-patológicas, siendo las más frecuentes las proliferativas. Hasta fechas muy recientes, la existencia de afección renal en el LES se consideraba como un factor de mal pronóstico; sin embargo, en los últimos años se ha visto que ello no siempre es así, y que la evolución de los pacientes con afección renal no es necesariamente peor que la de aquéllos sin la misma, en especial cuando no existen formas proliferativas (346-49).

Otras manifestaciones clínicas presentes en nuestra serie fueron: serositis (30%), vasculitis y fenómeno de Raynaud (20%), síndrome seco (25%) y afección del sistema nervioso central (16%). Las alteraciones hematológicas más destacables fueron leucopenia (17%), trombocitopenia (20%) y anemia hemolítica (13%).

El LES es una enfermedad caracterizada por la producción de numerosos anticuerpos dirigidos contra múltiples antígenos de las células del propio organismo. Estos autoanticuerpos tienen su origen en la disregulación del sistema inmunitario, sobre el cual actúan factores genéticos, ambientales y hormonales, que alteran tanto la inmunidad celular como la humoral (2,44). Algunos de estos

autoanticuerpos producen directamente una acción citotóxica sobre diferentes células del organismo, mientras que otros forman en el torrente sanguíneo complejos antígeno-anticuerpo que, al ser depositados en los tejidos, producirán las lesiones inflamatorias responsables de la mayoría de las manifestaciones clínicas del LES (35-6).

Entre los diversos autoanticuerpos descritos en el LES, los AAF merecen una especial atención por el enorme interés que ha despertado su estudio en los últimos años. Se caracterizan por ser un grupo heterogéneo de autoanticuerpos adquiridos de forma espontánea, de tipo IgG, IgM o IgA, que van dirigidos contra estructuras fosfolipídicas de las membranas celulares (9-14).

La detección de los AAF se ha efectuando en las últimas dos décadas de forma indirecta mediante diversas técnicas. Las más clásicas son las pruebas coagulométricas, que detectan anticuerpos contra la fracción fosfolipídica del complejo de la protrombinasa y que reciben el nombre genérico de AL (141,154,176-79). Otro método clásico, pero también indirecto, consiste en la detección de una serología luética falsamente positiva (SLFP) mediante técnicas reagínicas (VDRL, RPR) que ponen de manifiesto la presencia de anticuerpos dirigidos contra una mezcla de cardiolipina, lecitina y colesterol (144, 211-20).

No obstante, en los últimos años se han descrito diversas técnicas para la detección directa de AAF (RIA, ELISA) que han permitido el reconocimiento de anticuerpos contra fosfolípidos de carga negativa como la cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico (180-88), o neutra como la fosfatidil-etanolamina y la colina (184,405). De todos ellos, el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (ACL), son los que han merecido un mayor interés por parte de los investigadores. A pesar de los artículos publicados sobre el LES y los AAF, existen numerosas cuestiones controvertidas por resolver.

La mayoría de los estudios para valorar la incidencia de los AAF en pacientes con LES, determinan el AL o los ACL y raramente ambos a la vez, por lo que disponemos de poca evidencia sobre que test es el más eficaz. Además, recientemente se ha observado que no todos los pacientes con AL tienen ACL y viceversa (348,380-81,406-11). Estos anticuerpos podrían reaccionar contra antígenos que comparten algunos pero no todos los epítopes, lo que justificaría el que algunos enfermos solo tengan un test positivo (359-60,416-17).

La incidencia del AL en los pacientes con LES oscila entre el 6% y el 70% según las series publicadas (205-10). La variabilidad puede deberse a diversos factores, aunque lo más probable es que sea consecuencia de diferencias en la sensibilidad de las diversas pruebas de coagulación utilizadas para su detección. Esta variabilidad se debe fundamentalmente a: 1) las preparaciones comerciales de fosfolípidos varían considerablemente en su contenido, cuantitativamente y cualitativamente; 2) la persistencia en el plasma de plaquetas (con fosfolípidos en sus membranas) en número variable a pesar de que previamente este se centrifuga; 3) la inexistencia de una adecuada estandarización en la realización de las técnicas y en la definición de los resultados; y 4) la posible influencia en los resultados de la actividad de la enfermedad y la terapéutica recibida por el paciente (141,208-10). Además, hoy en día, no hay un acuerdo unánime sobre cual de estas pruebas es la más adecuada para la detección del AL, por lo que algunos autores aconsejan practicar una batería de pruebas coagulométricas, y consideran que el paciente es portador de un AL, cuando al menos dos de ellas son positivas (176-77,361,410,417).

De las diferentes pruebas coagulométricas empleadas en esta Tesis, el TTPA (23%) ha mostrado una sensibilidad inferior a otras pruebas como el TVVRD (34%) y el TITD (28%)

(tabla 12). Nuestros resultados, están en concordancia con otros autores (20,361-63,417), para los que el TVVRD sería la técnica más sensible. La falta de sensibilidad del TTPA parece estar en relación con diferencias en el contenido total de fosfolípidos, especialmente de fosfatidilserina, que parece tener un papel importante en la especificidad del AL (209,360). Al valorar el AL cuando al menos dos pruebas eran positivas, la incidencia global en este estudio es del 32%.

Otros inconvenientes añadidos en la detección del AL, son que las pruebas coagulométricas, a diferencia del ELISA, no permiten el estudio rutinario de series amplias de pacientes debido a su laboriosidad, y tampoco la detección del AL en sujetos bajo tratamiento anticoagulante ya que emplean plasma y no suero. En este sentido, Branch et al en 1986 (363) describieron una técnica de ELISA para la detección del AL. Este autor empleaba como antígeno tromboplastina humana obtenida de cerebro de cadáver. Los resultados fueron satisfactorios al observar una buena correlación entre el ELISA y las pruebas coagulométricas. No obstante la obtención de la tromboplastina humana era muy laboriosa, lo que ha impedido su utilización rutinaria en estudios clínicos.

Por ello, uno de los logros principales de esta Tesis, ha sido el desarrollar una técnica de ELISA para la detección del AL, que utiliza una tromboplastina comercial fácilmente obtenible por cualquier laboratorio y que es sencilla y reproducible. La sistemática desarrollada para la puesta a punto de la técnica, ha consistido básicamente en aplicar un ELISA en fase sólida y dos pisos de anticuerpos, el último de ellos conjugado con el enzima fosfatasa alcalina, que permite detectar anticuerpos del isotipo IgG e IgM. Después de probar varios preparados comerciales, nos decidimos por una tromboplastina de origen bovino (Thrombofax^R). La parte más ardua del trabajo ha consistido en la experimentación para determinar las condiciones óptimas de concentración del antígeno para sensibilizar los pocillos, así como las concentraciones de los diferentes anticuerpos empleados, temperatura y tiempo de incubación de las distintas etapas de la técnica. Los resultados obtenidos en este estudio, demuestran que la detección de los anticuerpos antitromboplastina (ATP) por ELISA, es una técnica sencilla, sensible y reproducible. Además, como comentaremos posteriormente, los ATP tienen una mejor correlación con el AL determinado por pruebas coagulométricas, que los otros AAF por ELISA .

Asimismo, en este estudio hemos determinado por ELISA otros AAF. La realización de los ACL, ha sido similar a la descripción original efectuada por Loizou et al (23), con pequeñas variaciones descritas por nuestro grupo (385,414), que hacen referencia a las concentraciones del primer y segundo anticuerpo, así como la cantidad de antígeno empleada para sensibilizar los pocillos. Los otros AAF evaluados han sido los AFS, AFA y AFI. Al igual que para los ATP, los ensayos de laboratorio han ido dirigidos a establecer las condiciones óptimas para cada ELISA.

Con la finalidad de asignar a los resultados obtenidos unas unidades de cálculo sencillo, en este estudio éstas se expresan como índice de unión (IU), que nos muestra la relación entre la densidad óptica (DO) del suero problema y la del grupo control sano. La unidad (1 U.) equivale de esta forma a una DO del suero problema igual a la DO del grupo control sano.

Como control de calidad de la técnica utilizamos un grupo de sueros de referencia positivos para ACL. Estos sueros fueron cedidos por el Dr. E.N. Harris del "Lupus Research Unit" del Hospital Saint Thomas de Londres. Como sueros positivos de referencia para los otros AAF, hemos empleado aquellos que en los ensayos de laboratorio preliminares mostraban los valores más altos de DO. Ello se

debe a que a diferencia de los ACL, no existen sueros de referencia internacionales para los otros fosfolípidos utilizados, y menos aún para los ATP, pues nuestro trabajo constituye la primera descripción de esta técnica.

La determinación de los valores de normalidad se ha establecido en relación a un grupo control de personas sanas. El estudio practicado en este trabajo muestra que la población sana presenta una distribución no normal de los títulos de AAF, con diferencias según el isotipo. Esta distribución pasa a ser de características normales al convertir los IU en sus logaritmos (distribución log-normal). Para evitar al máximo la probabilidad de falsos positivos, hemos considerado como títulos positivos aquellos superiores en 3DE a la media de las DO obtenidas para la población normal (416). Las tablas 5-10, muestran los distintos valores normales, así como los patológicos, de DO e IU para las distintas pruebas de ELISA empleadas. En la tabla 11 se muestran los valores de coeficiente de variación (CV) para las diferentes pruebas. Es de destacar, que los CV intraensayo no fueron superiores al 8%, y que los CV interensayo fueron inferiores al 14% en todos los tests empleados. Estos resultados confirman la reproductibilidad de las pruebas empleadas y su fiabilidad para estudiar a amplios grupos de población.

La incidencia de los distintos AAF en nuestro estudio quedan reflejados en las tablas 12 y 13. Cabe destacar, que el AL y los ATP tienen una incidencia similar (32%), mientras que es algo mayor para los ACL (35%). En cuanto a la relación entre el AL y las distintas técnicas de ELISA, merece hacer las siguientes consideraciones. Entre los pacientes con un AL, el 83% tenían ATP, el 76% ACL y los porcentajes eran menores para los otros fosfolípidos (figura 6). La asociación fue significativa en todos los casos, aunque al emplear el análisis multivariado, los ATP eran los que mostraban la mejor correlación (tabla 14). Estos datos otorgan a nuestra técnica de ELISA unas buenas perspectivas como prueba de rutina para la detección de AAF y, como posible alternativa a las pruebas coagulométricas en la detección del AL. Asimismo, el grupo del hospital Saint Thomas de Londres, mediante el empleo de nuestro método, ha encontrado también una correlación similar (408). La explicación más probable para este hecho, consistiría en que la tromboplastina es una mezcla de fosfolípidos, entre los que predomina la fosfatidilserina y otros fosfolípidos neutros, y en muy poca cantidad la cardiolipina. Por ello, creemos que la determinación de los ATP por ELISA es una técnica complementaria a añadir junto con los ACL, pues nos permiten detectar un abanico más amplio de AAF.

Por otro lado, al analizar la relación entre los ATP y los otros fosfolípidos, como era de esperar la mejor asociación se estableció entre éstos y los AFS y en menor grado con los ACL (figuras 8-10).

La presencia de los AAF, fundamentalmente el AL y los ACL, se ha asociado con la presencia de fenómenos trombóticos, abortos y muertes fetales de repetición y trombocitopenia, entre otras manifestaciones clínico-biológicas (9-14).

La existencia de fenómenos trombóticos en el LES, tanto a nivel arterial como venoso, es un hecho conocido desde hace años, aunque no ha sido hasta fechas recientes, en que éstos se han relacionado con los AAF (9-14). Sin embargo, algunos autores dudan de esta asociación (354).

En nuestro estudio, 7 pacientes (8%) presentaron diversos fenómenos trombóticos, fundamentalmente venosos (figura 11). Hemos encontrado una asociación significativa entre éstos y la presencia del AL y del isotipo IgG de los ATP, ACL y AFS. Es de destacar, que los pacientes con una mayor incidencia de trombosis eran aquellos con títulos más elevados de AAF (figura 12). Es decir, aquellos pacientes con IU > 5 DE (títulos moderados) e IU > 7 DE (títulos fuertes), son los que tienen más trombosis. Estos resultados

están en concordancia con los de otros autores (294,350,416), y aportan una evidencia estadística de que los AAF juegan un papel activo en la patogenia de las trombosis en el LES (417). La sensibilidad del AL y los ATP-IgG para detectar trombosis es del 86% en ambos casos, y para los ACL y AFS-IgG del 71 y 57%, respectivamente. Al efectuar el análisis multivariado, observamos que el AL es la prueba que tiene una mejor correlación con la presencia de trombosis (tabla 17). Nuestros resultados son similares a los de Derksen et al (409), que en un estudio sobre 111 pacientes con LES, encontraron que la detección del AL por técnicas coagulométricas era más sensible que los ACL. Otros autores no están de acuerdo con estos hallazgos (407), ya que consideran que estas discrepancias pueden ser debidas en parte a la técnica empleada para detectar los ACL, o a los criterios de inclusión de los pacientes con trombosis, en este sentido merece destacarse que en este trabajo solo hemos incluido aquellos pacientes que tenían una trombosis aguda. Estos autores, propugnan la determinación conjunta del AL y de los ACL. Creemos que la utilización de los ATP, permitirá un mejor y más rápido screening de los pacientes con LES susceptibles de presentar trombosis, obviando los inconvenientes de las pruebas coagulométricas y beneficiándose de las ventajas del ELISA.

Ninguna paciente presentó un aborto a lo largo de los dos años del estudio. Por ello, como dato estimativo, analizamos aquellas pacientes que habían presentado previamente uno o más abortos. De esta forma, de las 84 mujeres incluidas en el estudio, observamos que 17 (20%) habían tenido abortos previos. Encontramos una asociación significativa con el AL y los ATP-IgG (tabla 18). No obstante, cabe remarcar que la importancia de los datos aquí expuestos queda muy devaluada, pues hacen referencia a una parte del estudio que es retrospectiva, pues como hemos comentado, ninguna paciente tuvo ningún aborto durante el tiempo que duró el presente trabajo. Estos resultados realzan la importancia de analizar las asociaciones entre los AAF y las manifestaciones clínicas presentes y no antiguas, dado que los títulos de AAF pueden variar a lo largo del tiempo.

La presencia de trombocitopenia es el dato biológico más frecuentemente asociado a la presencia de AAF (182,274,294). En nuestro estudio 18 pacientes (20%) la presentaron. Encontramos una correlación significativa con el AL y prácticamente todos los fosfolípidos determinados por ELISA, así como con el RPR. Es de destacar que esta asociación se establece fundamentalmente con el isotipo IgG (Tabla 19) y que los pacientes con una mayor incidencia de trombocitopenia eran aquellos con títulos más elevados de

AAF (figura 13). La rentabilidad de las distintas pruebas empleadas se expone en la tabla 20, entre las que merece destacar que el mayor VP+ correspondía a los ATP-IgG (74%), seguido del AL (52%), AFS-IgG (50%) y de los ACL-IgG (48%). Al efectuar el análisis multivariado, observamos que los ATP-IgG, es la prueba que tiene una mejor correlación con la presencia de trombocitopenia.

