

HISTORIA - PRIMERA PARTE

La historia del síndrome antifosfolipídico

In Memoriam: Donato Alarcón-Segovia, José Font, Azzudin E. Gharavi, Ronald A. Asherson.
Por las diferentes contribuciones al estudio del síndrome antifosfolipídico y el síndrome antifosfolipídico catastrófico

Antonio Iglesias-Gamarra¹, José Félix Restrepo¹, Carlos Toro², Federico Rondón³,
Carlos Vinicio Caballero⁴, Alberto Yunez⁵, Antonio Cabral⁶, Ricard Cervera⁷

*La ciencia no se identifica con el placer ni el arte con la razón,
pero no hay ciencia sin placer ni arte sin razón.
Jean Pierre Changeux**

La historia de este síndrome es una correlación inicialmente incomprendible de un estado pro-trombótico y la detección in vitro de una tendencia hemorrágica denominada anticoagulante lúpico. Graham R. V. Hughes del Hospital St. Thomas en 1982 presentó en el *Heberden Round* de la *British Society of Rheumatology* a un paciente de dieciséis años con anticuerpos anticardiolipina positivo y serología negativa para lupus, que aún hoy no tiene datos clínicos ni serológicos para lupus. Dicha paciente tenía los criterios para este síndrome. En 1983, Hughes describió los diferentes pasajes mencionados anteriormente en la *Prosser-White Oration* de la *British Society of Dermatology* y en el *British Medical Journal* publicó su artículo clásico sobre un grupo de pacientes con lupus, trombosis arterial y venosa, abortos a repetición y anticoagulante lúpico^{1,2}. La des-

cripción de Graham Hughes es producto de cuidadosas observaciones clínicas que combinó con serios estudios científicos y con una documentación basada en el laboratorio. Con la descripción de Hughes en 1983, se logra entrelazar el laboratorio con la descripción de Wassermann³ en 1906, al describir un método para detectar la sífilis, y a partir de esa fecha se van descubriendo una serie de alteraciones hematológicas, que inicialmente no se asociaban al lupus, pero la intuición y el hecho de describirse en pacientes con lupus, las relacionó con esta enfermedad. A continuación describiremos cómo se realizaron estos hallazgos. De esta manera se logró romper el paradigma de que el lupus en el lecho vascular sólo produce vasculitis; posteriormente se documentó además del síndrome antifosfolipídico, la aterosclerosis prematura.

Serologías falsas positivas para sífilis

A comienzos del siglo XX la bacteriología y la microbiología en el campo de la biología se estaban desarrollando aceleradamente en Europa, especialmente en Francia y Alemania. Uno de los grupos importantes

1 Profesor Titular de la Facultad Medicina, Universidad Nacional, Bogotá-Colombia.

2 R2 Reumatología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional, Bogotá-Colombia.

3 Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

4 Profesor asociado, facultad de Medicina Universidad del Norte.

5 R3 Medicina Interna. Universidad del Rosario. Bogotá-Colombia.

6 Profesor Titular. Facultad de Medicina, UNAM. Instituto Nacional de la Nutrición, México.

7 Jefe del Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona, Cataluña, España.

* Jefe del laboratorio de biología molecular (Instituto Pasteur)

Recibido para publicación: junio 4 de 2008.

Aceptado en forma revisada: agosto 29 de 2008.

era el de Robert Koch, August Paul von Wassermann y Albert Neisser. Estos dos últimos investigadores estaban trabajando en una prueba diagnóstica para la tuberculosis, que junto con la sífilis eran las enfermedades infecciosas predominantes en el mundo. A continuación narramos una breve biografía de Wassermann para acercar al lector sobre cómo era el entorno de estos descubrimientos.

Después de la descripción que August Paul von Wassermann, Albert Neisser y Bruck³ realizaron en 1906 de la técnica de la serología, previa a la descripción de Wassermann, fueron Fritz Schaudinn y Paul Hoffman, microbiólogos alemanes, quienes en 1905 realizaron las primeras observaciones al microscopio del *Treponema pallidum*, con coloración de Giemsa modificada, y demostraron que la espiroqueta era el agente causal de la sífilis. Un año después August von Wassermann, patólogo alemán, modificó la técnica de fijación del complemento, utilizando hígados de recién nacidos fallecidos por sífilis, que luego se conoció como la reacción de Wassermann. En 1906, se le atribuye a Karl Landsteiner y a Viktor Mucha el desarrollo de la microscopía de campo oscuro. Landsteiner también demostró que en la reacción de Wassermann se podían usar otros tejidos, especialmente corazón bovino; luego se le añadió a la técnica original de Wassermann, colesterol y lecitina para incrementar la sensibilidad de los antígenos¹. En 1912 Nichols y Hough aislaron el *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum* del líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con neurosífilis y lo inocularon en testículos de conejos adultos, logrando mantener esta cepa

viable, la que se denominó cepa Nichols¹. En 1922 Kahn desarrolló un test de floculación que no requería complemento y podía observarse microscópicamente en pocas horas⁴.

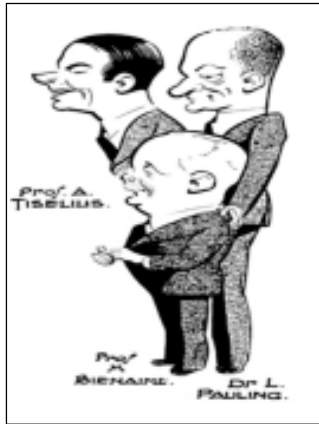
Ullman⁵ describió en 1928 la relación de la serología para sífilis en los pacientes con lupus eritematoso generalizado. Pero Gennerich, citado por Keil⁶ en su artículo sobre dermatomiositis y lupus eritematoso de 1940, reconoció esta reacción en uno de sus pacientes. Superando la técnica empleada en 1940 para la serología de la sífilis –en la que se utilizaba antígeno del corazón de los bovinos–, Coburn y Moore⁷, al estudiar en 1943 las proteínas plasmáticas en el lupus eritematoso, demostraron de manera contundente las reacciones falsas positivas para la sífilis, utilizando la prueba anticomplementaria de Wassermann en once de treinta pacientes. Coburn y Moore⁷ además documentaron, de manera categórica, la presencia de una gamaglobulina en la electroforesis de proteínas, que Arne Wilhelm Kaurin Tiselius⁸ había descrito alrededor de 1930, y asociaron esta fracción gama de las proteínas con la serología falsa positiva (vida infra, biografía de Tiselius). El diseño del equipo de electroforesis es un ejemplo de trabajo un equipo, ya que además de Tiselius, otros científicos de la época como Landsteiner Mentor, de Linus Pauling, Itano y Seymour Jonathan Singer colaboraron en el diseño. Con este equipo se iniciaron los estudios de las proteínas séricas y se describió por primera vez la alteración de la hemoglobina en la anemia de células falciformes como enfermedad molecular, al demostrarse una alteración en la hemoglobina.

August Paul von Wassermann



Nació en Bamberg (Alemania) el 21 de febrero de 1866. En 1890 empezó a trabajar bajo la dirección de Robert Koch en el Instituto para enfermedades infecciosas del Hospital Charite en Berlín, como bacteriólogo. En 1900, Wassermann empezó a interesarse en el estudio del complemento, que habría sido descubierto por Jules Jean Baptiste Vincent Bordet (1870-1961) y Octave Gengou (1875-1957) en 1901. Inicialmente Wassermann empezó a trabajar en una prueba diagnóstica para la tuberculosis, ya que trabaja con Koch. Con Albert Neisser desarrollaron una prueba para los anticuerpos producidos por personas infectadas por el *Treponema pallidum*, agente causal de la sífilis. Un año después que Fritz Richard Schaudinn (1871-1906) y Paul Erich Hoffmann (1868-1959) lo descubrieron. La prueba desarrollada por Wassermann y Neisser fue el método utilizado mundialmente para el diagnóstico de la sífilis. La técnica tuvo alguna modificación por Kahn y Kolmer, pero los principios básicos de esta técnica son todavía válidos. Murió en Berlín el 16 de marzo de 1925 de una glomerulonefritis (o enfermedad de Bright).

