



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

**“COMPARACIÓN DE LA EFICIENCIA DE LOS CRITERIOS DE SAPPORO DE 1999 Y LOS  
CRITERIOS REVISADOS DE 2006 PARA LA CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE  
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

P R E S E N T A:

**DRA. MONTSERRAT LAMUÑO ENCORRADA**

A S E S O R:

**DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA**



MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra**

Asesor de Tesis

Médico Reumatólogo

Investigador en Ciencias Médicas

Departamento de Inmunología

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

**Dr. Manuel Martínez-Lavín**

Profesor titular del curso

Jefe del departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

**Dr. Fernando Guadalajara Boo**

Jefe de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

## **DEDICATORIA**

A DIOS por permitirme una vez más cumplir mis sueños y llenar mi vida de dicha y bendiciones.

A mi papá y mamá, les agradezco su apoyo incondicional, su guía y confianza en la realización de mis sueños. Sin ellos este logro no sería una realidad. Que Dios los bendiga.

A mis hermanos por estar siempre a mi lado.

A los Doctores: Manuel Martínez-Lavín, Luis H. Silveira Torre, Luis Amezcua Guerra y Angélica Vargas. Por su apoyo, paciencia y enseñanza. Admirables por ser un ejemplo de excelencia profesional y calidad humana.

A mis compañeros de generación: Angélica, Carla, Liz y Pedro por nuestra amistad y compañerismo.

# ÍNDICE

	<b>PÁGINA</b>
I. Resumen	4
II. Introducción	6
III. Objetivo	9
IV. Métodos	10
V. Resultados	11
VI. Discusión	13
VII. Conclusión	15
VIII. Anexos	16
IX. Bibliografía	19

## **I. RESUMEN**

Los criterios de Sapporo han sido ampliamente utilizados en estudios clínicos. Desde entonces se han descrito nuevas asociaciones clínicas y de laboratorio<sup>2</sup>, entre ellas, la más importante es la  $\beta_2$  glucoproteína I ( $\beta_2$ GPI). Los criterios de clasificación del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) han sido revisados recientemente.

**OBJETIVOS:** Evaluar diferentes indicadores estadísticos de eficiencia en los criterios de 1999 y los criterios revisados de 2006 para clasificar a los pacientes con diagnóstico clínico de SAF, y evaluar si los criterios revisados proveen un valor agregado sobre los criterios originales.

**MÉTODOS:** Para validarlos en nuestra población, realizamos un estudio transversal incluyendo 144 individuos con al menos una prueba serológica positiva para anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas, anticoagulante lúpico o anti- $\beta_2$ Glucoproteína I) entre Septiembre de 2005 y Agosto de 2007. Los datos clínicos, demográficos y serológicos se obtuvieron de los expedientes.

**RESULTADOS:** La información recabada fue calificada como satisfactoria en 119 individuos (99 mujeres; edad  $36.6 \pm 12.8$  años). Cuarenta y cinco pacientes tuvieron diagnóstico clínico de SAF, 23 cumplieron los criterios de 1999 y 25 los de 2006. Cuando se compararon contra el diagnóstico clínico (estándar de oro), los criterios de 1999 mostraron una sensibilidad de 51% (IC95%, 37-66), especificidad de 100% (95-100), valor

predictivo positivo de 100% (86-100), valor predictivo negativo de 77% (68-85) y exactitud de 81% (74-87); mientras que para los criterios de 2006 estos valores fueron de 58% (343-71), 100% (95-100), 100% (87-100), 80% (70-86) y 81% (74-87), respectivamente. La concordancia para ambos criterios de clasificación fue de 0.96 (esperada por azar 0.67), con un índice  $\kappa$  de 0.87.

**CONCLUSIÓN:** Con base en los diferentes indicadores estadísticos de eficiencia (sensibilidad, especificidad, valores de predicción y exactitud), los criterios de 2006 muestran un mejor desempeño clínico que los de 1996.

## II. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad autoinmune cuyo proceso fisiopatogénico crítico es la trombosis, que provoca la mayoría de las manifestaciones clínicas que padecen los pacientes con esta entidad. La trombosis recurrente junto con los antecedentes de pérdidas fetales y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en suero definen el síndrome.