Algunos autores han encontrado una asociación entre los AAF y ciertas manifestaciones clínicas de afección del sistema nervioso central (11). Las manifestaciones más frecuentemente relacionadas han sido la mielopatía transversa similar a la esclerosis múltiple (esclerosis lupoide), migraña y corea (278). También se han descrito casos aislados de epilepsia y síndrome de Guillain-Barré (278). Durante el tiempo que duró este trabajo, únicamente observamos manifestaciones clínicas leves de afección del SNC, tales como migraña y epilepsia. No encontramos asociación significativa entre estas manifestaciones y la presencia de AAF, por ninguna de las técnicas empleadas. Probablemente, son necesarios estudios con un número más amplio de pacientes con manifestaciones neurológicas, para confirmar o desmentir, la existencia de asociación entre los AAF y estas manifestaciones clínicas.

Un hecho encontrado por algunos autores, es la asociación de AAF con anemia hemolítica autoinmune con test de Coombs positivo (415). En nuestro estudio 12 pacientes (13%) presentaron una anemia autoinmune. Asimismo encontramos una asociación significativa con los ATP y ACL, aunque en este caso ésta se debía al isotipo IgM y no al IgG, como ocurría en las trombosis y la trombocitopenia (figura 14).

Un dato destacable de esta tesis, reside en la asociación del isotipo IgM de los ATP y los ACL con la presencia de neutropenia. Tres pacientes presentaron cifras de neutrófilos disminuidas y todos ellos tenían títulos moderados o altos de ATP-IgM y ACL-IgM (figura 15). Por el contrario, no encontramos, asociación con la presencia de linfopenia, que es una manifestación biológica muy frecuente en el LES y que es considerada por la ARA como uno de los criterios diagnósticos (123). No obstante, actualmente se acepta que el mecanismo fundamental por el que se produce la linfopenia es debido a la acción de los anticuerpos linfocitotóxicos (356).

En un número reducido de casos, se han descrito la presencia de AAF en enfermos con otras manifestaciones clínico-biológicas (11). En esta Tesis hemos analizado las posibles relaciones entre estos anticuerpos y la existencia de nefropatía lúpica, artritis, afección cutánea, serositis, vasculitis, fenómeno de Raynaud, tiroiditis y síndrome seco. No hemos encontrado correlación estadística entre ninguno de estos parámetros y la presencia de AAF.

Un hecho ampliamente debatido es la asociación de los AAF, concretamente de los ACL, con la presencia de actividad clínica en el LES (13,15-18,355). Isenberg et al (16), observaron que existía una correlación entre los niveles de ACL y la actividad clínica y biológica de esta enfermedad. En este estudio, al igual que otros autores (405,409), no hemos encontrado asociación entre la actividad de la enfermedad y ninguno de los AAF estudiados.

Otro aspecto que hemos estudiado en esta tesis, es la relación entre los diversos AAF y otros marcadores inmunológicos, como los anticuerpos anti-ADN, los anti-ENA y los factores del complemento. Algunos autores (16), han encontrado correlación entre los ACL y la cifra de Ac anti-ADN. Esto ha sugerido la existencia de una reactividad cruzada de los ACL con ciertos determinantes antigénicos de naturaleza fosfolipídica del ADN. Según estas teorías, un

subgrupo de Ac anti-ADN se uniría a los grupos fosfodiéster de la cadena de ADN y, por lo tanto, serían otro grupo de AAF (13,364-66). Sin embargo, en nuestro estudio no hemos hallado ninguna correlación entre los diversos AAF y los Ac anti-ADN. Asimismo, por lo que respecta a los diversos anticuerpos anti-ENA o los factores del complemento, la asociación no ha sido significativa.

El primer aspecto que llama la atención es la diversidad de manifestaciones clínicas en el LES asociadas estadísticamente a la presencia de AAF. No obstante, este amplio abanico puede resumirse en dos grandes grupos: aquéllas relacionadas con fenómenos trombóticos y otras producidas por destrucciones celulares. En el primer grupo se inscriben las trombosis, tanto arteriales como venosas, que pueden afectar a cualquier territorio, como los vasos de las extremidades, coronarios, cerebrales, dérmicos, intraabdominales o placentarios, responsables en muchos casos de los abortos y muertes fetales de repetición. En el otro grupo de manifestaciones se incluyen aquéllas relacionadas con el daño producido sobre diversas células, como la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica, síndrome de Evans. Estas asociaciones permiten definir la existencia de *un síndrome antifosfolípido secundario* en los pacientes con LES, caracterizado por la presencia de AAF a títulos moderados-elevados y las manifestaciones clínicas

ya comentadas, que constituyen un nuevo subgrupo de pacientes en el LES. Dada la existencia de estos dos grupos diferentes de manifestaciones clínicas, es posible también que el mecanismo de acción de los AAF pueda ser diverso (404,411,416) (figura 16).

Las primeras observaciones experimentales sobre la actividad trombogénica de los AAF se deben a Carreras et al (152,246). Estos autores objetivaron que dichos anticuerpos producían la inhibición de la síntesis y liberación de prostaciclina por las células endoteliales, que conduciría a la aparición de fenómenos trombóticos. No obstante, otros autores (412) coinciden en afirmar que los AAF no solo no inhiben este proceso sino que estimulan la síntesis de prostaciclina en los cultivos de células endoteliales.

Más sugestivas son las observaciones de Comp et al (236) que consideran que los AAF provocarían la inhibición de la trombomodulina, una glicoproteína de la membrana de las células endoteliales, que requiere un componente fosfolipídico para su acción y que, al unirse con la trombina (complejo trombomodulina-trombina) activa la proteína C. La proteína C es un agente fibrinolítico que se une con el inhibidor del activador tisular del plasminógeno

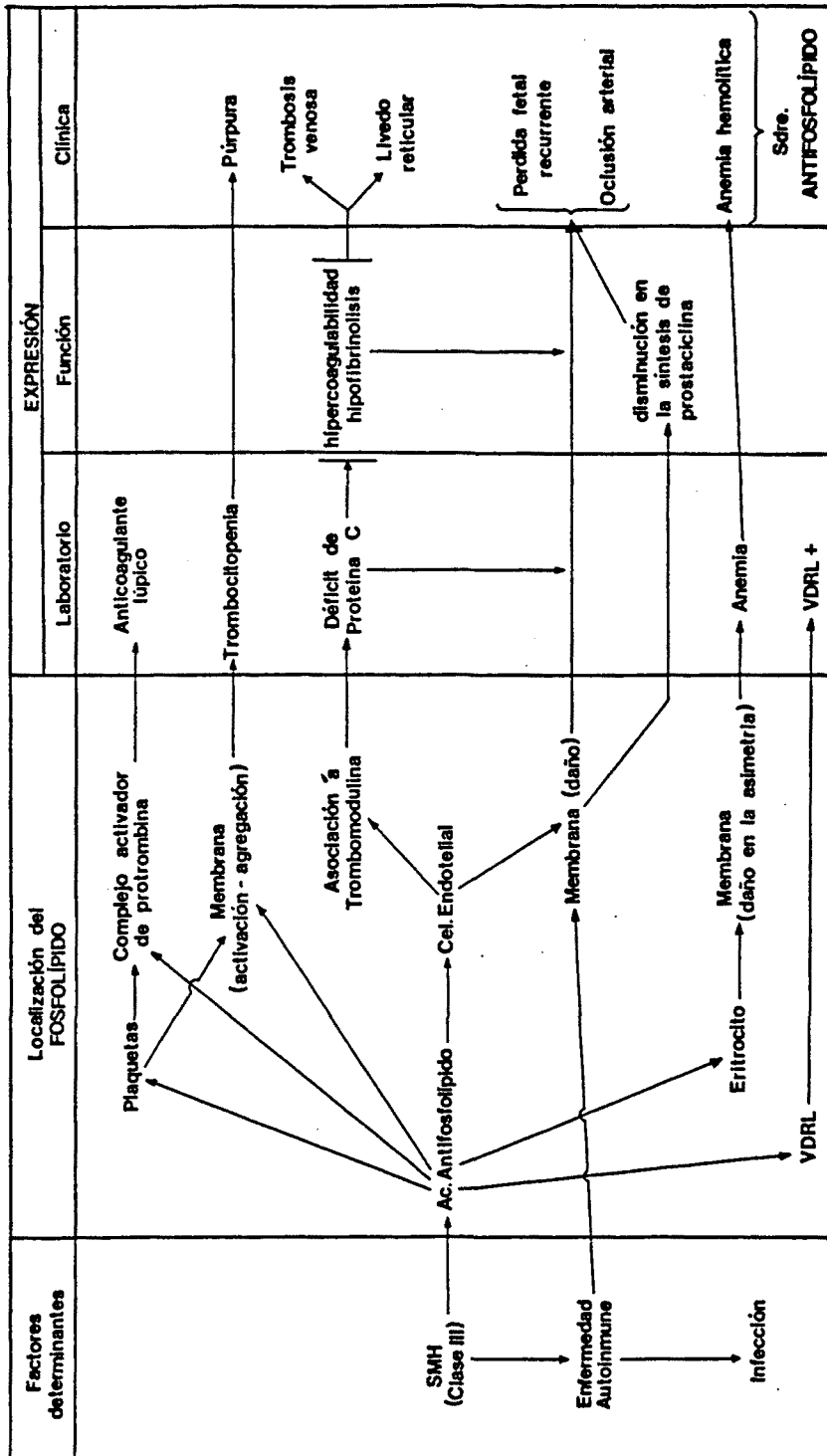


Figura 16. Esquema de los mecanismos de acción de los AAF y su correlación con las manifestaciones clínicas

y forman un complejo, por lo que éste resulta inhibido como consecuencia de ello, e inactiva a los factores V y VIII activados. La interacción de los AAF con el fosfolípido asociado a la trombomodulina evitaría la activación de la proteína C y favorecería la aparición de trombosis (235,240). Otra hipótesis atractiva que implicaría de forma indirecta a los AAF en la patogenia de las trombosis es que los pacientes desarrollen anticuerpos antiidiotipo (anti-AAF) (234). Estos anticuerpos podrían imitar la imagen interna del autoantígeno y tener una estructura similar a la de los fosfolípidos procoagulantes.

Resulta de especial interés el hallazgo por Escolar et al. (404), que el plasma de pacientes afectos de un LES y con AAF, provoca un aumento significativo de la agregabilidad plaquetaria sobre un modelo experimental de perfusión, a diferencia del plasma de sujetos normales o de pacientes con LES sin AAF. Este estudio constituye la primera demostración experimental de que los AAF están realmente implicados en la producción de trombosis.

La aparición de trombocitopenia y anemia hemolítica se atribuye a la destrucción de plaquetas y hematíes como consecuencia de la unión de los AAF con fosfolípidos de carga negativa de las membranas de estos elementos sanguíneos. La destrucción se produciría por la acción

lítica del complemento en los vasos sanguíneos o tras su captación por el sistema mononuclear fagocítico (114,404). Es de destacar que los fosfolípidos de carga negativa se encuentran en la parte interna de las membranas de plaquetas y hematíes, por lo que no se encuentran estimulados de forma constante por los AAF. En cambio, la lesión de estas células, o la simple activación y/o agregación plaquetaria, provoca la exteriorización de estos fosfolípidos y su exposición a la acción de los AAF (158). Por otra parte, la presencia de alteraciones neurológicas podría deberse, como ya se ha comentado anteriormente, tanto a la existencia de fenómenos trombóticos (accidentes vasculares cerebrales, corea) como a la acción directa sobre las células nerviosas (mielopatía transversa). A este respecto, son interesantes los estudios de Hirano et al. (283) que detectan anticuerpos linfocitotóxicos que presentan reactividad cruzada con el tejido cerebral y los glicolípidos de la membrana de los linfocitos, por lo que es posible que una subpoblación de anticuerpos linfocitotóxicos esté constituida por AAF (279).

Pese a la existencia de estas sugestivas hipótesis etiopatogénicas, un aspecto inquietante es el hecho que no todos los pacientes con AAF presentan las mismas manifestaciones y, además, algunos permanecen asintomáticos.

Con referencia a este aspecto tan problemático, resultan interesantes algunos de los hallazgos de la presente Tesis sobre la correlación entre el título e isotipo de los AAF y la existencia de algunas manifestaciones clínico-biológicas. Así, en el caso de las trombosis y trombocitopenia están relacionadas con el isotipo IgG de los ATP, AFS y ACL. Además, la asociación guarda una correlación casi lineal con los títulos de AAF (figuras 12 y 13). Estos datos, son similares a los de Harris et al. (294) que demostraron que los títulos más elevados de ACL son los que muestran mayor valor de predicción positiva de aparición de manifestaciones clínicas. En el caso de la anemia hemolítica y la neutropenia, la correlación se establece con el isotipo IgM (figuras 14 y 15). Según Alarcón-Segovia (404), existe la posibilidad de que este isotipo favorezca mejor la acción lítica del complemento sobre los hematíes o su captación por el sistema mononuclear fagocítico.

Asimismo, tampoco se conoce el agente desencadenante de la exteriorización de los fosfolípidos, inicialmente situados en la parte interna de las membranas celulares, el cual podría ser determinante en la aparición de manifestaciones clínicas (411).

Finalmente, parece altamente probable que deban existir otros fenómenos, algunos aún desconocidos en la actualidad, que participen, quizás asociados a los AAF, en la patogenia de estas manifestaciones. Así, en la producción de trombosis en el LES y otras enfermedades autoinmunes pueden coexistir otros factores como vasculitis (404), coagulación intravascular diseminada (165), endocarditis de Libman-Sacks (379), síndrome nefrótico (371) y déficit de antitrombina III, proteína S o proteína C (372), además de los factores conocidos de riesgo aterógeno (hipertensión, tabaquismo, hiperlipemia, diabetes, etc.) y de estasis venoso (373-74). En la patogenia de los abortos y muertes fetales de repetición también pueden participar factores como los anticuerpos anti-Ro (273) o los linfocitotóxicos y las causas ovulares o maternas habituales (anomalías cromosómicas, infecciones, etc.) (376,413). Finalmente, en la etiopatogenia de la trombocitopenia en el LES se ha incriminado también la acción de anticuerpos antiplaquetarios (157) y antihistonas (369).

En conclusión, los AAF parecen jugar un papel importante en el desarrollo de fenómenos trombóticos y diversas alteraciones hematológicas y neurológicas. Este papel se desprende, en primer lugar, del hallazgo de una correlación significativa entre su presencia y la existencia de estas manifestaciones clínicas y, en segundo lugar, de

los resultados de diversos estudios experimentales in vitro que son compatibles con una participación de los AAF en la producción de estas alteraciones. No obstante, su potencial etiopatogénico in vivo no está suficientemente determinado y es preciso delimitar su ubicación dentro de los mecanismos patogénicos presentes en las enfermedades autoinmunes.