Arne Wilhelm Kaurin Tiselius



En la caricatura aparecen el profesor Arne Tiselius y Linus Pauling como los investigadores importantes de la época.

Nació el 10 de agosto de 1902 en la ciudad de Estocolmo, estudió bioquímica en el año 1921, en la Universidad de Uppsala. Posteriormente pasó a ser asistente de investigación en el laboratorio de Theodor Svedberg en 1925 y se doctoró en 1930 en el método de la fase móvil en su estudio de electroforesis aplicada a proteínas, para lo que utilizó un aparato conocido como tubo de Tiselius.

Como asistente en el laboratorio de Svedberg, desarrolló la tesis en el estudio de la electroforesis de proteínas, denominada “*the moving-boundary method of studying the electropheresis of proteins*” publicado en el *Nova Acta Regional Societatis Scientiarum Upsaliensis*, Ser. IV, vol. 7, N. 4. Durante los años 1931 a 1935 publicó una serie de artículos sobre procesos de difusión y adsorción. Posteriormente recibió una beca de la fundación Rockefeller y trabajó en el laboratorio de Hugh Stott Taylor en la Univer-

sidad de Princeton, donde logró desarrollar el plasma sanguíneo sintético. A su regreso a Uppsala, continuó trabajando en la aplicación física para los problemas bioquímicos y así, de esta forma, mejoró el método de la electroforesis y lo publicó en *Transations of the Faraday Society* (1937; 33: 54). En 1946 la bioquímica se estableció como un departamento incipiente y entre 1950 y 1952 se construyó el Instituto de Bioquímica. En 1948, fue galardonado con el premio Nobel de Química por sus trabajos sobre la naturaleza del plasma sanguíneo. Tiselius tomó parte activa en la reorganización de la investigación científica en Suecia, en los nueve años posteriores a la segunda guerra mundial. En 1947 fue vicepresidente de la fundación Nobel y en 1960 presidente. Murió el 29 de octubre de 1971 en la ciudad de Uppsala.

Para descifrar mejor al paciente que tuviese una serología positiva, se calentaba el anticuerpo del paciente en cuestión; al calentar el anticuerpo relacionado con la *lues* a 56°, disminuía su potencia, mientras que el anticuerpo que ocasionaba la serología falsa positiva incrementaba su potencia. Este método era engorroso, y tenía muchas fallas; por otra parte, se había descrito que la infección sífilica se asociaba con dos tipos de anticuerpos en el suero: las reaginas, que se unen al antígeno lipídico, y el anticuerpo que inmoviliza y destruye el *Treponema Pallidum*. De esta forma, Nelson y Mayer⁹ no sólo lograron describir en 1949 su técnica, conocida como *The Treponemal Immobilization Test* o TPI (por su sigla en inglés), que es bastante específica para la sífilis y otras treponematoses, sino que además concluyeron que la prueba de la inmovilización del treponema no ocurría en el suero en la ausencia de infección por treponema. En la sífilis no tratada, el TPI es el 100% positivo en cualquier tiempo, pero en la sífilis tratada temprana-

mente, esta prueba puede desaparecer; en la sífilis tratada tardíamente, el TPI puede persistir indefinidamente hasta en el 97% de los casos. Así, pues, la prueba de la TPI tuvo una gran importancia para el reconocimiento de las serologías falsas positivas en el lupus (Biology false positive reactions o BFP). En 1952, esta técnica les permitió a J.E. Moore y C.F. Mohr^{10,11} dividir los reactores falsos positivos en dos grupos: agudos y crónicos. Las reacciones agudas ocurrían característicamente durante un proceso infeccioso de tipo bacteriano, viral, por *Plasmodium* o por *rickettsias*, y estas reaginas, o sustancias como reaginas, desaparecían espontáneamente del suero en un período que no excedía los seis meses; los reactores crónicos permanecían, en cambio, por un tiempo indefinido, y era esto lo que se observaba en el lupus. J.E. Moore y C.F. Mohr^{10,11} incluyeron las anteriores observaciones en un segundo artículo, también de 1952, publicado en *Annals of Internal Medicine*, donde informaron claramente el concepto de serología

falsa positiva y su explicación; los autores concluyeron que el TPI en el lupus podía variar debido a tres factores: 1) la sensibilidad y la multiplicidad de las técnicas serológicas empleadas; 2) el grupo poblacional, racial y socioeconómico en que se estudiaba al paciente, y 3) las etapas en las cuales se aplicaban. Por otro lado, en 1952, Haserick y Long¹² demostraron en cinco pacientes que la serología falsa positiva podía preceder al lupus, antes de aparecer cualquier manifestación clínica por varios años. Este artículo, en nuestro concepto, es seminal o *princeps*; es decir, marcó un derrotero en la historia del lupus y el síndrome antifosfolipídico.

A comienzos de los años 50, el conocimiento del área clínica del lupus y del laboratorio era muy incipiente, no

se correlacionaban muy bien las pruebas serológicas ni el concepto de anticoagulante con las manifestaciones hematológicas del lupus y menos aun del síndrome antifosfolipídico. Uno de los investigadores que pudo reunir estos conceptos fue el director del departamento de Medicina Interna del John Hopkins, el profesor Abner McGehee Harvey (vida infra, pequeña biografía). McGehee Harvey y cols.¹³ realizaron la publicación sobre 138 casos de lupus en la revista *Medicine*, siendo en ese momento la serie más grande del mundo y en donde compila los aspectos clínico-patológicos serológicos y el tratamiento del lupus, lo que generó el entendimiento de la enfermedad y su relación con la serología falsa positiva, y el anticoagulante lúpico; posiblemente en muchos de estos casos, los pacientes con lupus pudiesen tener asociados anticuerpos anticardiolipinas.

A. McGenee Harvey



Fotografía de AMH publicada en la sección de medicina del Time magazine en 1945 cuando iba a suceder al venerable maestro de la medicina interna del Johns Hopkins Warfield T. Longcope.



Portarretrato de AMH de William Draper

Nació en Little Rock en julio 30 de 1911. Se graduó de médico en John Hopkins y posteriormente estudió en Londres en el Instituto Nacional para la investigación médica y regresó en 1946 al John Hopkins. Recibió la influencia de ilustres médicos como William H. Welch, E.K. Marshall, Warfield T. Longcope, Louis Hamman, Charles Austrian y en Londres con el profesor Sir Henry Dale, quien recibió el premio Nobel en 1936 por el descubrimiento de la acetilcolina como neurotransmisor entre “el nervio periférico y los músculos esqueléticos”. En 1957 tuvo la brillante idea de nombrar a Victor McKusick para que se encargara de la genética médica, encargo que ha sido muy fructífero, ya que McKusick organizó y reglamentó en varios textos la genética en el mundo. Con Arnold R Rich, patólogo, establecieron una de las conferencias clínico-patológicas más importantes en EUA. En 1968 reeditó el libro *The Principles and Practice of Medicine* de William Osler; con los miembros del departamento de medicina interna, desarrolló varias ediciones, desde la edición 17 hasta la 21 de 1984. En 1954, lideró la monografía sobre lupus, cuyos coautores eran Schulman, Tumulty, Conley y Schoenrich; allí describen a 138 pacientes; dicha monografía es una de las más citadas y generó la era moderna en la investigación y tratamiento del lupus. Fue editor de la revista *Medicine* desde 1960 hasta 1985. Murió el 8 de mayo de 1998.

