
Manifestaciones vasculares asociadas al Síndrome Antifosfolípido primario

Vascular features associated to primary Antiphospholipid Syndrome

Juan Carlos Bohórquez Sierra - José Ignacio Martínez León - Antonio Ramón Sánchez Guzmán -
Felipe Arribas Aguilar - Manuel Rodríguez Piñero - Cristóbal Bohórquez Sierra

Unidad de Angiología y Cirugía Vascular
(Dr. Cristóbal Bohórquez Sierra)
Hospital Universitario «Puerta del Mar»
Cádiz (España)

RESUMEN

Objetivos: El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una entidad caracterizada, básicamente, por trombosis venosa y/o arterial, pérdidas fetales de repetición y trombocitopenia en presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Cuando acontece en ausencia de otra enfermedad que pudiera explicar la aparición de dichos anticuerpos se denomina SAF Primario. En el presente trabajo se analizan, retrospectivamente, las características clínicas y biológicas de una serie de 10 pacientes, recientemente atendidos en nuestra Unidad, con manifestaciones vasculares de SAF Primario.

Métodos: A todos los pacientes se realizó anamnesis y exploración física detallada para descartar enfermedades sistémicas asociadas. El diagnóstico de trombosis venosa profunda se realizó mediante flebografía intravenosa convencional y el de embolismo pulmonar por gammagrafía de ventilación-perfusión. Se determinaron de forma sistemática los Anticuerpos Antifosfolípido (Anticoagulante Lúpico y Anticuerpos Anticardiolipina).

Resultados: La manifestación clínica más frecuente fue la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores, que se presentó en el 100% de los casos, seguida en orden de frecuencia por síntomas neurológicos (40%) y embolismo pulmonar

(30%). En todos los enfermos, el Anticoagulante Lúpico y/o los Anticuerpos Anticardiolipina fueron positivos. Se realizó una batería de pruebas complementarias para descartar patología asociada.

Conclusiones:

1. El SAF Primario es una entidad cuyo diagnóstico se realiza cada vez con mayor frecuencia.
2. El Cirujano Vascular debe sospecharlo ante una trombosis venosa profunda o trombosis arterial, sobre todo cuando éstas acontecen en un paciente joven y sin factores de riesgo conocidos.
3. Es importante su diagnóstico, ya que requiere tratamiento anticoagulante de forma indefinida una vez que se ha manifestado clínicamente.

Palabras clave: Síndrome Antifosfolípido; trombosis venosa profunda; trombosis arterial; embolismo pulmonar.

SUMMARY

Objectives: Antiphospholipid syndrome is a clinical condition consisting in venous and/or arterial thrombosis, recurrent abortions and thrombocytopenia associated to the presence of antiphospholipid antibodies. When clinical and paraclinical features are present with no underlying systemic illness, it's known as primary antiphospholipid syndrome (PAS). The present report analyses retrospectively the clinical and biological events observed in a serie of ten patients diagnosed as PAS.

Methods: Associated systemic illness were discarded in all patients. We employed contrast venography for the diagnosis of deep vein thrombosis and ventilation/perfusion scan for

Actualización del Trabajo presentado como Comunicación Libre en el Congreso Nacional de Angiología y C. Vascular. Granada, 7-10 de junio de 1995.

pulmonary embolism. Antiphospholipid Antibodies (Lupus Anticoagulant and Anticardiolipin Antibodies) were measure in all cases.

Results: *Most frequent feature were deep vein thrombosis in legs (100%), neurological symptoms (40%) and pulmonary embolism (30%). Antiphospholipid antibodies were positives in all cases. Laboratory testing was made to discard associated diseases.*

Conclusions:

1. *We emphasize about the increasing number of cases reported.*
2. *Such condition must be suspected by the physician in all those young patients with no risk factors presenting as venous or arterial thrombosis.*
3. *Early and accurate diagnosis is essential in order to establish an indefinitely anticoagulant therapy.*

Key words: Antiphospholipid Syndrome; deep venous thrombosis; arterial thrombosis; pulmonary embolism.