Otro aspecto que es preciso destacar, es el que hace referencia a la terapéutica que debe administrarse a los pacientes con AAF. Varios investigadores (176,192, 198,245,287-89) han observado una disminución en la actividad del AL tras tratamiento con corticosteroides o inmunosupresores. Cabe destacar el estudio de Lubbe et al. (271), en el que describen 6 mujeres con LES y abortos de repetición, todas ellas con AL. El tratamiento de las mismas con prednisona y aspirina conllevó a una desaparición del AL y permitió que los embarazos llegaran a término de un modo satisfactorio. Estos hallazgos han sido posteriormente comprobados por otros autores en series más amplias de pacientes (246,286,290). En un estudio reciente, efectuado por nuestro grupo en combinación con el Servicio de Obstetricia de nuestro hospital, la administración de ácido acetil-salicílico en dosis bajas se ha demostrado eficaz para obtener fetos vivos en mujeres con AAF y abortos de repetición (413).

El tratamiento de los enfermos con AAF se basa en la premisa de que éstos desarrollan un papel etiopatogénico en la trombosis, trombocitopenia y abortos de repetición. No obstante, debemos tener en cuenta que no todos los enfermos con AAF presentan estas complicaciones. Actualmente, se considera que probablemente no está justificado el tratamiento de los enfermos con AAF, incluso con títulos elevados, sin manifestaciones clínicas activas, excepto en el caso de las mujeres embarazadas con AAF y antecedentes de abortos. Asimismo, dada la morbilidad y mortalidad potencial en la recurrencia de accidentes vasculares cerebrales o trombosis venosas con tromboembolismos pulmonares, parece indicado disminuir los niveles de AAF en los enfermos que han presentado previamente alguno de estos episodios. El problema radica en el hecho de determinar qué tratamiento es el más idóneo en estos casos (331). El papel de los antiagregantes plaquetarios y de los anticoagulantes orales en la prevención de las trombosis recurrentes en enfermos con AAF es incierto. La experiencia de diversos grupos de investigación y del nuestro, parece demostrar que algunos enfermos continúan presentando trombosis a pesar de una adecuada terapia anticoagulante. No obstante, hoy en día se aconseja la utilización conjunta de anticoagulantes orales durante periodos prolongados de tiempo, asociados ocasionalmente a drogas inmunosupresoras, como los corticoides, en todos aquellos enfermos con historia de

trombosis y con AAF (291-330,402,413-14).

Como hemos comentado en la revisión bibliográfica, al inicio de esta Tesis Doctoral, el interés por el estudio de los AAF en los últimos años, ha llevado a la descripción de una nueva entidad denominada *síndrome antifosfolípido primario*. Este síndrome hace referencia a pacientes jóvenes con trombosis venosas, infartos de miocardio o accidentes vasculares cerebrales, sin factores de riesgo vascular y de mujeres con abortos y/o muertes fetales de repetición de etiología no aclarada, en los cuales se objetiva la presencia de AAF como única alteración autoinmune destacable (353,369). En nuestra opinión (402), este síndrome constituye probablemente una entidad con unas características clínicas y biológicas propias. No obstante, ante la presencia de este cuadro se debe descartar con seguridad la existencia de otra enfermedad autoinmune subyacente, como el LES, que utilice como forma de presentación esta sintomatología. Creemos que este concepto, en un futuro próximo, obligará al médico a modificar el enfoque diagnóstico frente a los pacientes con trombosis y abortos de repetición, hasta ahora considerados como idiopáticos. Sin embargo, es preciso un mayor número de estudios y un seguimiento más prolongado de estos enfermos para determinar la incidencia real de este síndrome y profundizar en su etiopatogenia y evolución.

El estudio de los AAF ha merecido y merecerá en el futuro numerosos estudios, ya que aún quedan muchas cuestiones por resolver (378-406). A lo largo de esta Tesis Doctoral hemos analizado algunos de los problemas que el estudio de los AAF conlleva. En el campo de los métodos de laboratorio hemos desarrollado una nueva técnica de ELISA, que emplea una tromboplastina comercial, que creemos facilitará la detección del AL. En cuanto a la asociación de los AAF con las diversas manifestaciones clínicas, hemos contribuido a un mejor conocimiento de las mismas y su correlación con los distintos tipos de AAF y las técnicas de laboratorio correspondientes. No obstante, es preciso profundizar en los diversos aspectos que aquí hemos comentado. Todo ello, conllevará a la elaboración de protocolos terapéuticos adecuados, con la finalidad última de evitar las complicaciones, en ocasiones fatales, que los pacientes con AAF pueden presentar.

VII. RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los trastornos inmunitarios que intervienen en la etiopatogenia del LES son tan variados y complejos, que hasta la actualidad no se ha podido determinar con precisión cual es el fenómeno inicial que desencadena el proceso, que culmina con una activación policlonal de los linfocitos B y la formación de numerosos autoanticuerpos, responsables de la mayoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Entre los diversos autoanticuerpos descritos en el LES, los anticuerpos antifosfolípido (AAF) destacan por el gran interés que su estudio ha despertado en los últimos años. Se caracterizan por ser un grupo heterogéneo de autoanticuerpos adquiridos de forma espontánea, de tipo IgG, IgM o IgA, que actúan contra estructuras fosfolipídicas de las membranas celulares. Algunos estudios clínicos han demostrado que los pacientes con LES y AAF presentan una incidencia elevada de fenómenos trombóticos, abortos y muertes fetales de repetición y trombocitopenia.

La detección de los AAF se ha realizado en las últimas dos décadas de forma indirecta mediante diversas técnicas. Las más clásicas son las pruebas coagulométricas, que detectan anticuerpos contra la fracción fosfolipídica del complejo de la protrombinasa y que reciben el nombre genérico de anticoagulante lúpico (AL). Otro método clásico, pero también indirecto,

consiste en la detección de una serología luética falsamente positiva (SLFP) empleando técnicas reagínicas (VDRL, RPR) que ponen de manifiesto la presencia de anticuerpos dirigidos contra una mezcla de cardiolipina, lecitina y colesterol.

Más recientemente, se han descrito diversas técnicas para la detección directa de los AAF, como el radioinmunoensayo (RIA) y el enzimoimmunoensayo (ELISA), que han permitido reconocer otros anticuerpos contra fosfolípidos de carga negativa como la cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico, o neutra como la fosfatidiletanolamina y la colina.

La mayoría de los estudios para valorar la incidencia de los AAF en pacientes con LES, determinan el AL o los ACL, y raramente ambos a la vez, por lo que disponemos de pocos datos sobre cual es el más eficaz. Además, recientemente se ha observado que no todos los pacientes con AL tienen ACL y viceversa. Estos anticuerpos podrían reaccionar contra antígenos que comparten algunos pero no todos los epítopes, lo que justificaría el que algunos enfermos solo tengan un test positivo.

La incidencia del AL en los pacientes con LES oscila ampliamente según las series publicadas. La variabilidad puede deberse a diversos factores, aunque lo más probable

es que sea consecuencia de diferencias en la sensibilidad de las diversas pruebas de coagulación utilizadas para su detección. Además, hoy en día, no existe un acuerdo unánime sobre cual de estas pruebas es la más adecuada para la detección del AL, por lo que algunos autores aconsejan practicar una batería de pruebas coagulométricas, y consideran que el paciente es portador de un AL, cuando al menos dos de ellas son positivas. Otros inconvenientes añadidos en la detección del AL, son que las pruebas coagulométricas, a diferencia del ELISA, no permiten el estudio rutinario de series amplias de pacientes debido a su laboriosidad, y tampoco la cuantificación de los niveles de anticuerpos. Por último, dificultan la detección del AL en sujetos bajo tratamiento anticoagulante ya que emplean plasma y no suero. En este sentido, Branch et al. describieron un ELISA que empleaba tromboplastina humana para determinar el AL, aunque debido a su dificultad técnica, no ha podido ser empleada de forma rutinaria.

Aunque los ACL en el LES, han sido los AAF mejor estudiados, no obstante, todavía existe controversia sobre su relación con algunas manifestaciones clínico-biológicas del LES, así como su posible utilidad como marcadores de actividad clínica de la enfermedad.

Recientemente, se han desarrollado nuevas técnicas de ELISA que detectan otros AAF dirigidos contra otras estructuras fosfolipídicas distintas a la cardiolipina, tales como la fosfatidilserina (AFS), fosfatidilinositol (AFI) y ácido fosfatídico (AFA). Hasta el momento actual disponemos de pocos estudios prospectivos sobre poblaciones amplias de pacientes con LES, en los que se hayan estudiado estos AAF, por lo que existen numerosas incógnitas en cuanto a su correlación con las distintas manifestaciones clínicas y biológicas y por lo tanto sobre su posible utilidad práctica.

En base a las consideraciones previas, los objetivos de la presente Tesis Doctoral han sido los siguientes: 1) determinar la incidencia del AL en el LES, en base al empleo de una amplia batería de pruebas coagulométricas, a fin de valorar la utilidad de cada una de ellas; 2) desarrollar una técnica de ELISA para determinar el AL, que fuera sencilla, reproducible y que permitiera sustituir a las pruebas coagulométricas; 3) determinar la incidencia de los ACL por ELISA, junto con otros AAF, como los AFS, AFA y AFI; 4) evaluar la interacción de los distintos AAF entre sí; y por último, 5) correlacionar los distintos AAF determinados en este estudio con la presencia de diversas manifestaciones clínicas con la finalidad de comprobar si definen algún subgrupo clínico, y establecer la prueba más eficaz en cada caso.

Para efectuar este estudio, durante dos años (1988-1989) hemos estudiado de forma prospectiva 92 pacientes diagnosticados de LES en base a los criterios de la Asociación Americana de Reumatología (ARA). Como grupo control hemos utilizado 100 personas sanas donantes voluntarios de sangre con serología luética negativa.

La obtención de los datos se realizó mediante la aplicación de un protocolo clínico-biológico. Las diferentes pruebas de laboratorio para determinar los AAF del estudio fueron efectuadas personalmente por el doctorando. El resto de parámetros biológicos se efectuaron según técnicas estandarizadas en el laboratorio de Inmunología del Hospital Clínico.

De los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral se obtienen las siguientes conclusiones:

1. Análisis clínico de la serie

1.1 La distribución por sexos, edad de inicio de la enfermedad, manifestaciones clínicas e incidencia de nefropatía han sido similares a las descritas en la literatura.

1.2 La incidencia de trombosis en nuestra serie fue del 8% y la trombocitopenia estuvo presente en el 20% de los casos.

2. Estudio de los anticuerpos antifosfolípido (AAF)

2.1 Detección del AL mediante pruebas coagulométricas

2.1.1 Al evaluar el AL, cuando al menos dos pruebas coagulométricas son positivas, la incidencia global del AL es del 32%.

2.1.2 La prueba más sensible para la detección del AL ha sido el tiempo del veneno de víbora de Russell diluído (TVVRD), que ha sido positiva en el 34% de los casos, a continuación el tiempo de inhibición de la tromboplastina tisular diluída (TITD) en el 28% y el tiempo de tromboplastina tisular activada (TTPA) en el 23% de los pacientes.

2.2 Determinación de los diferentes AAF por ELISA

2.2.1 La técnica de ELISA en fase sólida con la utilización de distintos fosfolípidos como antígenos, permite detectar los AAF de los isotipos IgG e IgM de forma estandarizada y reproducible. Los coeficientes de variación intraensayo para las diferentes pruebas de ELISA empleados son inferiores al 8%, y no superan el 14% en los interensayos.

- 2.2.2 La utilización del Índice de Unión (IU) permite asignar a los resultados unas unidades de cálculo sencillo. La unidad (1 U) equivale a una densidad óptica (DO) del suero problema igual a la DO del suero control sano.
- 2.2.3 Los valores de los distintos AAF determinados por ELISA en la población normal siguen una distribución log-normal, con diferencias según el isotipo (IgG o IgM).
- 2.2.4 Para establecer el valor patológico (cut-off) para cada AAF, es necesario considerar aquellos superiores a 3 DE de la media de las DO de la población sana, para evitar al máximo los falsos positivos.

2.3 Incidencia de los distintos AAF

- 2.3.1 La incidencia de los Ac antitromboplastina (ATP) en nuestra serie es del 35% (14% IgG, 14% IgM y un 7% ambos isotipos).
- 2.3.2 La incidencia de los Ac anticardiolipina (ACL) es del 37% (16% IgG, 13% IgM y 8% ambos isotipos).

- 2.3.3 Los otros AAF mostraban los siguientes porcentajes: 32% para los Ac antifosfatidilserina (AFS), 28% para los Ac anti ácido fosfatídico (AFA), y 24% para los Ac antifosfatidilinositol (AFI).
- 2.3.4 La SLFP fue positiva solo en el 22% de los pacientes.
- 2.4 Relación entre los distintos AAF determinados por técnica de ELISA y el AL por pruebas coagulométricas.
- 2.4.1 La asociación entre la presencia del AL y los AAF por ELISA fue significativa en todos los casos, aunque fue mayor para los ATP ($p < 0.001$) y ACL ($p < 0.001$). Es de destacar, que esta asociación se establece fundamentalmente entre el isotipo IgG de los distintos AAF y el AL.
- 2.4.2 Mediante el empleo del análisis multivariado, observamos que la prueba que mostraba la mejor correlación con el AL eran los ATP-IgG ($p < 0.001$).

- 2.4.3 Al analizar la correlación entre los valores de las pruebas coagulométricas y los títulos de los AAF por ELISA, encontramos una asociación significativa entre los ATP-IgG y el TVVRD, los ACL-IgG y el TVVRD y entre los AFS-IgG y el TVVRD.
- 2.4.4 Nuestros resultados demuestran que los ATP por ELISA permiten una fácil y rápida detección del AL, y que podrían sustituir a las pruebas coagulométricas como prueba de screening en poblaciones amplias de pacientes.
- 2.5 Relación entre los Ac anti-tromboplastina y los otros AAF por ELISA.
- 2.5.1 Al analizar los títulos de los ATP con los otros AAF, observamos que la mejor correlación se establecía con los isotipos IgM de los diferentes ELISA empleados, si bien, esta era más significativa con los AFS-IgM ($p < 0.001$) y los ACL-IgM ($p < 0.01$).
- 2.5.2 En relación al isotipo IgG, únicamente había una correlación significativa con los AFS-IgG ($p < 0.01$) y en menor grado con los ACL-IgG ($p < 0.01$).

3. Asociación entre los AAF y manifestaciones clínicas y biológicas del LES.

3.1 Asociación con trombosis

3.1.1 Hemos encontrado una asociación significativa entre las trombosis y el AL, así como los isotipos IgG de los ATP, ACL y AFS.