Moore y Lutz¹⁴, en su artículo sobre la historia natural del lupus y los reactores falsos positivos, publicado en 1955, encontraron que, al estudiar a 148 pacientes, esta prueba falsa positiva apareció desde un año hasta veinte años antes de manifestarse el lupus; el 10% de estos pacientes desarrolló el lupus; el 7%, artritis reumatoide, y el 45% tenía evidencia de lupus u otras enfermedades del colágeno. En este artículo y en el de McGehee Harvey y col.¹³ se describió también la asociación de esta reacción serológica falsa en los reactores crónicos, no solamente relacionados con lupus sino con otras enfermedades del colágeno. Después de las descripciones antes mencionadas se empezaron a publicar varios informes sobre serología falsa positiva en el lupus, entre ellos el de Dubois¹⁵ y el de Jessar y col.¹⁶, ambos de 1953, aunque antes la habían descrito Keil¹⁷ (quien fue uno de los primeros investigadores en informarla), Montgomery y McCreight¹⁸, así como Shearn y Pirofsky¹⁹. Por su parte, H.E.²⁰ investigó en 1952 la incidencia de la serología positiva en las enfermedades del colágeno, especialmente en el lupus, en 83 pacientes del Johns Hopkins Hospital; observó que 15 de sus pacientes (18%) fueron positivos para la prueba, utilizando para ello el antígeno lipídico; en uno solo de sus pacientes se documentó la sífilis; en los otros catorce, posiblemente fueron reactores serológicos falsos positivos. Al revisar la literatura publicada hasta 1952, Zellman²⁰ afirmaba que era imposible estudiar la verdadera incidencia de la serología falsa positiva en el lupus, la cual variaba del 0% al 44%.

Las observaciones publicadas en la literatura médica sobre serología falsa positiva y lupus permanecieron estables hasta el año de 1982, cuando se inició la descripción del síndrome antifosfolipídico primario y secundario. A pesar de sus limitaciones, los autores citados establecieron el criterio de serología falsa positiva, y ésta tuvo tanta importancia que hacia 1971 hizo parte de los criterios de lupus.

Primeros estudios de correlación clínico-laboratorio y patología

Además de la trombocitopenia, entre las causas que producen alteraciones en la coagulación está la presencia de anticoagulantes circulantes. El primer informe sobre la presencia de anticoagulantes circulantes que ocasionaban una diatesis hemorrágica fue realiza-

do por Conley, Rathbun, Morse y Robinson²¹ en 1948, en el boletín del Johns Hopkins, en dos pacientes, cuando aún no se conocía bien el lupus y menos aun el síndrome antifosfolipídico. Durante la década de 1940, no se le asociaban al lupus las alteraciones hematológicas, pero sí se sabía que ocasionaba alteraciones de la coagulación. Posteriormente informaron, ya conociendo que se asociaban al Lupus, en el *Journal of Clinical Investigation* en 1952, por C.L. Conley²². Otro artículo de este mismo autor sobre alteraciones hematológicas en el lupus, publicado también en 1952, inició el estudio de los anticoagulantes circulantes, que empezó a cerrarse treinta años después con la descripción del síndrome antifosfolipídico²³; sus dos primeros pacientes fueron los descritos por Conley, Rathbun, Morse, Robinson Jr., y Hartmann²¹. En 1951, Mueller, Ratnoff y Heinle²⁴ habían descrito a un paciente inicialmente con “endocarditis bacteriana” y anticoagulante, pero posteriormente, al revisar la autopsia, Ratnoff demostró que era una endocarditis verrugosa secundaria a un lupus. Este caso debería asociarse al anticuerpo anti-cardiolipinas y antecedió a las descripciones de otros autores²⁵⁻³⁶.

En el mismo año, Ley, Reader, Sorenson y Overman³⁷ informaron la ocurrencia de una alteración hemorrágica en dos pacientes que tenían tiempos de coagulación y de protrombina prolongados; así, lo informaron como “hipoprotrombinemia idiopática” y utilizaron la vitamina K para el tratamiento del fenómeno hemorrágico. Hitzig, Labhart y Uehlinger³⁸, en 1951, demostraron que una proteína plasmática en la fracción de las gammaglobulinas podía ser el anticuerpo que participaba como anticoagulante circulante en los pacientes con lupus, la cual pudiese ser los anticuerpos anticardiolipinas (acL). Shearn y Pirofsky¹⁸ encontraron tiempo de coagulación normal en siete pacientes estudiados, pero, en seis de ocho, se encontró una prolongación del tiempo de protrombina. En 1954, McGehee Harvey y col.¹³ les practicaron tiempo de protrombina a 38 de sus casos; en siete de ellos se encontró prolongado y seis, tenían una marcada prolongación; el más grave de todos fue el de un niño de doce años quien tenía tiempos de coagulación y protrombina muy prolongados, con gingivorragia y hematuria. El tiempo de coagulación fue de una hora, y el de protrombina era cerca del 10% de los valores normales. El recuento plaquetario fue normal. Por los métodos de esa época, no se demostró un defecto de la

coagulación asociado a un problema hemorrágico, estos casos podían estar asociados al síndrome antifosfolipídico (SAF).

Hacia 1950 se podían afirmar dos conceptos fundamentales en el lupus: a) En los pacientes afectados, la presencia de anticoagulantes circulantes (que inhibían la segunda etapa de la coagulación, principalmente la conversión de protrombina a trombina por la trombo-plastina), y b) que esta sustancia podría ser una proteína localizada en la fracción gama de las globulinas. Lee y Sander³⁹, en 1955, y Bonnin y col.⁴⁰ plantearon la posibilidad de unión del “anticuerpo” a la trombo-plastina o a la protrombina; no obstante, en esa época esta explicación no era clara, y los efectos anticoagulantes observados en los pacientes tenían diferentes especificidades. En ese momento también se empezó a afirmar que esta proteína podía ser un anticuerpo. Los artículos de Conley y Hartmann²² y de Nelson, en 1952⁴¹; Dubois, de 1953¹⁴; Lee y Sander³⁹, y Frick⁴², de 1955; Bonnin, Cohen y Hicks⁴⁰ y de Ramot y Singer, de 1956⁴³, crearon las bases científicas del anticoagulante circulante en el lupus eritematoso y la posibilidad de que este anticoagulante circulante fuese un anticuerpo.

El caso que informó Ratnoff en 1951 fue el punto de partida de una línea de investigación sobre los anticoagulantes circulantes. Este investigador, en unión con A. Margolius y D.P. Jackson⁴⁴, estudió a 40 pacientes, que publicaron en la revista *Medicine* en 1961, y sentaron algunas bases de estudio que se conocen hoy día. Siempre que se realice una prueba de coagulación y se encuentre una prolongación de una o más pruebas de tamizaje de la coagulación (tales como el tiempo de protrombina, tiempo de trombo-plastina parcialmente activada o tiempo de coagulación de trombina), la prolongación de todos estos tiempos o de algunos de ellos podría ser debida a una deficiencia de un factor o a la presencia de un inhibidor adquirido de la coagulación. En 1960 se demostró que los inhibidores adquiridos de la coagulación sanguínea eran inmunoglobulinas con actividad de anticuerpos que inactivaban factores de coagulación únicos o interferían con la interacción de múltiples factores de la coagulación durante la formación de la fibrina. La mayoría son anticuerpos que pueden aparecer en asociación con enfermedades del colágeno, como el lupus eritematoso sistémico, o el síndrome antifosfolipídico, después de la administración de medicamentos y en individuos normales.