Introducción

El término SAF fue propuesto por primera vez por Harris (1), en 1987, para definir el cuadro clínico caracterizado por trombosis venosa y/o arterial, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia, asociado a anticuerpos antifosfolípido (AAF). Los AAF son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos adquiridos de forma espontánea, dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa de las membranas celulares. Diversos autores han observado también en este síndrome la aparición de anemia hemolítica, alteraciones neurológicas, lívido reticularis y úlceras cutáneas, entre otros. Recientemente Asherson ha descrito el SAF Catastrófico (2), caracterizado por oclusiones vasculares múltiples, con frecuente evolución a la muerte.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es la enfermedad en la que se ha encontrado mayor incidencia de AAF, habiéndose estudiado su relación con las manifestaciones clínicas antes descritas (3). En otras enfermedades autoinmunes, infecciones, neoplasias, insuficiencia renal crónica y tratamiento con algunos fármacos entre otros; se ha descrito también la aparición de AAF. Cuando el SAF acontece en ausencia de otra enfermedad que pudiera explicar la aparición de tales anticuerpos, se denomina SAF primario (SAFP) (4).

En el presente trabajo presentamos un grupo de 10

pacientes recientemente atendidos en nuestra Unidad con manifestaciones vasculares de SAFP, resaltando las características clínicas y biológicas, así como las bases para su diagnóstico.

Material y métodos

1. **Pacientes.** Se estudiaron 10 pacientes diagnosticados de SAFP por presentar uno o más episodios de trombosis venosa (TV) o arterial (TA), en presencia de AAF. Seis de ellos eran varones, con una relación hombres/mujeres de 1,5/1. La media de edad fue de 30,9 años, con límites entre 17 y 56. A todos ellos se realizó una historia clínica detallada y un interrogatorio dirigido hacia síntomas y signos que pudieran relacionarse con enfermedades sistémicas asociadas. Ninguno de ellos reunía los criterios de la American Rheumatism Association (ARA) para el diagnóstico de LES (5). De los antecedentes personales el más frecuente fue el tabaquismo, que estaba presente en 5 de los 10 pacientes. En 1 mujer y 1 varón existían antecedentes de TVP en miembros inferiores. Dos pacientes tuvieron crisis comiciales años antes de los fenómenos trombóticos. Sólomente 1 paciente presentó 2 abortos, con pérdidas fetales en el 7.º y 2.º mes de gestación, respectivamente.

Se efectuaron determinaciones analíticas que incluían hemograma, bioquímica sanguínea, estudio de coagulación y pruebas inmunológicas en plasma: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antiDNA nativo, antígenos extraíbles del núcleo (ENA) y fracciones C3 y C4 del complemento.

El diagnóstico de TVP se basó en la clínica y se confirmó mediante flebografía i.v. convencional. Los accidentes cerebrovasculares (ACV) se confirmaron mediante tomografía computerizada y los tromboembolismos pulmonares (TEP) por gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión. Para la detección de la afectación valvular cardíaca empleamos la Ecografía Doppler.

2. **Determinación de AAF.** Se realizaron dos tipos de pruebas:

- Anticoagulante Lúpico (AL): Se determinaron las pruebas coagulométricas recomendadas; 4 test de screening (Tiempo parcial de tromboplastina -TPTA-, Tiempo de veneno de víbora de Russel -TVVR-, Tiempo de inhibición de trom-

boplastina -TIT- y Test de Cefalina-caolín -Exner-) y 2 test de confirmación (Prueba de neutralización plaquetaria -PNP- y TVVR con exceso de fosfolípidos). Se consideró AL positivo cuando al menos 1 test de screening y 1 test de confirmación fueron positivos.

- Anticuerpos Anticardiolipina: Su determinación se realizó mediante técnica ELISA y se consideraron normales valores de IgG < 23 GPL/ml y de IgM < 11 MPL/ml.