3.1.2 Es de destacar, que los pacientes con una mayor incidencia de trombosis eran aquellos con títulos más elevados de AAF.

3.1.3 La sensibilidad del AL y los ATP-IgG para detectar trombosis es del 86% en ambos casos, y para los ACL y AFS-IgG del 71 y 57%, respectivamente.

3.1.4 Al efectuar el análisis multivariado, observamos que el AL es la prueba que tiene una mejor correlación con la presencia de trombosis ($p < 0.001$).

3.2 Asociación con abortos de repetición

3.2.1 Ninguna paciente presentó un aborto a lo largo de los dos años del estudio. Un 20% de las pacientes tenían antecedentes de abortos previos.

3.2.2 Encontramos una asociación significativa entre el AL y los ATP-IgG y el antecedente de abortos previos.

3.3 Asociación con trombocitopenia

3.3.1 Encontramos una correlación significativa con el AL y prácticamente todos los fosfolípidos determinados por ELISA, así como con el RPR. Esta asociación se establece con el isotipo IgG. Los pacientes con una mayor incidencia de trombocitopenia eran aquellos con títulos más elevados de AAF.

3.3.2 El mayor valor de predicción positivo correspondía a los ATP-IgG (74%); seguido del AL (52%), AFS-IgG (50%) y de los ACL-IgG (48%).



3.3.3 Al efectuar el análisis multivariado, observamos que los ATP-IgG, es la prueba que tiene una mejor correlación con la presencia de trombocitopenia ($p < 0.001$).

3.4 Asociación con otras manifestaciones clínico-biológicas en el LES.

3.4.1 En nuestra serie 13% pacientes presentaron una anemia hemolítica autoinmune. Encontramos una asociación significativa con los ATP y ACL, aunque en este caso ésta se debía al isotipo IgM y no al IgG, como ocurría con la trombosis y la trombocitopenia.

3.4.2 Tres pacientes presentaron neutropenia y todos ellos tenían títulos moderados o altos de ATP-IgM y ACL-IgM.

3.4.3 No hemos encontrado asociación entre la actividad de la enfermedad y ninguno de los AAF estudiados.

3.4.4 Asimismo, no hemos encontrado correlación entre la presencia de los AAF y afección del sistema nervioso central, ni ninguna otra de las manifestaciones clínicas del LES.

3.4.5 No hemos encontrado en esta Tesis ninguna asociación entre la presencia de los AAF y los diversos parámetros inmunológicos estudiados.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Fukase M. Systemic lupus erythematosus. A: Fukase M, ed. Systemic lupus erythemaosus. Baltimore, University Park Press 1980: VII-XIII.
2. Steinberg AD. Studies of immune regulation. A: Decker JL. Moderator. Systemic lupus erythematosus: evolving concepts. Ann Intern Med 1979; 91: 587-604.
3. Alarcón Segovia D. Cellular immunity and its regulation in SLE. Clin Rheum Dis 1982; 8: 63-75.
4. Morrow WJW, Youinou P, Isenberg DA, Snaith ML. Systemic lupus erythematosus: 25 years of treatment related to immunopathology. Lancet 1983; II: 206-210.
5. Steinberg AD, Ravech ES, Laskin CA, Miller ML, Steinberg RT. Genetic, enviromental and cellular factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25: 734-43.
6. Steinberg AD, Howard RS, Laskin CA, Steinberg BJ, Smolen JS. Studies of immune abnormalities in systemic lupus erythematosus. Am J Kidney Dis 1982; 2 (sup 1): 101-110.
7. Tron F. La surveillance immunologique des malades atteints de lupus érythemateux disséminé. Nouv Presse Med 1980; 9: 1619.1621.
8. Brentjens JR, Andres GA. The pathogenesis of extrarenal lesions in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1977; 20: 829-833.

9. Hughes CRV, Harris EN, Gharavi AE. Antiphospholipid antibodies. A: Gupta S, Talal N, ed. Immunology of Rheumatic Diseases. Nova York, Londres, Plenum Medical Book Company 1985; 251-169.
10. Gastineau DA, Kazmier FJ, Nichols WL, Bowie EJW. Lupus anticoagulant: an analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. Am J Hematol 1985; 19: 265-275.
11. Asherson RA, Harris EN. Anticardiolipin antibodies: clinical associations. Postgrad Med J 1986; 62: 1081-1087.
12. Thiagarajan P, Shapiro SS, DeMarco L. Monoclonal immunoglobulin M coagulation inhibitor with phospholipid specificity. J Clin Invest 1980; 66: 397-405.
13. Colaço CB, Elkou KB. The lupus anticoagulant. Arthritis Rheum 1985; 28: 67-74.
14. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. Br Med J 1983; 287: 1088-1089.
15. Leung ACT. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Br Med J 1983; 287: 1128.
16. Isenberg DA, Colaço CB, Dudeney C, Todd-Pokropek A, Snaith ML. The relationship of anti-DNA antibody idiotypes and anticardiolipin antibodies to disease activity in systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore) 1986; 65: 46-55.
17. Eilat D, Zlotnick AY, Fischel R. Evaluation of the cross-reaction between DNA and anticardiolipin antibodies in SLE and experimental animals. Clin Exp Immunol 1986; 65: 269-278.

18. Rauch J, Tannerbaun IT, Stollar BD, Schwartz RS. Monoclonal anticardiolipin antibodies bind to DNA. *Eur J Immunol* 1984; 14: 529-534.
19. Green D, Hougie C, Kazmier FJ, Lechner K, Mannucci PM, Rizza CR, Sultan Y. Report of the working party on acquired inhibitors of coagulation: studies of the lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 1983; 49: 144-146.
20. Thiagarajan P, Shapiro SS. Lupus anticoagulants. En: Colman RW ed. *Methods in hematology: disorders of thrombin formation other than hemophilia*. Nova York, Livingston 1983; 101-108.
21. Triplett DA, Brandt JT, Maas RL. The laboratory heterogeneity of lupus anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 946-951.
22. Brandt JT, Triplett DA, Musgrave K, Orr C. The sensitivity of different coagulation reagents to the presence of lupus anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 120-124.
23. Loizou S, McCrea JD, Rudge AC, Reynolds A, Boyle CC, 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.
24. Quamar T, Goei S, Lockshin M. Assay characteristics and cross-reactivity of antibody to cardiolipin. *Arthritis Rheum* 1986; 29: S13 (abstract).
25. Fries JF, Holman HR. *Major problems in Internal Medicine: Systemic lupus erythematosus. A clinical analysis*. Philadelphia, Saunders WB. 1975.

26. Godeau P, Herreman G, Wechsler B. Le lupus érythémateux. Historique et évolution des idées. Rev Prat 1976; 26: 923-925.
27. Talbott JH. Historical background of discoid and systemic lupus erythematosus. A: Dubois EL, ed. Lupus erythematosus. 2^a ed. Los Angeles, University Southern California Press 1976: 1-11.
28. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Pathology of disseminated lupus erythematosus. Arch Path 1941; 32: 569-631.
29. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the "tart" cell and "LE" cell. Proc Staff Meet Mayo Clin 1948; 23: 25-28.
30. Friou GJ. Immunofluorescence and antinuclear antibodies. Arthritis Rheum 1964; 7: 161-166.
31. Dixon FJ, Andrews BS, Eisemberg RA et al. Etiology and pathogenesis of a spontaneous lupus like syndrome in mice. Arthritis Rheum 1978; 21 (sup): S64-S67.
32. Stevens MB. Systemic lupus erythematosus clinical issues. Springer Semin Immunopathol 1986; 9: 251-270.
33. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. A: Parker CHW, ed. Clinical immunology, Philadelphia. WB Saunders 1980: 585-631.
34. Steinberg AD. Modern concepts of systemic lupus erythematosus. Prog Clin Rheumatol 1987; 1: 1-31.

35. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, Stevens MB. Systemic lupus erythematosus: A review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 285-295.
36. Mannik M. Pathophysiology of circulating immune complexes. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 783-787.
37. Blaese M, Broder S, Krakauer RS. Disorders of suppressor immunoregulatory cells in the pathogenesis of immunodeficiency and autoimmunity. A: Waldmann TA. Moderator. *Ann Intern Med* 1978; 88: 226-238.
38. Dubois EL, Wallace DJ. Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. A: Dubois EL, ed. *Lupus erythematosus*. 3r.ed. Lea & Febinger, Philadelphia, 1987: 317-449.
39. Rothfield N. Clinical features of systemic lupus erythematosus. A: Kelly NW, Harris D, Ruddys S, Sledge BC, eds. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia. WB Saunders 1980: 1106-1132.
40. Meyer O, Margulis J, Kahn MF. Lupus éryhémateux disséminé. A: Kahn MF, Peltier AP, ed. *Maladies dites systémiques*. Paris, Flammarion 1983: 202-295.
41. Steinberg AD. Systemic lupus erythematosus. A: Wyngaarden JB, Smith LLH, ed. *Cecil's textbook of Medicine*. 17ed. Philadelphia. WB Saunders 1985: 1924-1932.

42. Manolius N, Schrieber L. Current concepts in the etiopathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Aust NZ J Med* 1986; 16: 729-743.
43. Christian CL. Systemic lupus erythematosus. Clinical manifestations and prognosis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 887-888.
44. Walport MJ, Black CM, Batchelor JR. The immunogenetics of SLE. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 3-21.
45. Smolen JS, Chused TM, Leiserson WM et al. Heterogeneity of immunoregulatory T-cell subsets in systemic lupus erythematosus. Correlation with clinical features. *Am J Med* 1982; 72: 783-790.
46. Gaudreau A, Amor B, Kahn MF et al. Clinical significance of antibodies to soluble extractable nuclear antigens (anti-ENA). *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 321-327.
47. Clotet B, Guardia J, Pigrau C et al. Incidence and clinical significance of anti-ENA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumat* 1984; 13: 15-20.
48. Beaufils M, Kouk F, Mignon et al. Significado clínico de los anticuerpos anti-Sm en el lupus eritematoso sistémico. *Am J Med (ed. esp.)* 1983; 17: 101-105.
49. Coca A, Font J, Pastor M et al. Incidence and clinical significance of the ENA-antibodies (Sm, RNP, SS-B) in systemic lupus erythematosus. XVII International Congress of Internal Medicine. Kyoto 1984. Abstract; 276.

50. Rubin RL, Joslin FG, Tan EM. Specificity of antihistone antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 779-782.
51. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M et al. Serologic and HLA association in subacute cutaneous lupus erythematosus. A clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982; 97: 664-671.
52. Westen WL, Harman C, Peebles C et al. Serologic marker for neonatal lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1982; 107: 377-382.
53. Font J, Cardellach F. Lupus eritematoso sistémico: ¿enfermedad o síndrome? *Med Clin (Barce)* 1985; 84: 657-659.
54. Smolen JS, Steinberg AD, Chused TM. The lupus subset idea. A: Smolen JS, Zielinsky CC. *Systemic lupus erythematosus. Clinical and experimental aspects.* Springer-Verlag, Londres, 1987: 290-297.
55. Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 1-54.
56. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. *Arch Intern Med* 1974; 134: 1027-1031.
57. Fukase M. The epidemiology of SLE in Japan. En Fukase M. (Ed) *Systemic lupus erythematosus.* University Park Press, Baltimore. 1980; 3-10.
58. Christian Ch L. Clues from genetic and epidemiologic studies. *Arthritis Rheum* 1978; 21 (supp) S130-S133.

59. Baker SB, Rovira JR, Caupion EW, Mills JA. Lupus eritematoso sistémico de inicio tardio. Am J Med (ed. española) 1979; 9: 337-342.
60. Gossat DM, Walls RS. Systemic lupus erythematosus in later life. Am J Med 1982; 1: 297-299.
61. J. Font, L. Pallarés, R. Cervera, A. López-Soto, M. Navarro, X. Bosch and M. Ingelmo. Systemic lupus erythematosus in the elderly: Clinical and serological characteristics. Ann Rheum Dis 1990 (en prensa).
62. Schuller J. Lupus childhood. Clin Rheum Dis 1982; 8: 219-228.
63. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M y cols. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25: 601-617.
64. Font J, Pallarés L, Cervera R y cols. Lupus eritematoso sistémico: Análisis de 200 casos. An Med (Barc) 1988; 74: 58.
65. Cabré J, Pedreira JD, Esteban R y cols. Manifestaciones clínicas, biológicas y evolutivas del LES. Med Clin (Barc) 1977; 68: 223-228.
66. Talal N. Sex hormone and modulation of immune response in SLE. Clin Rheum Dis 1982; 8: 23-28.
67. Miller MH, Orowitz MB, Sladmann DD, Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in males. Medicine 1988; 62: 327-334.
68. Reveille JO, Bias WB, Winkelstein JA. Familial systemic lupus erythematosus. Immunogenetic studies in eight families. Medicine 1983; 62:21-35.

69. Hughes GRV. Lupus eritematoso sistémico. En: Enfermedades del tejido conectivo. Edic. Consulta (Barcelona) 1987; 4-78.
70. Schur PH, Carpenter CB. Sharing of HLA haplotype by parents of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1983; 26: 1104-1110.
71. Scherak O, Smolen JS, Mayr WR. Prevalence of HLA-DRw₂ not increased in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1979; 301: 612.
72. Celada A, Barras C, Benzonana G, Jeannet M. Increased frequency of HLA-DRw₃ in systemic lupus erythematosus. Tissue Antigens 1980; 15: 283-288.
73. Bell DA, Maddison PJ. Serologic subsets in systemic lupus erythematosus: an examination of autoantibodies in relationship to clinical features of disease and HLA antigens. Arthritis Rheum 1980; 23: 1268-1273.
74. Schur P, Meyer IL, Carpenter CB, Garovoy MR. Systemic lupus erythematosus and the major histocompatibility complex (MHC). Arthritis Rheum 1981; 24 (sup): S32.
75. Ahearn JM, Provost TT, Dorsch CA et al. Interrelationships of HLA-DR, MB and MT phenotypes, autoantibody expression and clinical features in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25: 1031-1040.
76. Reinertsen JL, Klippel JH, Johnson AH, Steimberg AD, Decker ML, Mann DL. B-lymphocyte alloantigens associated with systemic lupus erythematosus. N Eng J Med 1978; 299: 515-518.