Métodos de estudio de las anticoagulantes circulantes y de los factores deficitarios

Para determinar si la prueba de tamizaje de coagulación prolongada es debida a una simple deficiencia de factor o a la presencia de un inhibidor, se mezclan volúmenes iguales de plasma del paciente y de plasma normal, y se practica nuevamente la prueba. Esta prueba se denominó prueba cruzada inmediata¹¹. El plasma del paciente que es deficitario en un factor de coagulación corregirá el déficit con la adición de plasma normal, mientras que en presencia de un inhibidor la prueba de tamizaje permanecerá prolongada, dado que el inhibidor del plasma anormal neutralizará el factor de coagulación presente en el plasma normal mezclado. Una prolongación aislada del tiempo de trombo-plastina parcialmente activada (TTPa), en ausencia de heparina, que no corrija con una mezcla con plasma normal a volúmenes iguales, sugiere la existencia de un inhibidor para uno o más de los siguientes factores de la coagulación: XII, quinínógeno de alto peso molecular, precalicreína, XI, IX y VIII; también pudiese ser un anticoagulante lúpico¹. Pero en la prueba de tamizaje no se indica cuál es el factor que es inactivado por el inhibidor. Deben hacerse determinaciones de los factores de coagulación para identificar el factor específico que ha sido neutralizado por el inhibidor, lo cual se verá reflejado en un bajo nivel del factor plasmático¹.

Pero sólo hasta 1972 Oswaldo Castro, Leonard Farber y Lionel P. Clyne⁴⁵ en New Haven estudiaron a cuatro pacientes con lupus y demostraron que el anticoagulante circulante está dirigido contra el factor XI en tres casos, y contra el factor IX, en el cuarto; el factor IX se midió por la técnica de Hardisty, e Ingramm y Clyne introdujeron una nueva técnica en esa publicación^{1,45}.

Muchas de las técnicas empleadas para la detección de este anticuerpo contra los factores de la coagulación, como la reacción de precipitación de Denson, de 1967⁴⁶, y de Mclester, de 1965⁴⁷, y la hemaglutinación masiva de Colombani, de 1962⁴⁸, y de Robert y col.⁴⁹, de 1965, mostraban poca concentración del anticuerpo. En 1969, Avrameas y Ternynck⁵⁰ introdujeron una nueva técnica que permitía la insolubilización de las proteínas sin pérdida de la antigenicidad; para ello utilizaron el glutaraldehído, con lo cual nació la técnica de la inmunoabsorción que fue aplicada por Bidwell⁵¹ en 1969,

cuando demostró los inhibidores de la subclase IgG4. Largo y col. utilizaron la técnica de Avrameas, y demostraron claramente en un paciente de seis años y medio la presencia de un inhibidor del factor IX de la coagulación que tenía las características de una gamaglobulina. Al revisar esta historia clínica no queda duda de que era un lupus, además de que no se puede descartar la posibilidad de un síndrome antifosfolípido^{1,48}.

La presencia de anticoagulante lúpico y de los inhibidores de los factores de la coagulación relacionados con el lupus se conoce cada vez mejor, y el número de casos se ha incrementado. A nuestro juicio, el informe de caso escrito por Conley, Rathbun, Morse y Robinson²¹ en 1948 debe recibir un mayor reconocimiento, pues en él se descubrieron la serie de las reacciones serológicas falsas, los síndromes antifosfolípido primario y secundario, el anticoagulante lúpico y los inhibidores naturales y adquiridos de los diferentes factores de la coagulación. Para ponerles un orden a la descripción y al estudio de los inhibidores de los factores de la coagulación, un grupo de hematólogos se reunió en un Comité que establecería los criterios de laboratorio para el diagnóstico del anticoagulante lúpico (AL)²¹. En 1983, el *Working Party on Acquired Inhibitor of Coagulation of the International Committee on Thrombosis and Haemostasis* propuso los primeros criterios de laboratorio para el diagnóstico de AL, que recibieron numerosas críticas; posteriormente, el *Scientific and Standardization Committee Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants* publicó sus criterios para la detección por laboratorio de anticoagulantes lúpicos⁵². Estos fueron:

1. Prolongación de pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, tales como tiempo de coagulación con kaolín, tiempo de veneno de víbora de Russell diluido, prueba de inhibición de tromboplastina tisular o tiempo de tromboplastina parcialmente activada, sensible.
2. Tiempo de coagulación de una mezcla de plasma normal y plasma a probar significativamente más prolongado que mezclas de plasma normal con varios plasmas sin AL.
3. Presencia de una corrección relativa del defecto por la adición de plaquetas lavadas, lisadas, o preferiblemente liposomas de fosfolípidos conteniendo fosfatidilserina o fosfolípidos en fase hexagonal.

4. Inespecificidad para algún factor individual de la coagulación y pérdida rápida de la actividad aparente con la dilución del plasma con solución salina.

Dada la baja sensibilidad de las diferentes pruebas de coagulación empleadas en el tamizaje de AL, deben utilizarse pruebas que confirmen que el inhibidor es dependiente de fosfolípidos. Así, cuando la anomalía es neutralizada por la adición de fosfolípidos a la prueba, como es el caso de la prueba de neutralización por plaquetas (PNP), se ve fuertemente sugerida la presencia de "AL". La PNP, propuesta por Triplett y col.⁵², como prueba confirmatoria de la presencia de AL, está basada en la capacidad de las plaquetas para corregir significativamente las anomalías de coagulación *in vitro* causadas por el efecto inhibitor del AL. Por su parte, Kornberg y col.⁵³ concluyeron en su estudio que la PNP es la más sensible de las pruebas confirmatorias de AL. A pesar de que el tiempo de veneno de víbora de Russell puede usarse como prueba inicial sensible para el tamizaje de AL o como prueba confirmatoria, no es la única prueba confirmatoria del mismo. En su ausencia, la PNP tiene un buen rendimiento como prueba confirmatoria.

Origen de la cardioplipina

Al describir la historia de los anticoagulantes circulantes y los anticuerpos contra los factores de la coagulación, así como la serología falsa positiva para la sífilis, mencionamos algunos antecedentes que fueron importantes hasta la descripción del síndrome en 1983². De una manera sucinta queremos presentar otros datos históricos, algunos repetidos, que dieron origen a este síndrome.