En un intento por homogeneizar a los pacientes para su estudio se han propuesto diversos criterios de clasificación. Desde 1984, un simposio internacional celebrado cada 2 años, se encarga de comunicar y promover la investigación en el campo del SAF. El desarrollo de consensos sobre criterios de clasificación ha sido promovido durante estos simposios. En 1997, Aziz Gharavi propuso el desarrollo de criterios para SAF a los participantes de dicho simposio. De forma concisa, se distribuyó y criticó un borrador de propuestas de criterios preliminares entre los miembros del consejo asesor del simposio internacional y el borrador de propuestas fue revisado en consecuencia. El taller internacional de criterios de clasificación se celebró posteriormente el 10 de octubre de 1998 en Sapporo, Japón. Los presidentes fueron Aziz E. Gharavi y Takao Koike. Este consenso fue publicado en 1999<sup>1</sup> (Tabla 1).

Después de esto, los criterios de Sapporo han sido ampliamente utilizados en estudios clínicos. Desde entonces se han descrito nuevas asociaciones clínicas y de laboratorio<sup>2</sup>, entre ellas, la más importante es la  $\beta_2$  glucoproteína I ( $\beta_2$ GPI). Al ser una proteína plásmatica catiónica, la  $\beta_2$ GPI se une a fosfolípidos aniónicos involucrados en distintas fases de la fase fluida de la coagulación, además de que puede ser expresada en la



superficie de diferentes tipos celulares. Los anticuerpos anti- $\beta_2$ GPI reconocen las moléculas expresadas en las células endoteliales, plaquetas, monocitos y células trofoblásticas. Una vez unidas, los anticuerpos desencadenan la señalización que modula la respuesta biológica potencialmente responsable de los mecanismos patogénicos<sup>2</sup>. En relación a las pérdidas fetales, la  $\beta_2$ GPI, se une a las células trofoblásticas a través del 5º dominio y al unirse con los anti- $\beta_2$ GPI, disminuye la síntesis y secreción trofoblástica de la gonadotropina coriónica humana. Este mecanismo parece estar relacionado con la placentación defectuosa en mujeres con pérdidas fetales asociadas a SAF<sup>3</sup>. Se ha demostrado que la presencia de anti- $\beta_2$ GPI constituye un factor independiente de riesgo de trombosis<sup>4</sup>, además de tener mayor especificidad que las anticardiolipinas para el diagnóstico de SAF<sup>5</sup>.

Además de la anti- $\beta_2$ GPI, se han descrito otras asociaciones con diversos anticuerpos, principalmente anti-anexina V y anti-cofactores (anti-protrombina, anti-fosfatidilserina, anti-fosfatidilcolina). La anexina V es una potente proteína anticoagulante que actúa como principal cofactor para los aPL, interfiriendo o compitiendo por los fosfolípidos de carga aniónica<sup>6</sup>. La presencia de los anticuerpos anti-anexina V se ha asociado a pérdidas fetales, así como a trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico y a isquemia digital en pacientes con esclerodermia difusa<sup>7</sup>. Como ya se mencionó anteriormente, los aPL se unen a fosfolípidos con carga negativa, como cardiolipina o fosfatidilserina. También se pueden ligar a proteínas que se adhieren a fosfolípidos aniónicos, como protrombina, proteína C o S. Los anticuerpos unidos a una superficie aniónica o su proteína, impiden el ensamblaje de la protrombinasa (complejo formado por los factores de coagulación Xa, Va y protrombina), con lo cual no se genera trombina y se prolongan los tiempos de coagulación. De hecho, el 95% de los pacientes con anti-fosfatidilserina tienen también anticoagulante

lúpico (AL) positivo, por lo que se ha sugerido que la presencia de estos anticuerpos pudiera funcionar como prueba confirmatoria para AL<sup>8</sup>.

En 2004, los criterios de Sapporo fueron revisados en Sydney, Australia, y publicados como un consenso en 2006<sup>9</sup>. En el consenso de 2006, los criterios clínicos permanecieron prácticamente sin cambios, mientras que los criterios de laboratorio fueron sustancialmente modificados. Las principales modificaciones en el criterio serológico son la adición de los anti- $\beta_2$ GPI y la extensión en el intervalos entre los resultados de aPL positivos de 6 a 12 semanas; además se especifica que los títulos deben ser  $\geq 40$  U o por arriba de la percentila 99, en lugar de ser a títulos medios o altos como en los criterios de Sapporo. Además, los criterios revisados de 2006 introducen la estratificación de los pacientes con SAF en 4 categorías de acuerdo con la seropositividad de los aPL y provee definiciones operacionales específicas para las manifestaciones clínicas asociadas a SAF que no están incluidas en los criterios. Estas son: valvulopatía cardíaca, *livedo reticularis*, trombocitopenia, nefropatía asociada a aPL y manifestaciones neurológicas. Muchas de estas entidades son frecuentes en pacientes con SAF, pero no específicas de este.