77. Mayes E, Fuchs S. Linkage between immune response potential to DNA and X chromosome. *Nature* 1974; 249: 167-169.
78. Shulman LE. Familial studies in SLE. A: Fukase M ed. *Systemic lupus erythematosus*. Baltimore, University Press 1980: 53-57.
79. Alarcón-Segovia D, Díaz-Jouanen E. Lupus subsets and their relationship to genetic and environmental factors. A: Fukase M ed. *Systemic lupus erythematosus*. Baltimore, University Press 1980:53-57.
80. Messner RP, De Horatius RJ. Lymphocyte antibodies in systemic lupus erythematosus patients and their relatives. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 265-272.
81. Lehman TJA, Curd JG, Zvaifler NJ, Hanson V. The association of antibuclear antibodies, antilymphocyte antibodies, and C₃ activation among the relatives of children with systemic lupus erythematosus. Preferential activation of complement in sisters. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 556-561.
82. Reveille JD, Bias WB, Winkelstein JA. Familial systemic lupus erythematosus: immunogenetic studies in eight families. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 21-35.
83. Schur PH. Complement and lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 793-798.
84. Glass D, Raum D, Gibson D, Stillman JS, Schur PH. Inherited deficiency of the second component of complement. Rheumatic diseases associations. *J Clin Invest* 1976; 58: 854-861.

85. Alper CA, Rosen T. Complement deficiencies in humans. A: Franklin EC ed. Clinical Immunology Update. Edimburgh. Churchill Livingstone 1981: 59-75.
86. Talal N. Sex hormone and modulation of immune response in SLE. Clin Rheum Dis 1982; 8: 23-28.
87. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in males. Medicine (Baltimore) 1983; 62: 327-334.
88. Jungers P, Nahoul K, Pelissier C, Dougados M, Tron F, Bach JF. Low plasma androgens in women with active or quiescent systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25: 454-457.
89. Imbasciati E, Surian M, Bottino S, et al. Lupus nephropaty in pregnancy. Nephron 1984; 36: 46-51.
90. Stern R, Fishman J, Brusman H et al. Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. Arthritis Rheum 1977; 20:18-22.
91. Lahita RJ, Bradlow L, Fishman J, Kunkel HG. Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25:843-846.
92. Lahita Rj, Bradlow HL, Fishman J, Kunkel HG. Abnormal estrogen and androgen metabolism in the human with systemic lupus erythematosus. Am J Kid Dis 1982; 2 (sup): 206-211.
93. Inman RD, Jovanovic L, Markenson JA et al. Systemic lupus erythematosus. Genetic and endocrine features. Arch Intern Med 1982; 142: 1813-1815.

94. Palacios R, Alarcón-Segovia D, Llorente L, Ruiz Argüelles A, Díaz Jouanen E. Human postthymic precursor cells in health and disease. II. Their loss and dysfunction in systemic lupus erythematosus and their partial correction with serum thymic factor. *J Clin Lab Immunol* 1981; 5: 71-80.
95. Lewis UM, Twomey JJ, Steinberg AD, Goldstein G. Serum thymic hormone activity with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1981; 18: 61-67.
96. Pincus T. Studies regarding a possible function for viruses in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 847-856.
97. Izui S, MacConahey PJ, Clark JP et al. Retroviral gp 70 immune complexes in NZB x NZWF₂ mice with murine lupus nephritis. *J Exp Med* 1981; 154: 517-528.
98. Phillips PE. Type C oncornavirus studies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 21: S76-S78.
99. Hazelton RA. A study of lymphocytotoxics in families of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 136-139.
100. Christian CL. Role of viruses in etiology of systemic lupus erythematosus. *Am J Kid Dis* 1982; 2 (sup): 114-118.
101. Tan EM. Sunlight as a potential aetiological factor in systemic lupus erythematosus. A: Hughes GRV ed. *Modern topics in Rheumatology*. Londres. Heinemann 1976: 99-106.
102. Hess EV. Drug related lupus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 857.

103. Harman CE, Portanova JP. Drug induced lupus: Clinical and serological studies. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 121-135.
104. Horowitz DA. Cellular Immunity and rheumatic disease. A: Panayi GS ed. *Scientific basis of Rheumatology*. Edimburgh. Churchill Livingstone 1982: 61-71.
105. Tan EM. Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): Their immunobiology and medicine. *Advances in Immunology* 1982; 33: 167-239.
106. Helve T, Teppo AM, Wegelius O. Circulating DNA-antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1982; 2: 103-106.
107. Font J. Anticuerpos linfocitotóxicos y otros parámetros inmunológicos en el lupus eritematoso sistémico. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona, 1984.
108. Morimoto C, Abe T, Toguchi M, Kiyotaki M, Homma M. Studies of antilymphocyte antibody in patients with SLE. *Scand J Immunol* 1980; 11: 479-488.
109. Moretta A, Mingari MC, Santoli D. HUman T-lymphocyte subpopulations: alterations in SLE. *Scand J immunol* 1979; 10: 223-228.
110. Raveché ES, Steinberg AD. Lymphocytes and lymphocyte function in systemic lupus erythematosus. *Sem Hematol* 1979; 16: 344-370.
111. Katz P, Zaytoun AM, Lee JH et al. Abnormal natural killer cell activiyt in systemic lupus erythematosus: an intrinsic defect in the lytic event. *J Immunol* 1982; 129: 1966-1971.

112. Rook AH, Tsokos GC, Quinnan GV et al. Cytotoxic antibodies to natural killer cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 20: 179-185.
113. Kaufman DB. Natural killer augmentation in systemic lupus erythematosus via a soluble mediator derived from human lymphocytes. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 562-567.
114. Kimlerly RP, Parris TM, Inman RD, McDougal JS. Dynamics of mononuclear phagocyte system Fc receptor function in systemic lupus erythematosus. Relation to disease activity and circulating immune complexes. *Clin Exp Immunol* 1983; 51: 261-268.
115. Wonde FJ, Giessen M, Kallenberg CGM et al. Reticuloendothelial Fc receptor function in SLE patients. I. Primary HLA linked defect or acquired dysfunction secondary to disease activity? *Clin Exp Immunol* 1984; 55: 473-480.
116. Tsokos GC. Immunologic aspects in humans. A: Balow JE. NIH Conference: Lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1987; 106: 79-94.
117. Editorial. Monitoring of systemic lupus. *Lancet* 1982; II: 251.
118. Cameron JS, Lessof MH, Ogg CS, Williams BD, Williams DG. Disease activity in the nephritis of systemic lupus erythematosus in relation to serum complement concentrations. *Clin Exp Immunol* 1976; 25: 418-427.
119. Kalmin ND, Bartholomew WR, Wicher K. Relative values of laboratory assays in systemic lupus erythematosus. *Am Soc Clin Pathol* 1981; 75: 846-851.

120. Lloyd W, Schur PH. Immunocomplexes, complement and anti-DNA in exacerbations of SLE. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 208-217.
121. Morrow WJW, Isenberg DA, Todd A, Parry HF, Snaith ML. Useful laboratory measurements in the management of SLE. *Quart J Med* 1982; 202: 125-128.
122. Valentijn RM, Overhagen H, Hazewet HM et al. The value of complement and immune complexes determination in monitoring disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 904-913.
123. 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.
124. Urowitz MB, Gladman DD, Tozman ECS, Goldsmith CH. The lupus activity criteria count. *J Rheumatol* 1984; 11: 783-787.
125. Font J, Cardellach F, Mirapeix E, Martorell J, Ingelmo M. Inmunocomplejos circulantes en el lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)* 1982; 79: 478.
126. Evrin PE, Strom T. Beta-2-microglobulin and its binding activity in serum from patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 267-274.
127. Font J, Coca A, Molina R, Ballesta A, Cardellach F, Ingelmo M, Balagué A, Balcells A. Serum Beta-2-microglobulin as a marker of activity in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 201-205.

128. Davis P, Percy JS, Rusell AS. Correlation between levels of DNA antybodies and clinical disease activities in SLE. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 157-159.
129. Ludvico CL, Zweiman B, Myers AR, Herbert J, Green PA. Predictive value of anti-DNA antibody and selected laboratory studies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1980; 7: 843.
130. Clotet B, Rubial A, Pigrau C et al. Los anticuerpos anti-DNA nativo en el lupus eritematoso sistémico: estudio retrospectivo en 79 enfermos. *Med Clin (Barc)* 1982; 78: 128-131.
131. Font J, Cardellach F, Martorell J, Molina A, Ballesta AM, Ingelmo M. Valor de los parámetros de laboratorio para la detección de actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 183-187.
132. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, et al. The bimodal pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60: 221.
133. Schur PH. Complement in lupus. *Clin Rheum Dis* 1975; 1: 519-543.
134. Appel AE, Sablay LB, Golden RA, Barland P, Grayzel AT, Bank N. The effect of normalization of serum complement and anti-DNA antibody on the course of lupus nephritis. *Am J Med* 1978; 64: 274-283.

135. Swaak AJG, Aarden LA, Staius van Eps LW, Feltkamp TEW, Anti-dsDNA and complement profiles as prognostic guides in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 226-235.
136. Cohen AS, Reynolds WF, Franklin EG, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971; 21: 643-648.
137. Swaak AJG, Groenwold J, Aarden LA, Staius van Eps LW, Feltkamp TEW. Prognostic value of anti-dsDNA in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 388-395.
138. Koffler D. Laboratory evaluation of systemic lupus erythematosus. A: Lahita RG ed. *Systemic lupus erythematosus*. J Wiley and sons, Inc. Nova York, 1987: 513-516.
139. Swaak AJG, Groenwold J, Bronsveld W. Predictive value of complement profiles and anti-dsDNA in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 359-366.
140. Rozman C, Montserrat E. Enfermedades de la hemostasis. A: Farreras-Rozman ed. *Medicina Interna*. 11a. ed. Barcelona. Editorial Doyma, 1987: 1599-1621.
141. Conley CL, Hartman RC. A haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminate lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 631-622.
142. Gladman DD, Urowitz MB. Venous syndromes and pulmonary embolism in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 340-343.
143. Dubois EL. *Lupus erythematosus*. 2nd ed. Los Angeles. University of Southern California Press. 1974:296-305.

144. Moore JE, Lutz WB. The natural history of systemic lupus erythematosus: an approach to its study through chronic biologic false positive reactors. *J Chronic Dis* 1955; 1: 297-316.
145. Canesi BA, Banfi F, Rossi AF, Sinigaglia L. Activation of the coagulation system in connective tissue diseases. *Scand J Rheum* 1980; 9: 266-270.
146. Hardin JA, Cronlund M, Haber E, Block KJ. Activation of blood clotting in patients with systemic lupus erythematosus. Relationship to disease activity. *Am J Med* 1978; 65: 430-436.
147. Font J, Casals FJ, Bové A et al. Valor del fibrinopéptido A en el control de la actividad del lupus eritematoso sistémico. *Rev Clin Esp* 1986; 178: 203-204.
148. Dodman B, Cunliffe WJ, Roberts BE. Observations on the tissue fibrinolytic activity in patients with cutaneous vasculitis. *Br J Dermatol* 1973; 88: 231- 235.
149. Sun NCJ, Conn DL, Schroeter AL, Kazmier FJ. Skin fibrinolytic activity in cutaneous and systemic vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 216-221.
150. Angles-Cano E, Sultan Y, Clauvel J. Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 321-323.
151. Chen Y, Hall ER, McLeod B, Wu KK. Accelerated prostacyclin degradation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1981; II: 267-269.

152. Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ, Vermylen J, Deman R, Spitz B, Assche AV. Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981; I: 244-246.
153. Byron MA, Allington MJ, Chapel HM, Mowat AG, Cederholm-Williams SA. Indications of vascular endothelial cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 741-745.
154. Byron MA. The clotting defect in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 137-151.
155. Karpatkin S, Strick N, Karpatkin MB, Siskind GW. Cumulative experience in the detection of antiplatelet antibody in 234 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus and other clinical disorders. *Am J Med* 1972; 52: 776-785.
156. Bergström AL, Olsson LB, Kutti J. Platelet survival and platelet production in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheum* 1980; 9: 209-215.
157. Howe SE, Lynch DM. Platelet antibody binding in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14: 482-486.
158. Rauch J, Meng QH, Tannenbaum H. Lupus anticoagulant and antiplatelet properties of human hybridoma autoantibodies. *J Immunol* 1987; 139: 2598-2604.

159. Regan MG, Lackner H, Karpatkin S. Platelet function and coagulation profile in lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1974; 81: 462-468.
160. Zahavi J, Marder VJ. Acquired "storage pool disease" of platelets associated with circulating antiplatelet antibodies. *Am J Med* 1974; 56: 883-890.
161. Humphrey JK, Jacques RJ. The release of histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) from platelets by antigen antibody reactions (in vitro). *J Physiology (London)* 1955; 128: 9-27.
162. Parbtani A, Frampton A, Cameron JS. Platelet and plasma serotonin concentrations in glomerulonephritis II. *Clin Nephrol* 1980; 14: 112-123.
163. Clark WF, Friesen M, Linton AL, Lindsay RM. The platelet as a mediator of tissue damage in immune complex glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1976; 6: 287-289.
164. Mann K. The assembly of blood clotting complexes on membranes. *TIBS* 1987; 12: 229-233.
165. Sergent JS, Sherman RL, Mondhiry H. Fibrinogen catabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 19: 195-198.
166. Breckenridge RT, Ratnoff OD. Studies on the site of action of a circulating anticoagulant in disseminated lupus erythematosus. Evidence that this anticoagulant inhibits the reaction between activated Stuart factor (factor X) and proacelerin (factor V). *Am J Med* 1963; 35: 813-819.

167. Niemetz J, Marcus AJ. The stimulatory effect of platelet and platelet membranes on the procoagulant activity of leucocytes. *J Clin Invest* 1974; 54: 1437-1439.
168. Arnalich F, Gil A, Enríquez L, Navarro JL, Barbado FJ, Vázquez JJ. Estudio de la coagulación plasmática y de la fibrinólisis en el lupus eritematoso sistémico (LES). *Med Clin (barc)* 1979; 73: 5-10.
169. Durán-Suárez JR. Anticoagulantes circulantes en el lupus eritematoso sistémico. *Med Clin(Barc)* 1983; 81: 203-206.
170. Castro O, Farber LR, Clyne LP. Circulating anticoagulants against factors IX and XI in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1972; 77: 542-548.
171. Chagnon A, Peres C, Camelliri G, Abgrall J, Verdier M. Syndrome lupique induit par la quinidine. Avec thrombophlébite à bascule et anticoagulant circulant antifacteur IX. *Presse Med* 1981; 10: 2991-2992.
172. Reece EA, Clyne LP, Romero R, Hobbins JC. Spontaneous factor XI inhibitors. *Arch Intern Med* 1984; 144: 525-529.
173. Durán JR, Vilaseca J, Ordeig J, Triginer J. Anticoagulante dirigido contra el factor XI. *Sangre (Barc)* 1981; 26: 631-637.
174. Ordi J. Valor clínico del anticoagulante lúpico. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1984.
175. Boey ML, Colaço CB, Gharavi AE, Elkon KB, Loizou S, Hughes GRV. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1021-1023.