La prueba de Wassermann³, que inicialmente fue una prueba de fijación de complemento para detectar la reacción entre un antígeno tisular lipídico y un anticuerpo (reagina) en el suero de pacientes con sífilis, fue la que abrió el camino. Esta prueba, descrita en 1906 por Wassermann y col.³, utilizaba como antígeno extractos de tejidos humanos con sífilis. Posteriormente, en 1907, Landsteiner y colaboradores plantearon la posibilidad de utilizar antígenos de órganos humanos o animales, lo que planteaba la no-especificidad de la prueba; sin embargo, la experiencia clínica rápidamente desarrollada demostró que era una prueba útil en el serodiagnóstico de la sífilis^{1,54,55}. Entre 1910 y 1920 se modificó la prueba me-

dianete unas técnicas de floculación para mejorarle su sensibilidad y su especificidad. Estas técnicas de floculación fueron implementadas por Eagle, Hinton, Kahn, Kline, Kolmer y Mazzini; posteriormente se instauraron otros y hoy día son las que se utilizan, como la *Venereal Disease Research Laboratories Test* (VDRL) y la *Rapid Plasma Reagin* (RPR)^{1,56}. En 1941, M.C. Pangborn⁵⁷, utilizando antígeno de corazón de los bovinos, purificó la prueba, y químicamente la describió como un fosfolípido que denominó "cardiolipina". La tarea de Mary Pangborn y su grupo para lograr estandarizar la preparación de la cardiolipina en su laboratorio no fue fácil, ya que para desarrollarla emplearon las sales BaCl₂ de extractos de corazón de bovinos y posteriormente los trataron con NaCl para convertir las sales de bario a sales de sodio; así, de esta manera, obtenían la cardiolipina en la fracción insoluble del metanol y de esta forma pudieron obtener la cardiolipina; en este proceso se demoraron varios años. Sólo hasta 1961 Laurell y Malmquist⁵⁸, utilizando cromatografía de columna de celulosa, pudieron demostrar por métodos físico-químicos e inmunológicos que las reaginas o anticuerpos de Wassermann eran dos tipos de inmunoglobulinas, una de 75 kd o IgG, y la otra de 19,5 kd o IgM. A finales de la década de 1940 y especialmente en la década de 1950 se detectaron algunas serologías falsas positivas en algunos pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo e infecciones.



Karl Landsteiner (1868-1943) en su laboratorio de Viena y Julius Donath en 1904 describieron la hemoglobinuria paroxística nocturna como una enfermedad autoinmune.

Origen del concepto de reacción biológica falsa positiva

En un programa sanitario, desarrollado en Estados Unidos en 1938, la prueba de sífilis se empezó a realizar de manera masificada, como prueba premarital, en embarazadas y para el personal de las fuerzas armadas; posteriormente se practicó para el ingreso a algún trabajo en la creciente industria y en el servicio hospitalario¹. A finales de 1930 y comienzos de 1940 ocurrieron varias epidemias de enfermedades infecciosas, y al iniciarse la segunda guerra mundial y durante el ingreso de los soldados al servicio militar se encontraron 75 mil seropositivos; además se encontró seropositividad en algunas enfermedades infecciosas como lepra, chancroide, escarlatina, leptospirosis, malaria, tifo, tripanosomiasis y otras enfermedades. Estos casos fueron recopilados por dos médicos que tenían una gran experiencia en la medicina privada y un gran interés en las enfermedades venéreas, Moore y Mohr⁹⁻¹⁰. Este par de médicos plasmaron en su famoso artículo de 1952, en JAMA, la reacción biológica falsa positiva (BFP por su sigla en inglés), además de que presentaron una compilación de su causa e incidencia. A su gran aporte también se le sumó la clasificación de los reactores de BFP en agudos y crónicos. Los reactores agudos son los que realizaron una prueba falsa positiva a los días o semanas (no mayor de seis meses), después de padecer una infección aguda no sifilítica, en tanto que los reactores crónicos son aquellos que en ausencia de una enfermedad infecciosa mantienen esta seropositividad que puede durar meses, años o toda la vida⁹⁻¹⁰.

Con el descubrimiento de la prueba de inmovilización del treponema, o *Treponemal Immobilization Test* (TPI), hecho por Nelson y Mayer⁸ en 1949, se lograron identificar los reactores crónicos a la BFP, ya que el TPI era negativo en los casos agudos por infecciones no asociadas al treponema. Posteriormente, Moore y Lutz¹², al validar la prueba del TPI, reconocieron que el margen de error de TPI era menor del 2%. Utilizando la prueba del TPI, Moore y Lutz¹² lograron demostrar en 1955 que muchos de los reactores crónicos eran pacientes con lupus eritematoso, siendo éste uno de los mejores trabajos observacionales publicados hasta esa fecha. Además demostraron que el 4% de los quinientos pacientes blancos de una clase social alta que tuvieron una serología positiva eran reactores crónicos.

Algunos de estos pacientes desarrollaron posteriormente lupus y/o SAF⁵⁹.

En 1953, Nelson⁵⁹ realizó un estudio epidemiológico importante para clarificar los reactores falsos positivos desarrollados en las fuerzas armadas, mientras que en 1957, Miller, Brodey y Hill⁶⁰ investigaron el significado de la serología falsa positiva.

En la década de 1970, tras el establecimiento en 1971 de las técnicas de inmunofluorescencia por Atwood y Miller⁶¹ y Sparling⁶², se implementaron estas técnicas, como la prueba de absorción del anticuerpo, que es incluso más sensible que el TPI y que el VDRL, y que es la que más se utiliza actualmente.

Hacia 1930 se había empezado a aplicar la serología para el estudio de la sífilis en muchos pacientes, debido al interés en la causalidad y buscando el agente etiológico del lupus. La primera publicación al respecto fue en 1928, del alemán Ullman⁴, quien relacionó el lupus con la sífilis desde el punto de vista etiológico; sin embargo, seis años antes, en 1922, otro alemán, Generich⁵, había reflexionado sobre ello, pero sin presentar ningún elemento analítico sobre una prueba falsa positiva. En 1940, Keil, con un criterio más científico, utilizó en diez pacientes con lupus la serología para sífilis con dos métodos, la prueba de fijación de complemento y la reacción anticomplementaria; tras observar la reversión de la prueba, postuló este hecho como de buen pronóstico. En 1943, Coburn y Moore⁶, mientras estudiaban las proteínas plasmáticas en el lupus, encontraron positiva la prueba de Kline en trece de treinta pacientes con lupus, y en once de treinta, la prueba de Wassermann. Ninguno de los pacientes estudiados tenía historia de sífilis, pero todos tenían hipergamaglobulinemia; asimismo, el patrón electroforético, que se encontró aumentado, estaba a expensas de la región de las gamaglobulinas; concluyeron que el factor responsable de la serología falsa positiva se encontraba en la banda de las gamaglobulinas; demostraron, además, que los títulos eran bajos y que fluctuaban cada semana en las dos pruebas realizadas, a diferencia de los pacientes con sífilis.

Estos dos estudios, el de Keil⁵ y el de Coburn Moore⁶, fueron el punto de partida para la asociación de una prueba serológica falsa positiva con el lupus. En 1949, Montgomery y McCreight¹⁷ iniciaron en la Clínica Mayo los estudios de series de casos con lupus, y mostraron la

incidencia de seropositividad de los pacientes con lupus, a los que dividieron de acuerdo con la etapa en que se estudió el lupus. Al comienzo del lupus, la incidencia de seropositividad fue del 17%, y en los casos más crónicos, del 44%. Un año después, Rein y Kostant⁶³, en un estudio sobre serología y aspectos químicos en el lupus realizado en Chicago, informaron sobre un análisis de 176 pacientes con diversas formas de lupus, una alta frecuencia de positivos, incluyendo casos de lupus discoide. En 1952, en el boletín del Johns Hopkins sobre 83 casos de lupus estudiados, encontraron quince pacientes con serología positiva, aunque sólo uno de estos pacientes tenía lupus.

Debido a que a finales de la década de 1940 e inicios de 1950 se emplearon muchos antígenos para el estudio de la serología de la sífilis, y a que la mayoría de los estudios realizados no tenían un rigor estadístico, la incidencia de seropositividad falsa positiva variaba desde el 0%, tal y como lo describía Boerma en 1945, hasta el 44%, según la serie de Montgomery y McCreight¹⁷. Las explicaciones que se le dieron a esa gran variabilidad estadística fueron: 1) la sensibilidad de la prueba realizada; 2) el número de las diferentes pruebas realizadas al mismo suero, con las diferentes técnicas; 3) la etapa de la enfermedad, y 4) la frecuencia de las pruebas durante el curso de la enfermedad, según Rein y Kostant⁶³. Pero también se pensó, como Dubois¹⁴ en 1953, que la positividad de las células L.E. ocurría en los pacientes con lupus y serología falsa positiva.