Resultados

1. *Forma de presentación:* La más frecuente fue la TVP, que apareció en 6 pacientes (60%), todas ellas en miembros inferiores. Cuatro TVP eran de localización popliteofemoral y 2 femoroilíacas. Ninguno de los pacientes que debutó con TVP evolucionó a TEP. En 3 pacientes (30%) los síntomas iniciales fueron neurológicos: Uno en forma de ictus (afectación de pares craneales bajos y paresia cruzada de extremidades) y 2 en forma de crisis comiciales. Un paciente debutó con TEP (10%), diagnosticándose posteriormente de TVP popliteofemoral unilateral.
2. *Clínica (Tabla I):* Durante el seguimiento de los pacientes, todos ellos desarrollaron TVP: popliteofemoral (6 casos), femoroilíaca (2 casos), pantorrilla (1 caso) e ilíaca más trombosis del seno longitudinal superior (1 caso). Cuatro pacientes (40%) presentaron sintomatología neurológica: dos crisis comiciales, 1 ictus y 1 cuadro de hipertensión intracraneal (amaurosis unilateral, más cefalea). Tres pacientes desarrollaron TEP (30%) y en todos ellos el diagnóstico de TEP se realizó antes que el de TVP de extremidades inferiores. El origen de los TEP fue TVP ilíaca (1 caso), TVP popliteofemoral (1 caso) y TVP pantorrilla (1 caso). Un paciente varón desarrolló un cuadro de insuficiencia cardíaca izquierda secundaria a insuficiencia mitral severa. En una paciente se produjo un cuadro de isquemia aguda irreversible secundaria a TA popliteo-distal en la extremidad inferior derecha.
3. *Laboratorio:* Se observó trombocitopenia (recuento plaquetario < $100 \times 10^9/L$) en 3 pacientes (30%). Dos pacientes (20%) presentaron alargamiento del TPTA (6-10 segundos sobre el control).

4. *AAF:* En 3 pacientes (30%) el AL era positivo, mientras que dos pacientes (20%) presentaron ACA positivos. En los restantes 5 pacientes (50%) ambos anticuerpos fueron positivos. En 1 paciente se detectó ANA positivo. Los anticuerpos anti-DNA nativo, antiENA, antimitocondriales y el factor reumatoide fueron negativos en todos los casos. No se apreciaron alteraciones en las fracciones C3 y C4 del complemento.

5. *Tratamiento:* Un paciente con TVP iliofemoral se trató con fibrinólisis loco-regional con urokinasa (UK) según protocolo de nuestra Unidad (bolo inicial de 4.400 U/Kg de UK en 15 minutos seguido de una perfusión de 4.400 U/Kg/hora de UK hasta un máximo de 48 horas), seguida de heparinización i.v. y posteriormente dicumarínicos de forma indefinida (INR entre 3 y 4). Los restantes pacientes con TVP, así como los que desarrollaron TEP, fueron tratados con heparina en perfusión i.v. continua durante 4-7 días, seguida de anticoagulación oral de forma indefinida (INR 3-4). En un caso de TEP fue preciso colocar un filtro de cava inferior por embolismo pulmonar de repetición a pesar de la anticoagulación oral. El paciente que presentó fallo ventricular izquierdo por insuficiencia mitral severa respondió favorablemente a la terapéutica con digital y furosemina. La única paciente con TA

Hallazgos clínicos y analíticos

| Caso | Sexo | Edad | Trombosis | ACA | AI | ANA |
|------|------|------|---------------------|-----|----|-----|
| 1 | V | 17 | TVP MMII | + | + | - |
| 2 | V | 40 | TEP, TVP MMII | + | + | - |
| 3 | M | 27 | TVP MMII, TAA, HTIC | - | + | - |
| 4 | M | 37 | 2 TVP MMII | + | + | - |
| 5 | M | 22 | ACV, TEP, TVP MMII | - | + | - |
| 6 | M | 24 | TEP, TVP MMII | + | - | - |
| 7 | V | 28 | ACV, TVP MMII | + | + | - |
| 8 | V | 29 | TVP MMII, IM | + | + | + |
| 9 | V | 56 | TVP MMII | - | + | - |
| 10 | V | 29 | TVP MMII | + | - | - |

TVP: Trombosis Venosa Profunda, TAA: Trombosis Arterial Aguda; TEP: Tromboembolismo Pulmonar; ACV: Accidente Cerebrovascular; HTIC: Hipertensión Intracraneal; IM: Insuficiencia Mitral; ACA: Anticuerpo Anticardiolipina; AL: Anticoagulante Lúpico; ANA: Anticuerpos antinucleares; MMII: Miembros Inferiores.