176. Gazendel C, Dougados M, Kremp O, Tron F, Noel LH, Jungers P. Anticoagulants circulants d'activité antiprothrombinase au cours du lupus érythémateux disséminé. *Nouv Presse Med* 1980; 9: 2325-2328.
177. Feinstein DL, Rapaport SL. Acquired inhibitors of blood coagulation. A: *Progress in Hemostasis and Thrombosis*. Spaet TN ed. Nova York, Grune and Stratton 1972; I: 79-95.
178. Veltkamp JJ, Kerkhoven P, Loeliger EA. Circulating anticoagulant in disseminated lupus erythematosus: Proposed mode of action. *Haemostasis* 1974; 2: 253-259.
179. Shapiro SS, Thiagarajan P. Lupus anticoagulants. *Prog Hemostasis Thromb* 1982; 6: 263-285.
180. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol* 1941; 48: 484-486.
181. Inoue K, Nojima S. Immunochemical studies of phospholipids. IV: The reactivities of antisera against natural cardiolipin and synthetic cardiolipin analogues-containing antigens. *Chem Phys Lipids*. 1969; 3: 70-77.
182. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211-1214.
183. Harris EN, Gharavi AE, Loizou S, Derve G, Chan JK, Patel BM, Mackworth-Young CG, Bunn CC, Hughes GRV. Crossreactivity of antiphospholipid antibodies. *J Clin Lab Immunol* 1985; 16:1-6.

184. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 1-6.
185. Lafer EM, Rauch J, Andrzejewski C, Mudd D, Furie B, Schwarz RS, Stollar BD. Polyspecific monoclonal lupus autoantibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids. *J Exp Med* 1981; 153: 897-909.
186. Shoenfeld Y, Rauch J, Massicotte H, Datta SK, Andre-Schwarz J, Stollar BD, Schwarz RS. Polyspecificity of monoclonal lupus autoantibodies produced by human-human hybridomas. *N Eng J Med* 1983; 308: 414-420.
187. Koike T, Sevishi M, Funaki H, Tomioka H, Yoshida S. Antiphospholipid antibodies and biological false positive serological test for syphilis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1984; 56: 193-199.
188. Koike T, Maruyama N, Funaki H, Tomioka H, Yoshida S. Specificity of mouse hybridoma antibodies to DNA. II. Phospholipid reactivity and biological false positive serological test for syphilis. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 345-350.
189. Aggeler PM, Lindsay S, Lucia SP. Studies on the coagulation defect in a case of thrombocytopenic purpura complicated by thrombosis. *Am J Pathol* 1946; 22: 1181-1203.
190. Boxer M, Ellman L, Carvalho A. The lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 1244-1248.

191. Mueh JR, Herbst KD, Rapaport SI. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980; 92: 156-159.
192. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Pange PJE, Goudevenos J, Moutsopoulos HM. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 557-565.
193. Bloom EJ, Abrams DI, Rodgers G. Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1986; 256: 491-493.
194. Freyssinet JM, Cazenave JP. Lupus-like anticoagulants, modulation of the protein C pathway and thrombosis. *Thromb Haemostas* 1987; 58: 679-681.
195. Borrell M, De Castellarnau C. Anticoagulante tipo lupus. *Sangre* 1985; 30: 802-811.
196. Frick PG. Acquired circulating anticoagulants in systemic "collagen disease": Autoimmune thromboplastin deficiency. *Blood* 1955; 10: 691-706.
197. Laurell AB, Nilsson IM. Hypergammaglobulinemia, circulating anticoagulant, and biologic false positive Wasserman reaction: A study of two cases. *J Lab Clin Med* 1957; 49: 694-707.
198. Medal LS, Lisker R. Circulating anticoagulants in disseminated lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1959; 5: 284-293.
199. Yin ET, Gaston LW. Purification and kinetic studies on a circulating anticoagulant in a suspected case of lupus erythematosus. *Throm Diathes Haemostas* 1965; 14: 88-115.
200. Lechner K. A new type of coagulation inhibitors. *Thromb Diathes Haemorrh* 1969; 21: 482-499.

201. Gonyea L, Herdman R, Bridges RA. The coagulation abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Thromb Diathes Haemorrh* 1968; 20: 457-464.
202. Lee SL, Sanders M. A disorder of blood coagulation in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1955; 34: 1814-1822.
203. Lee SL, Miotti AB. Disorders of hemostatic function in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1975; 4: 241-252.
204. Editorial. Lupus anticoagulant. *Lancet* 1984; 1: 1157-1158.
205. Exner T, Rickard KA, Kronenberg H. A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioural patterns. *Br J Haematol* 1978; 40: 143-151.
206. Howard MA, Firkin BG. Investigations of the lupus-like inhibitor by passing activity of platelets. *Thromb Haemostas (Stuttgart)* 1983; 50: 775-779.
207. Exner T. Similar mechanism of various lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 1985; 18: 15-16.
208. Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro SS, Heine M. Immunological specificity and mechanisms of action of IgG lupus anticoagulants. *Blood* 1987; 70: 69-76.
209. Rosner E, Pazner R, Lusky A, Modan M, Many A. Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity. *Thromb Haemostas* 1987; 57: 144-147.
210. Rivard GE, Schiffman S, Rapaport SI. Cofactor of the lupus anticoagulant. *Thromb Diath Haemorrh* 1974; 32: 554-563.

211. Catterall RD. Biological false positive reactions and systemic disease. A: Walter G ed. Symposium on Advanced Medicine. Pitman Medical, Londres 1973: 97-111.
212. Shulman LE. Systemic lupus erythematosus and the chronic biologic false positive test for syphilis. A: Dubois EI ed. Lupus Erythematosus. 3rd. ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987: 262-270.
213. MacFarlane MG, Gray GM. Composition of cardiolipin. Biochem J 1957; 67: 25.
214. MacFarlane MG, Wheeldon LW. Position of the fatty acids in cardiolipin. Nature 1958; 108: 1808.
215. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic tests for syphilis. Type, incidence and cause. JAMA 1952; 150: 467-473.
216. Nelson RA, Mayer MM. Immobilization of treponema pallidum "in vitro" by antibody produced in syphilitic infection. J Exp Med 1949; 89: 369.
217. Harvey AM, Shulman LE. Connective tissue disease and chronic biologic false positive tests for syphilis (BFP reaction). Med Clin North Am 1966; 50: 1271-1279.
218. Weupper KD, Bodily HL, Tuffanelli DL. Serologic tests for syphilis and the false-positive reactor. Arch Dermatol 1966; 94: 152-155.
219. Putkonen T, Jokinen EJ, Mustakallio KK. Chronic biologic false positive seroreactions for syphilis as a harbinger of systemic lupus erythematosus. Arch Derm Vener 1967; 47: 83-88.

220. Tuffanelli DL. False positive reactions for syphilis: Serological abnormalities in relatives of chronic reactors. Arch Dermatol 1968; 98: 606-611.
221. Inove K, Nojima S. Immunochemical studies of phospholipids. I. Reactivity of various synthetic cardiolipin derivatives with Wasserman antibody. Chem Phys Lipids 1967; 1: 360-367.
222. Inove K, Nojima S. Immunochemical studies of phospholipids. II. Production of antibody to cardiolipin. Biochim Biophys Acta 1967; 144: 409-414.
223. Aho K. Studies of syphilitic antibodies. Br J Vener Dis 1968; 44: 283-286.
224. Tamamura S, Hashimoto T, Hara I. The immunological reactions between acidic phospholipids and their antibodies. Jpn J Exp Med 1971; 41: 31-38.
225. De Siervo AJ. Anti-cardiolipin and anti-phosphatidylglycerol antibodies prepared against bacterial phospholipids. Infect Immun 1974; 9: 835-838.
226. Guarnieri M. Reaction of cardiolipin and phosphatidylinositol antisera with phospholipids antigens. Lipids 1974; 9: 602-695.
227. Cooper MR, Cohen HJ, Huntley CC, Waite BM, Spees L, Spurr L. A monoclonal IgM with antibody-like specificity for phospholipids in a patient with lymphoma. Blood 1974; 43: 493-504.
228. Alving C. Immune reactions of lipids and lipid model membranes. A: Sela M ed. The antigens. Academic Press, Nova York, 1977: 1-56.

229. Faure M, Coulon-Morelec M. Entre la structure chimique du cardiolipide et son activité serologique. Conservation du cardiolipide. Ann Inst Pasteur (Paris) 1963; 104: 246-261.
230. Guarnieri M, Eisner D. A DNA antigen that reacts with antisera to cardiolipin. Biochem Biophys Res Commun 1974; 58: 347-353.
231. Fiumara NS. Biologic false-positive reaction for syphilis. N Eng J Med 1963; 268: 402-405.
232. Johansson EA, Lassus A. The occurrence of circulating anticoagulants in patients with syphilitic and biologically false positive antilipoidal antibodies. Ann Clin Res 1974; 6: 105-108.
233. Jaffe HW. The laboratory diagnosis of syphilis: New concepts. Ann Intern Med 1975; 83: 846.
234. Vermylen J, Blockmans D, Spitz B, Deckmyn H. Thrombosis and immune disorders. Clin Haematol 1986; 15: 393-412.
235. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: The protein C system. N Eng J Med 1986; 314: 1298-1303.
236. Comp PC, DeBault LE, Esmon NL, Esmon CT. Human thrombomodulin is inhibited by IgG from two patients with non-specific anticoagulants. Blood 1983; 62 (5) Sup 1: 299 a (Abstr).
237. Cariou R, Tobelem G, Caen J. L'anticoagulant circulant de type lupus, facteur de risque thrombotique par inhibition de l'activation de la protéine C. C R Acad Sci Ser III-Vie 1986; 303: 113-118.

238. Freyssinet MT, Gauchy J, Cazenave JP. The effect of phospholipids on the activation of protein C by the human thrombin-thrombomodulin complex. *Biochem J* 1986; 238: 151-157.
239. Galvin JB, Kurosawa S, Moore K, Esmon CT, Esmon NL. Reconstitution of rabbit thrombomodulin into phospholipid vesicles. *J Biol Chem* 1987; 262: 2199-2205.
240. Freyssinet JM, Wiesel ML, Gauchy J, Boneu B, Cazenave JP. An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid on purified endothelial thrombomodulin activity. A mechanism for thrombosis. *Thromb Haemostas* 1986; 55: 309-313.
241. Friedman KD, Marlar RA, Gill JC, Endres-Brooks J, Montgomery RR. Protein S deficiency in patients with the lupus anticoagulant. *Blood* 1986; 68(5). Sup 1: 333 (Abstr).
242. Van Hinsberg VWM, Bertina RM, Van Wijngaarden A, Van Tilburg NH, Emeis JJ, Haverkate F. Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood* 1985; 65: 444-451.
243. Elias M, Eldor A. Thromboembolism in patients with the "lupus"-like circulating anticoagulant. *Arch Intern Med* 1984; 144: 510-515.
244. Bowie WEJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Clin Invest* 1963; 62: 416-430.

245. Williams H, Laurent R, Gibson T. The lupus coagulation inhibitor and venous thrombosis: A report of four cases. Clin Lab Haematol 1980; 2: 139-144.
246. Carreras LO, Vermylen JG. "Lupus" anticoagulant and thrombosis: possible role of inhibition of prostacyclin formation. Thromb Haemostas (Stuttgart) 1982; 48: 38-40.
247. 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.
248. Johanson EA, Niemi KM, Mustakallio KK. A peripheral vascular syndrome overlapping with systemic lupus erythematosus: Recurrent venous thrombosis and hemorrhagic capillary proliferation with circulating anticoagulants and false-positive seroreactions for syphilis. Dermatologica 1977; 155: 257-267.
249. Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA, Boey ML, Hughes GRV. Cerebral infarction in systemic lupus: Association with anticardiolipin antibodies. Clin Exp Rheum 1984; 1: 47-51.
250. Asherson RA, Mackworth-Toung CG, Boey ML, Hull RG, Saunders AE, Gharavi AE, Hughes GRV. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. Br Med J 1983; 287: 1024.
251. Asherson RA, Morgan SH, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV, Millar AB. Pulmonary hypertension and chronic cutaneous lupus erythematosus: association with the lupus anticoagulant. Arthr Rheumatol 1985; 28: 118.

252. Hainaut P, Lavenne E, Magy JM, Lebacqz EG. Circulating lupus-type anticoagulant and pulmonary hypertension associated with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 96.
253. Jaffe WH, Wattie WJ, Rutland MD, Lubbe WF. Extensive pulmonary embolism associated with the lupus anticoagulant. *N Zeal Med J* 1985; 98: 184.
254. Anderson NE, Ali MR. The lupus anticoagulant, pulmonary thromboembolism, and fatal pulmonary hypertension. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 760.
255. Asherson RA, Oakley CM. Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1986; 13: 1-5.
256. Asherson RA, Harris EN, Bernstein RM, Mackworth-Young CG, Hughes GRV. Immunological studies in "primary" idiopathic pulmonary hypertension. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1984; 7: 75.
257. Asherson RA, Lanham JG, Mull RG, Boey ML, Gharavi AE, Hughes GRV. Renal vein thrombosis in systemic lupus erythematosus; association with the "lupus anticoagulant". *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 75.
258. Hughes GRV, Mackworth-Young CG, Harris EN, Gharavi AE. Venooclusive disease in systemic lupus erythematosus: possible association with anticardiolipin antibodies. *Arthr Rheumatol* 1984; 27: 1071.
259. Averbuch M, Levo Y. Budd-Chiari syndrome as the major thrombotic complication of systemic lupus erythematosus with the lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 435-437.

260. Hall S, Buettner H, Luthra HS. Occlusive retinal vascular disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984; 11: 846.
261. Hamsten A, Norberg R, Björkholm M, DeFaire V, Holm G. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: An association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986; 1: 113-115.
262. Asherson RA, Mercey D, Phillips G, Sheenan N, Gharavi AE, Harris EN, Hughes GRV. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 605-611.
263. Asherson RA, Harris EN, Gharavi AE, Derkssen RHWM, Kater L, Lendrum R, Bird G, Hughes GRV. Aortic arch syndrome associated with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Arthr Rheumat* 1985; 28: S94.
264. Grob JJ, Bonerandi JJ. Cutaneous manifestations associated with the presence of the lupus anticoagulant. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 211-219.
265. Asherson RA, Morgan SH, Harris EN, Gharavi AE, Kraus T, Hughes GRV. Arterial occlusion causing large bowel infarction - a reflection of clotting diathesis in SLE. *Clin Rheumatol* 1986; 5 (1): 102.
266. Derue GJ, Englert HJ, Harris EN, Gharavi AE, Morgan SH, Hull RG, Elder MG, Hawkins DF, Hughes GRV. Fetal loss in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *Br J Obst Gynaecol* 1985; 5: 207.