Entre los trabajos más sobresalientes de los investigadores que examinaron la relación racial y el estado socio-económico está el de 1958, de Waring y col.⁶⁴, quienes utilizaron la prueba del TPI en un grupo de reactores falsos positivos, con un nivel socio-económico bajo; encontraron catorce de veintitrés pacientes de raza blanca, y 52 de 52 pacientes de raza negra, todos positivos a la prueba del TPI. Iguales resultados informó Fiumara⁶⁵ al estudiar en Massachusetts mil reactores positivos sin evidencia de sífilis; el 80% de los reactores tenía la prueba del treponema positiva, que fue mucho más alta en los pacientes de raza negra que en los de la blanca.

Serología falsa positiva e inicio de la enfermedad

Haserick y Long¹¹ fueron los primeros en informar, en 1952, que la serología falsa positiva podía anteceder

der a las manifestaciones clínicas del lupus. De 29 pacientes estudiados en Cleveland Clinic durante dos años, siete tenían una serología falsa positiva, y en cinco de los siete, la sintomatología precedió al lupus hasta por ocho años. Aunque Harvey y col.¹² lo observaron en algunos de sus casos, en muy pocos pacientes la serología falsa positiva apareció antes de las manifestaciones clínicas.

Algunos estudios epidemiológicos sobre serología falsa positiva

En Europa, a partir de 1965, se realizaron varios estudios sobre la serología falsa positiva en el lupus, como en Finlandia el de Putkonen y col.⁶⁶ quienes informaron reactivos crónicos en el 29% de 51 pacientes con lupus, mientras que Salo y col.⁶⁷, del Instituto de Reumatología de Finlandia, sólo encontraron cinco pruebas de VDRL positivas de 150 pacientes con lupus, y únicamente en un paciente se demostró una prueba falsa positiva crónica. En Praga, Strejcek y col.⁶⁸ informaron sobre un 23% de pruebas falsas positivas de 57 pacientes estudiados. Por su parte, Meislin y Naomi Rothfield⁶⁹ informaron en 1968 sobre la seropositividad del 27% de 42 casos de lupus en niños, en tanto que Dubois y Tuffanelli⁷⁰, en su serie de casos, informaron sobre una prevalencia de seropositividad falsa positiva en el 28% de los niños.

FTA-ABS y lupus

En 1970 se introdujo la prueba de FTA-ABS para el estudio de la serología falsa positiva en el lupus. Para ello Kraus, Haserick y Lantz⁷¹ analizaron el suero de 150 pacientes con lupus (121 pacientes con lupus sistémico y 29 pacientes con lupus discoide); 24 de estos pacientes tenían una prueba de VDRL positiva; 20, una prueba de FTA-ABS negativa, y sólo un paciente tenía la prueba del TPI y FTA-ABS positiva. De los 150 pacientes, en 23 se demostró algún grado de fluorescencia, y en cuatro se describió el patrón homogéneo. Posteriormente se describió en el reborde de la membrana del treponema algo así como pestañitas o aglomeraciones que los anglosajones mencionaron como el *beading pattern* o *beading phenomenon* y que podría ser causado por los anticuerpos antinucleares sobre el material extraído de las espiroquetas.

Reacciones serológicas falsas positivas en los ratones

A finales de la década de 1960 e inicios de la de 1970 se empezaron a introducir los modelos de experimentación animal para el estudio del lupus⁷⁰. Así, Norins y col.⁷² informaron en 1970 sobre las pruebas de RPR Card en ratones de la cepa A/J; en 24 ratones estudiados esta prueba resultó negativa, pero la serología falsa positiva se encontró en el 3% de los ratones de cepa NZB; sin embargo, en los híbridos Fi/A/ Jx NZB, la incidencia de reacciones positivas fue del 15% en 82 ratones. Curiosamente, la seropositividad se observó mayor en los ratones machos (32%) que en las hembras (2%), y en contraste, casi todas las manifestaciones clínicas se observaron en las hembras. Este estudio de Norins y col.⁷², olvidado, como muchos, es importante ya que sirvió de base para los estudios serológicos en los animales.

Secuencias cronológicas sobre la historia de la serología falsa positiva

En 1955, Moore y Lutz¹³ estudiaron 148 reactivos serológicos falsos positivos: 10 (7%) tenían un lupus documentado –la célula L.E. en estos casos aparecía tardíamente–; 7 (5%) de estos casos tenía poliartritis, y en el 30% hubo episodios de convulsiones; aunque el 29% de los pacientes tenía buena salud, presentaba disgamaglobulinemias, y entre ellos se encontró hipergamaglobulinemia, mientras que en el 9% se observó buen estado de salud, sin anormalidades en el laboratorio. En este estudio, que se continuó hasta 1966, se observaron 215 reactivos y se documentó el lupus en el 7% de los casos. La enfermedad apareció después de descubrirse una prueba falsa positiva, como lo habían observado Haserick y Long¹¹, en 1952, y Harvey y col.¹², en 1954.

En 1956, Ledbetter⁷³ realizó una lectura en el I Simposio internacional sobre enfermedades venéreas y treponematoses e informó sobre una incidencia del 2% de las reacciones serológicas falsas positivas asociadas a las enfermedades del colágeno. En 1957, Miller, Brodey y Hill⁶⁰ estudiaron el significado de la prueba serológica falsa positiva en 594 pacientes: el 2% de estos pacientes tenía lupus, y el 2%, artritis

reumatoide. El promedio de duración de la serología falsa positiva fue de cuatro años, y la distribución de la seropositividad se observó entre los 21 y 30 años de edad. En 1961, Catterall⁷⁴ observó, en su casuística de 54 pacientes cuya reacción falsa positiva tenía menos de un año de evolución, que 36 eran mujeres y 18, hombres. La mayoría de los pacientes se encontraban en la tercera y cuarta década de la vida; 15 de las mujeres tenían compromiso sistémico (seis casos de lupus, y se encontraron casos de artritis reumatoide, lupus discoide, fenómeno de Raynaud, anemia hemolítica y fiebre de origen desconocido). En una publicación posterior, realizada en 1972, se informó lupus en el 8% de los 130 reactores falsos positivos. En 1966, Berglund y Carlsson⁷⁵, de Suecia, informaron lupus en el 5% de los reactores falsos positivos, y en 1966, Wuepper, Bodily y Tuffanelli⁷⁶, que habían estudiado a 50 pacientes reactores crónicos, informaron que el 22% tenía lupus. En 1967, al estudiar 81 reactores falsos positivos, Putkonen y col. encontraron que en el 19% de los pacientes se documentó un lupus, y en el 11%, la posibilidad de lupus; además encontraron que el 11% de los pacientes tenía artritis reumatoide.

En 1968, Sievers y col.⁷⁷ informaron en Finlandia el caso de una paciente de diecinueve años con serología falsa positiva, que posteriormente desarrolló anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia, lo que Evans y col.⁷⁸ habían reseñado en 1951 en la que posiblemente es una de las primeras descripciones con el síndrome antifosfolípido.