Debido a la importancia que revisten los criterios de clasificación en la investigación clínica, el *American College of Rheumatology Quality Measures Committee* ha sido encargado con la responsabilidad de promover el desarrollo y la validación de nuevos y mejores criterios de clasificación de diversas enfermedades reumáticas<sup>10</sup>. Los indicadores estadísticos de eficiencia de los criterios de SAF no han sido revisados con los estándares recomendados, y es incierto si los criterios revisados confieren una ventaja sobre los criterios de Sapporo.

### **III. OBJETIVO**

Dado que los criterios revisados de 2006 proporcionan un nuevo paradigma de clasificación, el objetivo de este estudio es evaluar diferentes indicadores estadísticos de eficiencia en los criterios de 1999 y los criterios revisados de 2006 para clasificar a los pacientes con diagnóstico clínico de SAF, y evaluar si los criterios revisados proveen un valor agregado sobre los criterios originales.

#### IV. MÉTODOS

Todos los pacientes, con o sin diagnóstico de SAF, que tuvieran por lo menos una prueba de antifosfolípidos positiva (anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, anti- $\beta_2$ GPI) en el registro de laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología, entre Septiembre de 2005 y Agosto de 2007 fueron seleccionados. Se realizó una revisión del expediente médico de manera retrospectiva.

Los datos demográficos, el perfil de aPL -resultados y fechas de pruebas de anticardiolipinas (aCL), anti- $\beta_2$ GPI y AL- manifestaciones clínicas de SAF contenidas en los criterios de clasificación, y otras manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios: enfermedad valvular cardiaca, manifestaciones cutáneas (*livedo reticularis* y úlceras cutáneas), trombocitopenia, nefropatía asociada a aPL corroborada por biopsia y manifestaciones neurológicas (migraña y epilepsia) fueron revisadas sistemáticamente. Cada paciente fue analizado para: diagnóstico clínico de SAF (registrado en expediente), cumplimiento de los criterios originales de 1999 y de los revisados de 2006, así como para características clínicas no incluidas en los criterios.

Los indicadores estadísticos de eficiencia evaluados fueron sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) y exactitud. Todos los datos fueron procesados en tablas de 2x2. Para la comparación, el diagnóstico clínico fue utilizado como el estándar de oro. La concordancia entre los criterios de 1999 y los de 2006 fueron evaluados por la prueba  $\kappa$  no ponderada de Cohen. Las diferencias entre proporciones fueron medidas por la prueba de chi-cuadrada utilizando el software estadístico GraphPad Prism versión 4.0 (GraphPad Inc, San Diego, CA).

## V. RESULTADOS

Se registraron 144 pacientes con aPL positivo en al menos una ocasión; de los cuales 119 (83%) contaban con los datos suficientes para el análisis. (Figura 1). Noventa y nueve pacientes (83%) fueron mujeres. El promedio de edad fue de  $36.6 \pm 12.8$  años, con una duración media de duración de la enfermedad de 36 meses. Más de la mitad de los pacientes (53%) padecían otra enfermedad autoinmune concomitante, principalmente lupus eritematoso sistémico.

Todos los pacientes incluidos tenían al menos 2 mediciones de aPL. De acuerdo al expediente médico, 45 pacientes (38%) tenían el diagnóstico de SAF, mientras que en los 74 restantes (62%), el clínico había descartado el diagnóstico. Veintitrés pacientes (51%) del grupo con diagnóstico clínico de SAF cumplieron los criterios de 1999, y 26 pacientes (57%) cumplieron los criterios revisados de 2006. Un paciente cumplió únicamente con los criterios de 1999 por la positividad de aPL en 2 ocasiones con una diferencia mayor de 6 semanas pero menor de 12 semanas. Cuatro pacientes cumplieron con los criterios revisados de 2006, pero no los de Sapporo, debido a positividad para anti- $\beta_2$ GPI únicamente.