Tabla I

requirió la amputación infrarrotuliana de la extremidad, al presentarse con un cuadro de isquemia aguda con lesiones irreversibles.

Discusión

Presentamos una serie de 10 pacientes con SAFFP cuya principal manifestación clínica fueron los fenómenos trombóticos, arteriales y venosos, de predominio en extremidades inferiores, junto con la positividad de ACA y/o AL. De forma similar a estudios previos (4, 6), observamos que la enfermedad afecta principalmente a individuos jóvenes, sobre todo entre la 2.^a y 4.^a décadas de la vida. En tales estudios existe un predominio de mujeres, al contrario de lo que ocurre en nuestra serie, en la que hallamos un predominio del sexo masculino. Este hecho tal vez se deba a que sólo incluimos en el presente trabajo a aquellos pacientes con clínica vascular, excluyendo a las mujeres que hayan podido presentar patología obstétrica.

Las cuatro manifestaciones mayores descritas en este síndrome son: fenómenos trombóticos arteriales, fenómenos trombóticos venosos, abortos recurrentes y trombocitopenia. Cualquiera de estas manifestaciones junto a la positividad de un parámetro analítico (AAF-IgM, AAF-IgG o AL) en más de una ocasión y separados por un intervalo superior a 8 semanas, es diagnóstico de este síndrome (7, 9) (Tabla II).

| Criterios diagnósticos del SAFF* | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| Clínicos | Serológicos |
| Trombosis Venosa | Anticuerpo Anticardiolipina positivo |
| Trombosis Arterial | Anticoagulante Lúpico positivo |
| Abortos de repetición | |
| Trombocitopenia | |

* Tomada de ORDI-RCS, J. et al. (8)

Tabla II

La causa de los fenómenos trombóticos en el SAFFP permanece oscura, si bien algunos trabajos han objetivado alteraciones a nivel del endotelio vascular y las plaquetas (10, 11). Recientemente se ha demostrado que los AAF requieren la presencia de un cofactor séri-

co, identificado como la beta-2-glicoproteína I o apolipoproteína H. La unión de los AAF a esta proteína neutralizaría sus propiedades anticoagulantes y antiagregantes, predisponiendo al desarrollo de trombosis (12). Para algunos autores, la presencia de AAF tan sólo respondería a un epifenómeno secundario a la trombosis; otros por el contrario, opinan que la trombosis sería consecuencia de la acción directa de dichos anticuerpos.

En el presente estudio las TVP han resultado mucho más frecuentes que las arteriales, dato que concuerda con lo encontrado en la literatura (4, 6). En el SAFFP las trombosis arteriales al igual que las venosas pueden suceder en múltiples localizaciones (8, 10, 13). El territorio arterial más implicado es el cerebral (14), siendo su manifestación más frecuente en forma de accidentes isquémicos transitorios o ictus, a menudo recurrentes. Los vasos arteriales periféricos también pueden afectarse, como ocurrió en nuestra serie, en la que una paciente desarrolló isquemia aguda en la extremidad inferior derecha por trombosis arterial poplíteo-distal. En algunas series (6) se han descrito trombosis arteriales periféricas que requirieron amputación de varios dedos del pie. Otras arterias que también pueden afectarse son las renales, coronarias y mesentéricas.

La TV puede manifestarse en forma de tromboflebitis superficial o profunda, pudiendo ocurrir en cualquier territorio (15): TEP, TV portal, síndrome de Budd Chiari, venas sagitales o senos cavernosos. La forma más común es la TVP de extremidades inferiores, siendo el territorio más frecuente afectado, según la literatura consultada, el poplíteofemoral (6), lo que coincide con los resultados obtenidos en nuestra serie (60% de las TVP). En estos pacientes es muy elevada la incidencia de TEP (3), lo que objetivamos en 3 de nuestros pacientes (30% de las TVP).

Las mujeres con AAF tienen una alta incidencia de pérdidas fetales, estimada entre el 34 y el 76% (9, 10). En nuestro estudio tan sólo una mujer tenía antecedentes de 2 pérdidas fetales (una en el 7.º y otra en el 2.º mes de gestación), con un embarazo a término entre ambos.