267. Nilsson IM, Astedt B, Hedner V, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant ("anti-thromboplastin"). *Acta Med Scand* 1985; 197: 159.
268. Firkin BG, Howard MA, Radford N. Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet* 1980; 2: 366.
269. Soulier RP, Boffa MC. Avortements à répétition, thromboses et anticoagulant circulant antithromboplastine. *Nouv Presse Med* 1980; 9: 859-864.
270. Valesin G, Carsetti R, Patricelli S, Conti L, Grandolfo GM, Nicolla M. Autoimmunity and abortion. A: Shulman S, Dondero F, Nicotra M, ed. *Serono Symposium No 45. Immunological factors in human reproduction*. Academic Press, Londres, Nova York. 1982.
271. Lubbe WF, Palmer SJ, Butler WS, Laggins GC. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983; 1: 1361-1363.
272. Ordi J. Comunicació al II Congrés Català de Medicina Interna. Barcelona, 1988.
273. Hull RG, Harris EN, Morgan SH, Hughes GRV. Anti-Ro antibodies and abortions in women with SLE. *Lancet* 1983; 2: 1138.
274. Harris EN, Asherson RA, Gharavi AE, Morgan SH, Derve G, Hughes GRV. Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: Association with anticardiolipin antibody. *Br J Haematol* 1985; 59: 227-230.

275. Harris EN, Gharavi AE, Hedge V, Morgan SM, Derve G, Englert H, Chan JKH, Asherson RA, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985; 59: 1-6.
276. Fulford KW, Catterall RD, Delhanty JJ, Donjach V, Kremer M. A collagen disorder of the nervous system presenting as multiple sclerosis. *Brain* 1972; 95: 373-386.
277. Wilson WA, Hughes GRV. Aetiology of Jamaican neuropathy. *Lancet* 1975; 1: 240.
278. Levine SR, Welch KMA. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. *Arch Neurol* 1987; 44: 875-883.
279. Bresnihan B, Oliver M, Grigor G, Hughes GRV. Brain reactivity of lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus with and without cerebral involvement. *Clin Exp Immunol* 1977; 30: 333-337.
280. Bluestein HG. Neurocytotoxic antibodies in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 3965-3969.
281. Wilson HA, Winfield JB, Lahita RG, Koffler D. The association of IgG anti-brain antibodies with central nervous system dysfunction and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 12: 458-462.
282. Zvaifler NJ, Bluestein HG. The pathogenesis of central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 862-866.

283. Hirano T, Hashimoto H, Shiokawa Y, Iwamura M, Nagai Y, Kasai M, Ochiari K. Antiglycolipid autoantibody detected in the sera from systemic lupus erythematosus patients. *J Clin Invest* 1980; 66: 1437-1440.
284. Guarnieri M. Reaction of anti-phosphatidylinositol antisera with phospholipids antigens. *Lipids* 1974; 9: 692-695.
285. Chartash EK, Paget SA, Lockshin MD. Lupus anticoagulant associated with aortic and mitral valve insufficiency. *Arthritis Rheum* 1986; 29: S95.
286. Joaquin J, Pennec Y, Mottier R, Youinou P, Cledes J, Leroy JP; Le Menn G. Accelerated hypertension associated with lupus anticoagulant and false positive VDRL in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 147.
287. Ware-Branch D, Kochenour NK, Rote NS, Scott JR. Post-partum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Proceeding on 2nd Internacional Symposium on anticardiolipin antibodies.* 1986.
288. Landi G, Calloni MV, Sabbadini MG. Recurrent ischemic attacks in young adults with lupus anticoagulant. *Stroke* 1983; 14: 377-379.
289. Gladman DD, Urowitz MB, Tozman EC, Glynn MX. Haemostatic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1983; 207: 424-433.
290. Ordi J, Vilardell M, Villar M, Vilaseca J, Tornos J. Prednisone and maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983; 2: 576.

291. Asherson RA, Chan JKH, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Anticardiolipin antibody, recurrent thrombosis, and warfarin withdrawal. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 823-825.
292. Lechner K, Pabinder-Faschingl. Lupus anticoagulants and thrombosis. *Haemostasis* 1985; 15: 254-262.
293. Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, Pollack VE, Miller MA, Coots M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1389-1395.
294. Harris EN, Chan JHK, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GRV. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986; 146:2153-2156.
295. Asherson RA, Derksen R, Harris EN, Bingley PJ, Hoffbrand BI, Gharavi AE, Kater L, Hughes GRV. Large vessel occlusion and gangrene in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease. A report of six cases. *J Rheumatol* 1986; 13: 740-747.
296. Asherson RA, Harris EN, Gharavi A, Hughes GRV. Myocardial infarction in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1292-1293.
297. Bruneau C, Intrator L, Sobel A, Beaumont V, Billecocq A. Antibodies to cardiolipin and vascular complications in women taking oral contraceptives. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1294.

298. Derksen RHW, Biesma D, Bouma BN, Gmeling Meyling FHJ, Kater L. Discordant effects of prednisone on anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1295.
299. Editorial. Anticardiolipin antibodies: a risk factor for venous and arterial thrombosis. *Lancet* 1985; 1: 912-913.
300. Hirsh J. The optimal antithrombotic dose of aspirin. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1582.
301. Castañeda S, Herrero-Beaumont G, Tornero J, Aguado JM, Outeiriño J. Anticoagulante lúpico: un marcador en expansión. *Rev Clin Esp* 1985; 177: 1-6.
302. Portugal-Alvarez J. Anticoagulante lúpico. Una perspectiva fisiopatológica, clínica y terapéutica. *An Med Intern* 1986; 3: 101-102.
303. Barquinero J, Ordi J. Anticuerpos antifosfolípido. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 455-458.
304. Ordi J, Vilardell M. El anticoagulante lúpico. *Med Clin (Barc)* 1983; 81: 178-181.
305. McLucas E, Harrison RL. The lupus anticoagulant. *J Med Technol* 1986; 3: 440-442.
306. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe W, Hellmann D, Corash L. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 106: 524-531.
307. Ming CH. Anticardiolipin antibody quantitation. *Ann Intern Med* 1987; 107: 941-942.

308. Petri M, Golbus M, Anderson R, Whiting-O'Keefe W, Corash L, Hellmann D. Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 601-606.
309. Fort JG, Susan Cowchock F, Abruzzo JL, Bruce Smith J. Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 752-760.
310. Ordi J, Barquinero J. L'anticoagulant lúpico. *Ann Med (Barc)* 1987; 73: 165-167.
311. Lockshin MD. Anticardiolipin antibody. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 471-472.
312. Lockshin MD, Gharavi AE. Anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1987; 107: 431-432.
313. Petri M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann D, Corash L. Anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1987; 107: 432.
314. Harris EN, Baguley G, Asherson R, Khamashta M, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1987; 107: 432-433.
315. Ordi J, Vilardell M, Oristrell J, Valdés M, Knobel A, Alijotas J, Monasterio Y, Flores P. Bleeding in patients with lupus anticoagulant. *Lancet* 1984; 2: 868-869.
316. Simel DL, StClair EW, Adams J, Greenberg CS. Correction of hypoprothrombinemia by immunosuppressive treatment of the lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome. *Am J Med* 1987; 83: 563-566.

317. Fisher M, McGehee W. Cerebral infarct, TIA, and lupus inhibitor. *Neurology* 1986; 36: 1234-1237.
318. Brandt K, Lessell S. Migrainous phenomena in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 7-16.
319. Norberg R, Ernerudh J, Hamsten A, Unander AM, Arfors I. Phospholipid antibodies in cardiovascular disease. *Acta Med Scand* 1987; Suppl 715: 93-98.
320. Levine SR, Welch KMA. Cerebrovascular ischemia associated with lupus anticoagulant. *Stroke* 1987; 18: 257-263.
321. Baker WH, Potthoff WP, Biller J, McCoyd K. Carotid artery thrombosis associated with lupus anticoagulant. *Surgery* 1985; 98: 612-615.
322. Greenspoon J. Cerebral infarction, lupus anticoagulant, and habitual abortion. *JAMA* 1986; 255: 2164.
323. Bouchez B, Arnott G, Hatron PY, Wattel A, Devulder B. Chorée et lupus érythémateux disséminé avec anticoagulant circulant. Trois cas. *Rev Neurol (Paris)* 1985; 141: 571-577.
324. Harris EN, Gharavi AE, Mackworth-Young CG, Patel BM, Derue G, Hughes GRV. Lupoid sclerosis: a possible pathogenetic role for antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 281-283.
325. Morton KE, Gavaghan TP, Krilis SA, Daggard GE, Baron DW, Hickie JB, Chesterman CN. Coronary artery bypass graft failure. An autoimmune phenomenon? *Lancet* 1986; 2: 1353-1356.

326. Asherson RA, Mackay IR, Harris EN. Myocardial infarction in a young man with systemic lupus erythematosus, deep vein thrombosis, and antibodies to phospholipid. *Br Heart J* 1986; 56: 190-193.
327. Malinow AM, Rickford WJK, Mokriski BLK, Saller DN, McGuinn WJ. Lupus anticoagulant. Implications for obstetric anaesthetists. *Anaesthesia* 1987; 42: 1291-1293.
328. Babikian VL, Levine JD. Lupus anticoagulant and cerebral infarction: therapeutic implications. *J Neurol* 1987; 234: 361-362.
329. Ingram SB, Goodnight SH Jr, Bennett RM. An unusual syndrome of devastating noninflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies: Report of two cases. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1167-1172.
330. Druzin ML, Lockshin M, Edersheim TG, Hutson JM, Krauss AL, Kogut E. Second-trimester fetal monitoring and preterm delivery in pregnancies with systemic lupus erythematosus and/or circulating anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 1503-1510.
331. Harris EN. International Symposium on anticardiolipin antibodies. Jamaica, 1987.
332. Font J, Cervera R, Casals Fj, Bové A, Guerrero A, López-Soto A, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Estudio de la relación de los anticuerpos antifosfolípidos con los fenómenos trombóticos y la actividad del lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 490-493.

333. Font J, Casals FJ, Cervera R, Bové A, López-Soto A, Guerrero A, Ingelmo M. Sensibilidad de las diferentes pruebas de laboratorio en la detección del anticoagulante lúpico. *Biol Clin Hematol* 1988; 10: 79-86..
334. Wold RT, Young FE, Tan EM, Farr ERS. Deoxyrribonucleic acid antibody: a method to detect its primary interaction with deoxyrribonucleic acid. *Science* 1968; 161: 806-807.
335. Johnson AM. Immuno-electrophoresis. A: Rose NR, Friedman H, Fahey JL ed. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 3rd ed. American Society for Microbiology. Washington, 1986: 20-21.
336. Johnson AM. Double immunodiffusion. A: Rose NR, Friedman H, Fahey JL ed. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 3rd ed. American Society for Microbiology. Washington, 1986: 16-17.
337. Swanson J, Beck MB. Variations in the morphological patterns of autoimmune nuclear fluorescence. *Lancet* 1961; 1: 1203-1205.
338. Griner PF, Mayewsk RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Principles and applications*. *Ann Intern Med* 1981; 94: 557-567.
339. Gottfried EL, Wagar EA. *Laboratory testing: a practical guide*. *Disease Month* 1983.
340. Spiegel MR. *Theory and problems on statistics*. McGraw Hill Inc. Nova York 1961: 1-357.
341. Doménech JL. *Bioestadística: Métodos estadísticos para investigadores*. Ed Herder. Barcelona 1980: 1-642.
342. Diem K, Lentner C. *Documenta Geigy: Tablas científicas*. Ciba-Geigy, Basilea 1975: 9-200.

343. Cobo E. El análisis de tablas de contingencia. Ed. Universitat de Barcelona. 1986: 19.
344. Jennrich R, Sampson P. Stepwise discriminant analysis. A: Dixon WJ ed. BMDP statistical software manual. University of California Press. Barkeley, 1985: 519-537.
345. Porta M, Plasencia A, Sanz F. La calidad de la información clínica (y III): ¿estadísticamente significativo o clínicamente importante? Med Clin (Barc) 1988; 90: 463-468.
346. Cabré J, Pedreira JD, Esteban R, Martín C, Martínez Vázquez JM. Manifestaciones clínicas, biológicas y evolutivas del LES. Med Clin (Barc) 1977; 68: 223-228.
347. Wallance DJ, Podell T, Weiner J et al. Systemic lupus erythematosus. Survival patterns. Experience with 609 patients. JAMA 1981; 245: 934-938.
348. Torras A, Vallés M, Darnell A, Mirapeix E, Revert L. Nefropatía lúpica: manifestaciones clínicas y morfológicas. Med Clin (Barc) 1980; 75: 1-9.
349. Villar J, Sánchez J, Pachón J et al. Lupus eritematoso sistémico. Valoración de las manifestaciones clínicas y biológicas en 54 casos. Rev Clin Esp 1980; 159: 21-26.
350. Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, ughes GRV. Evaluation of the anticardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 april 1986. Clin Exp Immunol 1987; 68: 215-222.
351. Harris EN, Hughes GRV. Standardising the anticardiolipin antibody test. Lancet 1987; 1: 277.

352. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Anticardiolipin antibody testing: the need for standardization. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 835-837.
353. Font J, Cervera R. Síndrome antifosfolípido primario: ¿una nueva entidad? *Med Clin (Barc)* 1988 (en prensa).
354. Sturfelt G, Nived O, Norberg R, Thorstensson R, Krook K. Anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 382-388.
355. Meyer O, Piette JC, Bourgeois P, Fallas P, Bletry O, Jungers P, Kahn MF, Godeau P, Ryckewaert A. 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.
356. Font J, Cervera R, Pallarés L, Bové A, Herrero C, Sentís J, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Estudio de 150 casos de lupus eritematoso sistémico (LES): Análisis de las características clinico-inmunológicas y de los distintos subgrupos clínicos. *An Med Intern (Madrid)* 1986; (supl. III): 48.
357. Colaço CB, Male DK. Anti-phospholipid antibodies in syphilis and a thrombotic subset of SLE: distinct profiles of epitope specificity. *Clin Exp Immunol* 1985; 59: 449-456.
358. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA. The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. *JAMA* 1988; 259: 550-554.

359. Bessman JD, Epitopes in Medicine: the example of the lupus anticoagulant. JAMA 1988; 259: 573.
360. Kelsey PR, Stevenson JK, Poller J. The diagnosis of lupus anticoagulants by the activated partial thromboplastin time. The central role of phosphatidylserine. Thromb Haemostas 1984; 52: 172-175.
361. Alving BM, Baldwing PE, Richards RL, Jackson BJ. The dilute phospholipid APTT: A sensitive assay for verification of lupus anticoagulants. Thromb Haemostas 1985; 54: 709-712.
362. Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro SS. The use of the dilute Russell viper venom time for the diagnosis of lupus anticoagulants. Blood 1986; 68: 869-874.
363. Branch DW, Rote NS, Scott JR. The demonstration of lupus anticoagulant by an enzyme linked immunoadsorbent assay (ELISA). Clin Immunol Immunopathol 1986; 39: 298-307.
364. Nagata N, Muso E, Sekita K, Hamashima Y. STS-reactive IgG antibodies and anti-dsDNA antibodies in the sera from patients with systemic lupus erythematosus. IRCS Med Sci 1985; 13: 1120-1121.
365. Colaço CB, Scadding G, Lockhard S. Anti-cardiolipin antibodies in neurological disorders: cross-reaction with anti-single stranded DNA activity. Clin Exp Immunol 1987; 68: 313-319.
366. Smeenk RJT, Lucassen WAM, Swaak TJG. Is anticardiolipin activity a cross-reaction of anti-DNA or a separate entity? Arthritis Rheum 1987; 30: 607-617.