Anticuerpos antinucleares y serologías falsas positivas

En 1961, Townes y col.⁷⁹ encontraron que en 15 de 34 pacientes había anticuerpos antinucleares y serología falsa positiva. Tuffanelli, en un estudio sobre edad y serología falsa positiva de 1966, observó en 19 pacientes mayores de 60 años una serología falsa positiva; siete de estos pacientes tenían anticuerpos antinucleares. Wuepper y col.⁷⁶ encontraron en el 25% de 50 pacientes reactores crónicos con serología falsa positiva, anticuerpos antinucleares; Johansson y col.⁸⁰ encontraron en 1972 anticuerpos antinucleares en el 51% de 68 reactores crónicos.

Otros tipos de marcadores biológicos y reacción serológica falsa positiva

En las series de Catterall⁷⁴, de 1961, se encontraron anticuerpos antitiroideos en el 27% de los pacientes, en tanto que en la serie de Johansson y col., se encontraron en el 34% de los pacientes. Mustakallio y col.⁸¹ hallaron crioglobulinas en el 38% de los sueros de los reactores falsos positivos; una tercera parte de estos pacientes tenía lupus. Lassus y Mustakallio⁸² encontraron actividad anticomplementaria en 70 (0,8%) de 9.101 pacientes, a quienes se les practicaba una prueba de serología rutinaria para sífilis; seis de ese 0,8% tenían lupus. Doniach y col.⁸³ informaron en 1970 la presencia de anticuerpo antimitocondrial en pacientes con cirrosis biliar primaria, al estudiar a 41 pacientes; encontraron este anticuerpo en el 51% de los reactores falsos positivos. Este mismo grupo identificó la presencia de anticuerpos antinucleares en 13 de 21 pacientes; anticuerpos antitiroideos en nueve de 21, y anticuerpos antimúsculo liso en ocho de 21 pacientes; en sólo uno de esos pacientes se informó lupus.

Johansson y col.⁸⁰ encontraron depósitos de inmunoglobulina en la unión dermoepidérmica, en 23 de los 68 reactores falsos positivos; 13 de estos pacientes tenían lupus. Wuepper y col.⁷⁶ encontraron factor reumatoide en el 27% de los 50 pacientes reactores falsos positivos, y Johansson y col.⁸⁰ encontraron el factor reumatoide en el 29% de los 68 casos reactores positivos. Tuffanelli⁸⁴ informó la presencia del factor reumatoide en seis de los 19 pacientes reactores positivos mayores de sesenta años.

Relación familiar y serología falsa positiva

Dubois y Tuffanelli⁷⁰ informaron sobre once familias y documentaron que la serología falsa positiva podía presentarse en varios miembros de una familia; es decir, que había agregación familiar. En 1968, al estudiar las anormalidades serológicas falsas positivas de 199 pacientes emparentados, en los cuales se encontraban 103 reactores crónicos falsos positivos, Tuffanelli⁸⁴ no observó incremento alguno de enfermedades clínicas. La reacción serológica falsa positiva se observó en tres de 180 emparentados pero en ninguno de los 66 controles; se encontraron anticuerpos

antinucleares en el 7,5% de los relacionados, comparado con el 3% en los controles; también se encontró el factor reumatoide (prueba de látex) en el 14,2% de los relacionados así como en el 7,6% de los controles. En 1972, Kostant⁸⁵ estudió a los miembros de dos familias numerosas, en tres generaciones; en una familia halló que cuatro de sus siete miembros tenían la reacción falsa positiva, y que dos tenían pruebas de Coombs positivas. En la otra familia encontró la serología falsa positiva, en tres de los cinco miembros afectados; sin embargo, no encontró evidencia de enfermedad autoinmune alguna en ninguna de las dos familias. En 1967, Leonhardt⁸⁶ sólo había encontrado dos casos de una reacción serológica falsa positiva entre 225 personas relacionadas que tenían lupus.

Anticoagulantes circulantes

En 1948, Conley y col.²¹ informaron la presencia de anticoagulantes circulantes en tres pacientes, dos de los cuales pudieron haber tenido una enfermedad autoinmune; reconocieron que este anticoagulante bloqueaba la conversión de protrombina a trombina. A comienzos de 1950, Conley y Hartmann²² describieron a dos pacientes con lupus que tenían un tiempo de coagulación y de protrombina prolongado con evidencia de actividad anticoagulante en el plasma. Con ello se describía la presencia de anticuerpos (inmunoglobulinas) que reaccionaban contra los fosfolípidos procoagulantes ocasionando anomalías en las pruebas de la coagulación. Este criterio de Conley y Hartmann²² inició el estudio de los anticoagulantes circulantes y de los anticuerpos contra los factores de la coagulación.

Conley y Hartman informaron por primera vez la asociación entre anticoagulante circulante y lupus eritematoso sistémico (LES). Su primer caso enfatizaba una correlación con el sangrado; de tal manera, estudios subsecuentes demostraron que estos pacientes generalmente no tienen tendencia al sangrado debido a los inhibidores de la coagulación. El término anticoagulante lúpico (AL) se sugirió en 1972 por Feinstein y Rapaport. Este término es mal nombrado, ya que la mayoría de los pacientes no sufren de LES y en ausencia de otras anomalías hemostáticas los pacientes no sangran. Paradójicamente, se ha encontrado que el AL está asociado con trombosis arterial y venosa así como con pérdida fetal recurrente.

J.L. Beaumont⁸⁷ describió en 1954 a una mujer con anticoagulante antitromboplastina asociado a un aborto de tres meses y a un síndrome hemorrágico. En 1955, Frick⁴² informó que en las enfermedades del colágeno había anticoagulantes circulantes y deficiencia de tromboplastina; utilizó para ello las pruebas de tiempo de protrombina y tromboplastina diluida. En ese mismo año, Lee y Sander³⁹, al estudiar a 43 pacientes, utilizando para ello las pruebas de sangre total y tiempo de coagulación del plasma, describieron una frecuencia del 16% de anticoagulante lúpico. También en 1955, Meachan y Weisberger⁸⁸ demostraron en un estudio de 25 pacientes que el 8% de los casos tenía anticoagulante lúpico, utilizando como prueba el tiempo de coagulación. En 1956, Zetterstrom y Berglund⁸⁹, en Suecia, estudiaron a 11 pacientes y encontraron una frecuencia de anticoagulante en el 18% de los casos; utilizaron como ensayo de la coagulación, el tiempo de coagulación; Alagille y cols.⁹⁰ describieron un anticoagulante circulante con actividad antitromboplastina, y Ramot y Singer⁴³ describieron la presencia de un anticoagulante circulante en lupus, como un hallazgo casual.

En 1957, Robbey, Lewis, Schur y Colman⁹¹ describieron un anticuerpo contra el factor VIII de la coagulación, y Luis Sánchez Medal y Rubén Lisker⁹², del Instituto de la Nutrición en México, describieron la presencia de un anticoagulante circulante en lupus.

En 1959, Loeliger⁹³ describió que la protrombina actuaba como cofactor del anticoagulante circulante en el lupus, mientras que en 1960, Rapaport y col.⁹⁴ describieron la presencia de hipoprotrombinemia y actividad de antiprotrombinasa en pacientes con lupus, y mencionaron el concepto de anticoagulante lúpico.