Aunque las características demográficas en la basal fueron similares en los pacientes con diagnóstico clínico de SAF en comparación con los que no lo tenían, las manifestaciones clínicas asociadas a SAF no incluidas como criterio fueron significativamente más comunes en los pacientes con diagnóstico clínico: nefropatía asociada a aPL (12% vs. 0%,  $p=0.001$ ), trombocitopenia (34% vs. 15%,  $p=0.018$ ), neurológicas (31% vs. 10%,  $p=0.003$ ) y cutáneas

(22% vs. 5%,  $p=0.005$ ). Los factores tradicionales de riesgo cardiovascular (hipertensión, tabaquismo, hiperlipidemia y diabetes mellitus) fueron similares entre los 2 grupos.

Cuando se compararon con el diagnóstico clínico, los criterios de 1999 mostraron una sensibilidad de 51%, especificidad de 100%, exactitud de 81% y VP positivos y negativos de 100% y 77% respectivamente. Para los criterios de 2006, se encontró sensibilidad de 58%, especificidad de 100%, exactitud de 84%, VP positivos y negativos de 100% y 80% respectivamente. (Tabla 2).

## VI. DISCUSIÓN

En este estudio descriptivo, donde analizamos pacientes con aPL positivo para evaluar diferentes indicadores estadísticos de eficiencia entre los criterios para la clasificación de SAF de Sapporo 1999 y los criterios revisados de 2006 para la clasificación de SAF, apoya el hecho de que los criterios revisados son más estrictos y muestran un mejor desempeño clínico que los criterios originales.

La persistencia de la positividad de los aPL a través del tiempo parece ser un fenómeno importante, dado que la presencia transitoria de estos anticuerpos como epifenómeno (lo que no es infrecuente en la práctica clínica) pudiera llevar a errores en la clasificación<sup>11,12</sup>. En los criterios de 2006, el comité propuso que el aumentar el intervalo a 12 semanas no afectaría la sensibilidad; sin embargo, dado que el intervalo propuesto está basado en la opinión de expertos, se necesitan estudios que validen este plazo<sup>9,13</sup>. En nuestro estudio, de los 23 pacientes que cumplieron los criterios de 1999, 22 pacientes también cumplieron los criterios de 2006. La sensibilidad aumentó de 51% con los criterios de 1999 a 58% con los criterios de 2006, mientras que la especificidad se mantuvo.

El diseño de este estudio nos permitió determinar si la inclusión de los anti- $\beta_2$ GPI en los criterios revisados de 2006 incrementa el número de pacientes considerados como portadores de SAF; 4 pacientes (9%) que no cumplían los criterios de 1999 cumplieron con los criterios de 2006 debido a positividad para anti- $\beta_2$ GPI de manera aislada. Estudios previos han mostrado una tendencia similar. En un estudio retrospectivo que incluyó 107 pacientes, Pourrat y colaboradores encontraron un aumento del 6% en el número de pacientes que cumplieron los criterios revisados comparados con los criterios de Sapporo<sup>14</sup>.

En otro estudio retrospectivo que incluyó 183 pacientes, 5 pacientes que no cumplían los criterios de 1999, sí cumplieron los criterios revisados de 2006 (por anti- $\beta_2$ GPI aislada)<sup>15</sup>.

Dado que los criterios de 1999 y los de 2006 comparten la mayoría de las características clínicas y serológicas, se esperaría una concordancia alta. En nuestro estudio, la concordancia observada (0.96) fue mayor que la esperada por el azar (0.67), con un índice  $\kappa$  de 0.87. A pesar de esto, los criterios revisados de 2006 representan un paso hacia adelante al aumentar la validez sobre los criterios de 1999 mediante la inclusión de los anti- $\beta_2$ GPI, el uso de un intervalo de tiempo mayor entre las pruebas serológicas y la definición de manifestaciones clínicas asociadas a SAF.

Este estudio está limitado por el análisis retrospectivo de datos; adicionalmente, el sesgo de selección no puede ser excluido, ya que la población del estudio está compuesta por pacientes con aPL positivo de un único centro académico. La inclusión de pacientes asintomáticos con aPL positivo que no cumplieron los criterios de SAF pudiera ser otra limitación. A pesar de que el propósito explícito de los criterios es la clasificación de los individuos con fines de investigación, muchos clínicos los utilizan como guías para el diagnóstico.



## **VII. CONCLUSIÓN**

Los criterios revisados de 2006 muestran mejor sensibilidad, exactitud y valores predictivos que los criterios de 1999, mientras que se mantiene la especificidad. Los criterios revisados de 2006 representan un paso hacia delante al incluir a los pacientes con positividad para anti- $\beta_2$ GPI aislada, mientras que excluyen a un subgrupo heterogéneo de pacientes de los ensayos clínicos.