367. Rauch J, Tannenbaum H, Senécal JL, Janoff AS, Cullis PR, Frojmovic MM. Polyfunctional properties of hybridoma lupus anticoagulant antibodies. *J Rheumatol* 1987; (supl. 13) 14: 132-137.
368. Rauch J, Tannenbaum M, Tannenbaum H, Ramelson H, Cullis PR, Tilcock CPS, Hope MJ, Janoff AS. Human hybridoma lupus anticoagulants distinguish between lamellar and hexagonal phase lipid systems. *J Biol Chem* 1986; 261: 9672-9677.
369. Alarcón-Segovia D. Mecanismos patogénicos en el desarrollo de vasculitis. II Congrès Català de Medicina Interna. Barcelona, 1988.
370. Rustan NHA, Bull HA, Dowd PH, Isenberg DA, Snaith ML, Machin SJ. Presence of the lupus anticoagulant in patients with systemic lupus erythematosus does not cause inhibition of prostacyclin production. *Thromb Haemostas* 1987; 58: 390.
371. Canavese C, Stratta P, Salomone P, Piassa GC, Vercellone A. Platelet activation in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1982; 17: 268-269.
372. Jarret MP, Grayzel AL, Barland P, Sussman I. Acquired antithrombin III deficiency and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 211.
373. Wolf PA. Risk factors for stroke. *Stroke* 1985; 16: 359-360.
374. Montalbán J, Ordi J, Barquinero J, Dávalos A, Alijotas J, Codina A, Vilardell M. Anticoagulante lúpico y accidente vascular cerebral. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 280-282.



375. Ordi J, Vilardell M, Barquinero J, Bosch J, Rodrigo MJ, Monasterio Y. Complicaciones obstétricas y trombóticas en mujeres afectas de anticoagulante lúpico. Med Clin (Barc) 1988; 90: 11-13.
376. Pritchard JA, MacDonald PC. Aborto. A: Williams' Obstetricia. Salvat Ed. Barcelona 1979: 474-505.
377. Harris EN. Anti-phospholipid antibodies. III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Palma de Mallorca, 1987.
378. Alving BA, Banerji B, Fogler WE, Alving CR. Lupus anticoagulant activities of murine monoclonal antibodies to liposomal phosphatidylinositol phosphate. Clin Exp Immunol 1987; 69: 403-408.
379. Finazzi G, Cortelazzo S, Viero P, Barbui T. IgM gammopathy and the lupus anticoagulant syndrome in habitual aborters. JAMA 1986; 255: 39.
380. Pengo V, Thiagarajan P, Shapiro SS, Heine MJ. Immunological specificity and mechanism of action of IgG lupus anticoagulants. Blood 1987; 70: 69-76.
381. Branch DW, Rote NS, Dostal DA, Scott JR. Association of lupus anticoagulant with antibody against phosphatidylserine. Clin Immunol Immunopathol 1987; 42: 63-75.
382. Font J, Casals FJ, Cervera R, Bové A. Anticuerpos anticardiolipina y trombosis en el lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc) 1987; 89: 41.

383. Font J, Cervera R, Bové A, Casals FJ. Anticuerpos antifosfolípido como marcador del lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 528.
384. Casals FJ, Font J, Cervera R, Bové A, Guerrero A, Alfonso L, Alonso A, Medina L. El síndrome de los anticuerpos antifosfolípido. *Lab 2000* 1987; 10: 5-11.
385. Font J, Cervera R, Casals FJ, Bové A, Guerrero A, López-Soto A, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Estudio de la relación de los anticuerpos antifosfolípidos con los fenómenos trombóticos y la actividad clínica del lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 490-493.
386. Cervera R, Bové A, López-Soto A, Casals FJ. Síndrome lúpico inducido por fármacos y anticuerpos antifosfolípidos. *Rev Esp Reumatol* 1988; 15: 71-72.
387. Khamashta MA, Gil A, Lavilla P, Valencia ME, Pintado V, Vázquez JJ. Manifestaciones trombóticas y anticoagulante lúpico. *Rev Clin Esp* 1988; 182: 286.
388. Ordi J, Vilardell M, Barquinero J. Manifestaciones trombóticas y anticoagulante lúpico. *Rev Clin Esp* 1988; 182: 286-287.
389. Casals FJ, Font J, Cervera R, Bové A, Guerrero A, Ingelmo M. Relación del anticoagulante lúpico con los anticuerpos anticardiolipiona. *Biol Clin Hematol* 1987; 9 (supl. 2): 98.
390. Cervera R, Font J, Casals Fj, Bové A, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Interés de los anticuerpos antifosfolípidos en el lupus eritematoso sistémico. *Biol Clin Hematol* 1987; 9 (supl 2): 99.

391. Cervera R, Font J, Casals FJ, Bové A, López-Soto A, Guerrero A, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Relació dels anticossos antifosfolípids amb els fenòmens trombòtics i l'activitat clínica del LES. *Ann Med (Barc)* 1988; 74: 58.
392. MC Cid, R. Cervera, J. Font, A. López-Soto, L. Pallarés and M. Ingelmo. Late thrombotic events in patients with Temporal arteritis and anticardiolipin antibodies. *Clin Ex Rheumatol*. 1990 (en prensa).
393. Sontheimer RD. The anticardiolipin syndrome. A new way to slice an old pie, or a new pie to slice? *Arch Dermatol* 1987; 123: 590-595.
394. Weinstein C, Miller MH, Axtens R, et al. Livedo reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1987; 123: 596-600.
395. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-489.
396. Manoussakis MN, Gharavi AE, Drosos AA, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Anticardiolipin antibodies in unselected autoimmune rheumatic disease patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 44: 297-307.
397. Asherson RA, Khamashta MA, Gil A. et al. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 391-99.

398. Asherson RA. A primary antiphospholipid syndrome?. J Rheumatol 1988; 15: 1742-46.
399. Staub HL, Harris EN, Khamashta MA et al. Antibody to phosphatidylethanolamine in a patient with lupus anticoagulant and thrombosis. Ann Rheum Dis 1989; 48: 166-69.
400. Asherson RA, Lubbe WF. Cerebral and valve lesions in systemic lupus erythematosus: Association with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1988; 15: 539-43.
401. Alarcón-Segovia D. Pathogenetic potential of antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1988; 15: 890-93.
402. J. Font, A. López-Soto, R. Cervera, J. Balasch, L. Pallarés, F.J. Casals and M. Ingelmo. The "Primary" antiphospholipid syndrome: Antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. Clin Exp Rheumatol. 1990 (en prensa).
403. Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ, Presno-Bernal M et al. Protein C (Pc) dysfunction in systemic lupus erythematosus (SLE) and in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): relationship to antiphospholipid antibodies (APLA). Arthritis Rheum 1988; 31 (suppl): S67 abstract.
404. Escolar G., Font J., Reverter JC., López-Soto A., Garrido M., Cervera R., Ingelmo M., Castillo R. and Ordinas A. Plasma from SLE-patients with anti-phospholipid syndrome promotes platelet aggregation: Studies in a perfusion system. Am J Pathol. 1990 (en prensa).

405. Weidmann CE, Wallace DJ, Peter JB et al. Studies of IgG, IgM and IgA antiphospholipid antibodies isotypes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 74-9.
406. Staub HL, Khamashta MA, Montalbán X, Chahade WH and Hughes GRV. Lupus anticoagulant dissociated from anticardiolipin antibodies: A study of sixteen patients. *Throm Haemostas* 1990 (en prensa).
407. Harris EN. Anticardiolipin versus lupus anticoagulant tests: no final judgment. *Ann Rheum Dis* 1989; 47: 750.
408. Staub HL, Khamashta MA and Hughes GRV. ELISA using bovine thromboplastin is useful to verify antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 1990 (en prensa).
409. Derksen RHWM, Hasselaar P, Blokzijl L, Gmeling Meyling FHJ, de Groot PG. Coagulation screen is more specific than the anticardiolipin antibody ELISA in defining a thrombotic subset of lupus patients. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 364-71.
410. Lazarchick J, Kizer J. The laboratory diagnosis of lupus anticoagulant. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 177-80.
411. Khamashta MA, Harris EN, Gharavi AE et al. Immune mediated mechanism for thrombosis: antiphospholipid antibodies binding platelet membranes. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 849-54.
412. Derksen RHWM, Hasselaar P, Blokzijl L, de Groot PG. Thrombosis associated with antiphospholipid antibodies cannot be explained by effects on endothelial and platelet synthesis. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 202 (abstract).

413. J. Balasch, J. Font, A. López-Soto, R. Cervera, I. Jové, F.J. Casals, J.A. Vanrell. Antiphospholipid antibodies in unselected patients with repeated abortion. *Human Reprod* 1990; 5: 43-56.
414. R. Cervera, J. Font, A. López-Soto, F.J. Casals, L. Pallarés, A. Bové, M. Ingelmo and A. Urbano-Márquez. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in Systemic lupus erythematosus. Prospective analysis of a series of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 109-113.
415. Delezé M, Oria CV, Alarcón-Segovia D. Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura (Evan's syndrome) in systemic lupus erythematosus: Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988; 15: 611-15.
416. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria C et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68: 353-65.
417. Hasselaar P, Derksen RWM, Blokzijl L et al. Risk factors for thrombosis in lupus patients. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 933-40.

IX. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

INDICE DE TABLAS

| | | |
|----------|---|-----|
| Tabla 1. | Anticuerpos antinucleares..... | 33 |
| Tabla 2. | Enfermedades en las que se han detectado AAF.. | 63 |
| Tabla 3. | Criterios diagnósticos del LES (ARA, 1982)... | 103 |
| Tabla 4. | Modelo de tabla binaria..... | 124 |
| Tabla 5. | Distribución de los valores de normalidad para los Ac anti-TP por ELISA en función del IU y la DO..... | 140 |
| Tabla 6. | Distribución de los valores patológicos para los AC anti-TP por ELISA en función del IU... | 141 |
| Tabla 7. | Distribución de los valores de normalidad para el isotipo IgG de los Ac anti-CL, anti- FS, anti- FA y anti-FI por ELISA en función del IU y la DO..... | 140 |
| Tabla 8. | Distribución de los valores de normalidad para el isotipo IgM de los Ac anti-CL, anti- FS, anti- FA y anti-FI por ELISA en función del IU y la DO..... | 143 |
| Tabla 9. | Distribución de los valores patológicos para el isotipo IgG de los Ac anti-CL, anti- FS, anti- FA y anti-FI por ELISA en función del IU..... | 144 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 10. Distribución de los valores patológicos para el isotipo IgM de los Ac anti-CL, anti-FS, anti-FA y anti-FI por ELISA en función del IU..... | 145 |
| Tabla 11. Coeficientes de variación (CV) intraensayo e interensayo de las distintas técnicas de ELISA empleadas..... | 146 |
| Tabla 12. Incidencia del AL en el LES. Positividad de las distintas pruebas coagulométricas para su detección..... | 150 |
| Tabla 13. Incidencia de los distintos AAF por ELISA en el LES. Distribución según el isotipo | 151 |
| Tabla 14. Relación entre los distintos AAF por ELISA y el AL. Análisis multivariado..... | 154 |
| Tabla 15. AAF en los pacientes con trombosis..... | 163 |
| Tabla 16. Sensibilidad, especificidad, valor de predicción positivo y negativo y eficacia de los diferentes AAF en la detección de trombosis..... | 167 |
| Tabla 17. Correlación entre las diferentes pruebas para determinar los AAF y la presencia de trombosis. Análisis multivariado..... | 168 |
| Tabla 18. Sensibilidad, especificidad, valor de predicción positivo y predicción negativo y eficacia del AL y los ATP-IgG en la detección de abortos..... | 171 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 19. AAF en los pacientes con trombocitopenia..... | 173 |
| Tabla 20. Sensibilidad, especificidad, valor de predicción positivo y negativo y eficacia de los diferentes AAF en la detección de trombocitopenia | 179 |
| Tabla 21. Correlación entre las diferentes pruebas para determinar los AAF y la presencia de trombocitopenia. Análisis multivariado..... | 180 |
| Tabla 22. AAF en los pacientes con Anemia hemolítica... | 182 |
| Tabla 23. Sensibilidad, especificidad, valor de predicción positivo y negativo y eficacia de los diferentes AAF en la detección de anemia hemolítica autoinmune..... | 181 |
| Tabla 24. AAF en los pacientes con neutropenia..... | 189 |
| Tabla 25. Sensibilidad, especificidad, valor de predicción positivo y negativo y eficacia de los diferentes AAF en la detección de neutropenia..... | 190 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|---|-----|
| Figura 1. Mecanismos patogénicos en el LES..... | 42 |
| Figura 2. Esquema de la coagulación sanguínea y de los probables mecanismos de acción de los AAF..... | 87 |
| Figura 3. Esquema del ELISA en fase sólida de doble capa..... | 114 |

| | |
|---|-----|
| Figura 4. Manifestaciones clínicas de la serie..... | 134 |
| Figura 5. Incidencia de los AAF en el LES..... | 152 |
| Figura 6. Correlación entre el AL y los otros AAF por ELISA..... | 155 |
| Figura 7. Correlación entre los niveles de ATP-IgG, ACL-IgG y los valores de TVVRD..... | 156 |
| Figura 8. Correlación entre los ATP y los otros AAF por ELISA..... | 158 |
| Figura 9. Correlación entre los niveles de ATP-IgM y los de AFS-IgM y ACL-IgM, respectivamente.... | 159 |
| Figur 10. Correlación entre los niveles de ATP-IgG y los de AFS-IgG y ACL-IgG, respectivamente.... | 160 |
| Figur 11. Descripción de las trombosis..... | 162 |
| Figur 12. Relación entre los títulos de AAF y las trombosis..... | 166 |
| Figur 13. Relación entre los títulos de AAF y la trombocitopenia..... | 177 |
| Figur 14. Relación del AL con trombosis y trombocitopenia..... | 178 |
| Figur 15. Relación con A. hemolítica de los ATP y ACL-IgM..... | 184 |
| Figur 16. Esquema de los mecanismos de acción de los AAF y su correlación con las manifestaciones clínicas..... | 213 |