En pacientes lúpicos existe una clara relación entre la presencia de AAF y trombocitopenia (4), sin ser tan evidente esta asociación en los pacientes con SAFFP. En nuestra serie la tercera parte de los pacientes presentó trombocitopenia.

Las lesiones cardíacas que aparecen en pacientes con SAFFP se deben fundamentalmente a insuficiencia

valvular, siendo la válvula más afectada la mitral, seguida de la aórtica (16). En nuestra serie un paciente desarrolló insuficiencia cardíaca izquierda secundaria a insuficiencia mitral, demostrada por Ecocardiografía Doppler. Distintos autores (6, 14) consideran la Ecocardiografía Doppler como una prueba a realizar de forma rutinaria en pacientes con SAFP, dada la alta incidencia de afectación valvular asintomática en estos enfermos. Además, en este síndrome se han descrito miocardiopatía dilatada y enfermedad coronaria con infarto agudo de miocardio (17).

Las técnicas de laboratorio más habituales para la determinación de los AAF son las pruebas coagulométricas, que detectan de forma indirecta anticuerpos contra la fracción fosfolípídica del complejo activador de la protrombina y que reciben el nombre genérico de AL. Sospecharemos la presencia de AL ante la prolongación del TPTA en 6-10 segundos con respecto al control, en ausencia de un déficit factorial y/o de un anticoagulante antifactorial (8). En los últimos años se han descrito diversas técnicas de detección directa de los AAF mediante RIA y, más recientemente, por ELISA (método más reproducible), que han permitido el reconocimiento de anticuerpos contra fosfolípidos de carga negativa, entre ellos los ACA. Según la literatura (15), en un 60% de los pacientes con SAFP son positivos tanto los ACA como el AL, lo que coincide con nuestra serie, en la que ambos fueron positivos en un 50% de los casos. Algunos autores (9) han encontrado que el isotipo IgG de los ACA está más asociado con los fenómenos trombóticos que las fracciones IgM e IgA. En nuestro estudio todos los ACA fueron IgG.

Las bases del tratamiento en estos enfermos todavía no están establecidas, aunque sí hay acuerdo en que sólo deben ser tratados aquellos pacientes que presentan alguna manifestación grave del síndrome. El paciente portador de AAF y asintomático no debe recibir tratamiento profiláctico, aunque si presenta elevados títulos de AAF de forma persistente y sobre todo del tipo IgG se recomienda la administración de *Antitrombóticos Plaquetarios*. Para Hughes (18) los AAF constituirían el factor de riesgo de trombosis más potente actualmente conocido.

Los fenómenos trombóticos tanto arteriales como venosos deben de tratarse con *Anticoagulantes Orales* (INR entre 3 y 4), al menos en su fase aguda, pero aún no se ha establecido durante cuánto tiempo ha de man-

tenerse esta terapéutica (17). Algunos autores (19, 21) sugieren anticoagulación oral indefinida en caso de persistencia de los AAF, ya que está descrito un alto porcentaje de recurrencias tras la retirada de la anticoagulación. En casos de trombosis de repetición pese a tratamiento antiagregante y anticoagulante correcto, se ha recomendado el uso de *Corticoides* (prednisona) a dosis bajas y, más discutidamente, *Inmunosupresores* (22, 23).

Podemos concluir que el SAFP es un Cuadro que el Cirujano Vascular debe de tener en mente ante la valoración de aquellos pacientes que presenten fenómenos trombóticos arteriales o venosos, sobre todo si son jóvenes, y no existen factores etiológicos determinantes. Todavía quedan por definir las pautas terapéuticas en este síndrome, aunque parece que van encaminadas hacia la anticoagulación de forma indefinida.