## VIII. ANEXOS

### **TABLA 1 CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO DEFINIDO.**

Se considera SAF con la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio.

#### **CRITERIOS CLINICOS.**

1.- Trombosis vascular... Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debería conformarse mediante estudios de imagen, de Doppler o histopatología, con la excepción de la trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica, la trombosis o debería estar presente en ausencia de inflamación significativa en la pared vascular.

2.- Morbilidad del embarazo.

a) Una o más muertes no explicadas de un feto morfológicamente normal, a la semana diez o más de gestación, con morfología fetal normal documentada mediante ultrasonido o mediante examen directo del feto.

b) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal, a las 34 semanas de gestación o antes, debido a pre-eclampsia grave o eclampsia o insuficiencia placentaria grave.

c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados, antes de la décima semana de gestación, una vez excluidas causas cromosómicas paterna o maternas y anormalidades hormonales o anatómicas maternas.

## **CRITERIOS DE LABORATORIO.**

1.- Anticuerpos anticardiolipina de isotipo IgM y/o IgG en sangre; presentes a título medio o alto, en dos o más ocasiones , separadas al menos seis semanas, medidos mediante un análisis de inmunoabsorción enzimático estandarizado para anticuerpos anticardiolipina dependientes de B2glicoproteína I.

2.- Anticoagulante lúpico presente en plasma, en dos o más ocasiones, con una separación de la menos seis semanas detectado de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (subcomité científico de sobre anticoagulantes lúpicos/anticuerpos dependientes de fosfolípido) en las siguientes fases:

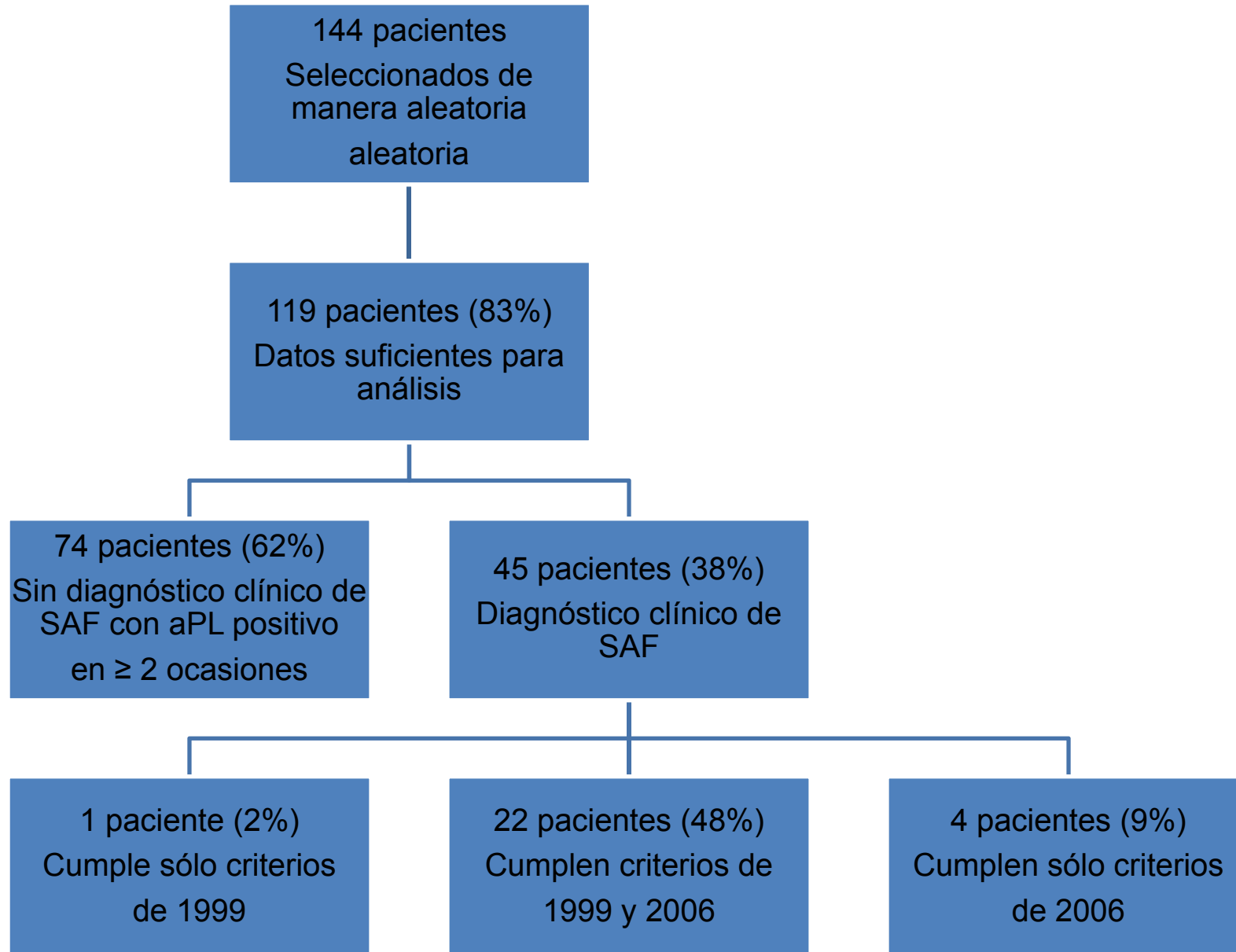
- a) Coagulación dependiente de fosfolípidos prolongada, demostrada con un test de cribado, por ejemplo, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de coagulación caolín, prueba del veneno de la víbora de Russel, tiempo de protrombina diluida, tiempo de textarina.
- b) Incapacidad de corregir el tiempo de coagulación prolongado de un test de cribado mediante la mezcla con plasma normal empobrecido de plaquetas.
- c) Acortamiento o corrección del tiempo de coagulación prolongado del test de cribado mediante la adición de fosfolípidos en exceso.
- d) Exclusión de otras coagulopatías, por ejemplo, inhibidor del factor VIII o heparina, cuando esté indicado.