BIBLIOGRAFIA

1. HARRIS, E. N.: Syndrome of the Black Swan. *Br. J. Rheumatol.*, 1987; 26:324-326.
2. ASHERSON, R. A.: The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J. Rheum.*, 1992; 19(4):508-512.
3. ASHERSON, R. A.; MERRY, P.; ACHESON, J. F.; HARRIS, E. N.; HUGHES, G. V. R.: Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive ocular disease in systemic lupus erythematosus and the «primary» antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 1989; 48: 358-361.
4. BARQUINERO, J.; ORDI, J.; VILARDELL, M.; JORDANA, R.; TOLOSA, C.; SELVA, A.; et al.: Síndrome antifosfolípido primario: estudio de 27 pacientes. *Med. Clin. (Barc)*, 1990; 94:41-45.
5. HANNAS, B.: Lupus Eritematoso Sistémico. En: WILSON, J. D.; BRAUNWALD, E.; ISSELBACHER, K. J.; PETERSDORF, R. G.; MARTIN, J. B.; FAUCI, A. S. eds. *Principios de Medicina Interna*. MacGraw Hill, 1991; 1658-1664.
6. CAMPS, M. T.; GUTIÉRREZ, A.; GUIL, M.; PERELLÓ-GONZÁLEZ, I.; GARCÍA, R.; BELMONTE, A.; et al.: Manifestaciones clínicas y analíticas del síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario. *An. Med. Intern.*, 1993; 10:573-962.

7. KHAMASHTA, M. A.; WALLINGTON, T.: Management of the antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 1991; 50:959-962.
8. ORDÍ-ROS, J.; PÉREZ-PEMAN, P.; MONASTERIO, J.: Clinical and therapeutic aspects associated to phospholipid binding antibodies (lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies). *Haemost.*, 1994; 24:165-174.
9. ALARCÓN-SEGOVIA, D.: Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J. Rheum.*, 1992; 19(11): 1778-1781.
10. MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, C.; ALBO, C.; RIVERA, A.; BORDÓN, A.; RODRÍGUEZ, A.; SOPEÑA, B.; et al.: Síndrome antifosfolípido primario. Aspectos clínico-evolutivos de 24 casos. *Rev. Clin. Esp.*, 1994; 194:164-169.
11. SAID, P. B.; MARTINUZZO, M. E.; CARRERAS, L. O.: Fisiopatología del Síndrome antifosfolípido. *Sangre*, 1993; 38(2):131-138.
12. GALLI, M.; COMFURIUS, P.; MAASSEN, C.: Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet*, 1990; 335:1544-1547.
13. MORENO, L. E.; LÓPEZ, A.; VÁZQUEZ, O.; AMADOR, L.: Trombosis venosa profunda del miembro superior en el síndrome antifosfolípido primario. *Med. Clin. (Barc)*, 1992; 98:155.
14. COCHE, E.: Antiphospholipid antibodies: vascular manifestations. *Vasc. Med.*, 1993; 95-98. H. Boccalon, editor.
15. PETRI, M.: The clinical syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *J. Rheum.*, 1992; 19(4):505-507.
16. VIVANCOS, A.; LÓPEZ-SOTO, A.; FONT, J.; BALASH, J.; CERVERA, R.; REVERTER, J. C.; et al.: Síndrome antifosfolípido primario. Estudio clínico y biológico de 36 casos. *Med. Clin. (Barc)*, 1994; 102:561-565.
17. PÉREZ, M.; RUIPÉREZ, J. A.: Síndrome antifosfolípido: estado actual del tema y su relación con las enfermedades cardiovasculares. *Clin. Cardiovasc.*, 1996; 14:35-40.
18. HUGHES, G. R.; KHAMASHTA, M. A.: The antiphospholipid syndrome. *J. R. Coll. Physicians Lond.*, 1994; 28(4):301-304.
19. CAMPS, M. T.; GUIL, M.; GRANA, M. I.; GARRIDO, E.: Manifestaciones clínicas y analíticas del Síndrome antifosfolípido primario. *Med. Clin. (Barc)*, 1995; 104: 37.
20. DERKSEN, R. H. W. M.; GROOT, P. G.; KATER, L.; NIEUWEN HUIS, H. K.: Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 1993; 52:689-692.
21. PIETTE, J. C.; WECHSLER, B.: Long term anticoagulant treatment in the antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994; 53(5):355.
22. KHAMASHTA, M. A.; CUADRADO, M. J.; MUJIC, F.; TAUB, N.; HUNT, B. J.; HUGHES, G. R. V.: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 323:993-997.
23. DUCCESCHI, V.; SARUBBI, B.; IACONO, A.: Primary antiphospholipid syndrome and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.*, 1995; 16:441-445.