**TABLA 2. INSTRUMENTOS ESTADÍSTICOS DE EFICIENCIA DE LOS  
CRITERIOS DE 1999 Y 2006 PARA CLASIFICAR PACIENTES CON  
DIAGNÒSTICO CLÍNICO DE SAF.**

	Criterios de 1999		Criterios de 2006	
	(%)	(IC 95%)	(%)	(IC 95%)
Sensibilidad	51	37-66	58	43-71
Especificidad	100	95-100	100	95-100
VPP	100	86-100	100	87-100
VPN	77	68-85	80	70-86
Exactitud	81	74-87	84	76-90

VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo.

**FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS POSITIVO**





## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome: Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
2. Meroni PL, Ronda N, De Angelis V, Grossi C, Raschi E, Borghi MO. Role of anti-beta2 glycoprotein 1 antibodies in antiphospholipid syndrome: in vitro and in vivo studies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:67-74.
3. Di Simone N, Raschi E, Testoni C, Castellani R, D'Asta M, Shi T, et al. Pathogenic role of anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of  $\beta$ 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis* 2005;64:462-7.
4. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102:2717–23.
5. Marai I, Gilburd B, Blank M, Shoenfeld Y. Anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I (beta2GP-I) antibody assays as screening for anti-phospholipid syndrome. *Hum Antibodies* 2003;12:57–62.

6. Rand JH. The pathogenic role of annexin-V in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheum Reports* 2000;2:246-51
7. Esposito G, Tamby MC, Chanseaud Y, Servettaz A, Guillevin L, Mouthon L. Anti-annexin V antibodies: are they prothrombotic? [Autoimmun Rev.](#) 2005;4:55-60
8. Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Tsutsumi A, Matsuura E, Koike T. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine–prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 2000;43:1982–93.
9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
10. Singh JA, Solomon DH, Dougados M, Felson D, Hawker G, Katz P, et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006;55:348-52.
11. Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:212-8.



12. Male C, Foulon D, Hoogendoorn H, Vegh P, Silverman E, David M, et al. Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2005;106:4152-8.
13. Bobba RS, Johnson SR, Davis AM. A review of the Sapporo and revised Sapporo criteria for the classification of antiphospholipid syndrome. Where do the revised Sapporo criteria add value?. *J Rheumatol* 2007;34:1522-7.
14. Pourrat O, Jollit C, Gombert JM, Boinot C, Pierre F. Clinical relevance of the recent update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: an obstetric medicine clinic series of 107 patients. *J Thromb Haemost* 2006;4:2276-7.
15. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2007;66:927-30.