En la revista *Medicine*, Margolius, Jackson y Ratnoff⁴⁴ describieron en 1961 la casuística más grande de esa época, sobre 40 pacientes con anticoagulantes circulantes; describieron a 32 pacientes con lupus que tenían un inhibidor, y demostraron, claramente, la actividad anticoagulante en el plasma de los pacientes con lupus; utilizaron como prueba el tiempo de coagulación recalcificado. Boerner⁹⁵ describió en 1962 la presencia de un factor anticoagulante contra el factor 3 de las plaquetas, en dos pacientes con lupus. En un artículo clave, desde el punto de vista histórico, para la descripción del síndrome antifosfolipídico, Bowie, Thompson y

Pascuzzi y Owen⁹⁶ plantearon en 1963 la asociación de trombosis arterial y anticoagulante circulante lúpico, asociación que en ese momento parecía incongruente, considerándose este artículo como seminal en la descripción del SAF.

En 1965, Yin y Gaston⁹⁷ purificaron el anticoagulante circulante en un paciente con lupus. En ese mismo año, Donato Alarcón-Segovia, del Instituto Nacional de la Nutrición de México, y P.J. Osmundson⁹⁸ describieron la asociación de úlceras en las piernas y lesiones vasculares periféricas, en pacientes en cuyo plasma se encontraron pruebas serológicas falsas positivas y anticoagulante lúpico. Éste es el primer informe sobre un síndrome antifosfolípido y lesiones cutáneas.

En 1968, Gonyea y col.⁹⁹ realizaron una revisión sobre las anomalías de la coagulación en el lupus, y Simone y col.¹⁰⁰ describieron el síndrome de Von Willebrand adquirido en pacientes con lupus.

En 1969, Lechner¹⁰¹ planteó un nuevo tipo de inhibidores de la coagulación en el lupus. Feinstein y Rapaport¹⁰², en su libro denominado: *Progress in Hemostasis and Thrombosis* y publicado en 1972, describieron, de manera profunda, aspectos sobre inhibidores adquiridos de la coagulación; ampliaron el concepto de anticoagulante lúpico, y describieron la trombocitopenia; pensaron, irónicamente, que este anticuerpo producía hemorragia, y describieron otro trastorno de la circulación.

En 1972, al estudiar a 89 pacientes, Weiler, citado por Feinstein y Rapaport¹⁰², encontró que el 6% de ellos tenía anticoagulante circulante; utilizó para ello el tiempo parcial de tromboplastina activado.

En 1973, Lechner y col.¹⁰³ describieron otro artículo sobre inhibidor del factor VIII. En 1974, Regan y col.¹⁰⁴ estudiaron a 50 pacientes y encontraron una frecuencia del 6%, parecida a la informada por Weiler y col.; utilizaron como técnica el tiempo parcial de tromboplastina, y Johansson y Lassus¹⁰⁵, de Suecia, tras revisar a 44 pacientes con lupus, encontraron una frecuencia de anticoagulante en el 31%; utilizaron como ensayo el tiempo de Quick recalcificado.

En 1975, Nilsson y col.¹⁰⁶ describieron un caso de muerte intrauterina asociada a un anticoagulante circulante. En 1976, Scheleider y col.¹⁰⁷ realizaron un estudio clínico del anticoagulante lúpico.

En Australia, Manoharan y col.¹⁰⁸ describieron en 1977 un caso de trombosis venosa recurrente, asociado a un anticoagulante lúpico, en ausencia de un cuadro clínico de lupus. Este artículo debe ser referenciado, pues es uno de los primeros que plantea esta observación que posiblemente es una de las primeras descripciones del síndrome antifosfolípido primario (SAP). En 1978, Exner y col.¹⁰⁹ estudiaron a 17 pacientes con lupus, y encontraron una frecuencia del 65%; utilizaron por primera vez como ensayo de laboratorio el tiempo de coagulación de kaolina, que es una especie de tiempo parcial de tromboplastina activado, pero sin el sustituto de las plaquetas, y en el que la kaolina actúa como actividad y como superficie para los fosfolípidos.

En 1980, Schoenfeld y col.¹¹⁰ informaron sobre la asociación de pacientes con anticoagulante en 30 reactivos falsos positivos, pero el anticoagulante no fue asociado ni a pacientes con sífilis ni en mayores de setenta años; Mueh, Herbst y Rapaport¹¹¹ describieron trombosis venosa y arterial en pacientes con anticoagulante lúpico; Gazengel y col.¹¹² estudiaron a 49 pacientes con lupus, e informaron que los anticoagulantes se asociaban con una frecuencia del 29%; como prueba utilizaron el tiempo de cefalina y kaolina; Boffa¹¹³ evaluó un fosfolípido relacionado con actividad procoagulante en el plasma, como un método para detectar trombosis; Thiagarajan, Shapiro y De Marco¹¹⁴ aislaron una inmunoglobulina monoclonal M, que tenía la capacidad de inhibir la especificidad de los fosfolípidos como uno de los mecanismos para explicar el anticoagulante lúpico.

Por su parte, B. G. Firkin, M. A. Howard y N. Radfords¹¹⁵ describieron la posible relación entre un anticoagulante lúpico y abortos recurrentes en una mujer joven, en una carta enviada a la revista *Lancet* el 16 de agosto de 1980. Ésta es la segunda descripción de abortos recurrentes y anticoagulante lúpico.

Así, a finales de 1980 se empezaron a reunir las piezas del rompecabezas del síndrome antifosfolípido. La primera referencia sobre abortos a repetición, trombosis, accidentes tromboembólicos asociados a un anticoagulante circulante antitromboplastina se informó en tres mujeres, en las que se señaló el lupus como el causal de estas manifestaciones clínicas. Marie R.C., una de las pacientes, tuvo ocho abortos, de los cuales cuatro ocurrieron en el primer trimestre.

Este trabajo fue publicado el 8 de marzo de 1980 por J. P. Soulier y M. C. Boffa en la *Nouvelle Presse Médicale*¹¹⁶.

En 1982¹¹⁷, Byron describió, de manera amplia, los defectos de la coagulación en el lupus, y Shapiro describió algunos casos con anticoagulantes circulantes.

En 1983, Bajaj y col.¹¹⁸ describieron la hipoprotrombinemia asociada al anticoagulante lúpico, como mecanismo para explicar el problema; Boey, Colaco, Gharavi, Elkon, Loizou y Graham Hughes¹¹⁹ describieron casos de trombosis venosa y arterial asociadas al anticoagulante circulante en el lupus, convirtiéndose esta descripción en uno de los puntos de partida para el síndrome antifosfolipídico; Levy y col.¹²⁰ describieron a una paciente de doce años con trombosis recurrente del sistema venoso profundo asociado a un anticoagulante circulante, y Gladman, Urowitz, Tozman y Glynn¹²¹ realizaron una revisión de las anomalías hemostáticas en el lupus. En 1984, Hart y col.¹²² describieron a un paciente con infarto cerebral y anticoagulante lúpico; Poon, Saito y Koopman¹²³ describieron la presencia de un anticuerpo contra la tromboplastina plasmática; Edson y col.¹²⁴ describieron un inhibidor de la protrombina; Pomeroy y col.¹²⁵ describieron el síndrome de Budd-Chiari en un paciente con anticoagulante circulante; Bernstein y col.¹²⁶ describieron la presencia de trombosis y hemorragia asociada al anticoagulante lúpico, especialmente en niños; Manoharan y Gottlieb¹²⁷ describieron la hemorragia asociada al anticoagulante lúpico; Yamamoto y col.¹²⁸, en el Japón, informaron que los anticoagulantes circulantes eran anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos, y Kelsey y col.¹²⁹ describieron que el diagnóstico del anticoagulante lúpico se podía realizar a través del tiempo parcial de tromboplastina.

Anticoagulantes circulantes y niños

En 1979, Beck y col.¹³⁰ describieron un inhibidor adquirido de la coagulación en un niño de tres años; en 1980, Brodeur y col.¹³¹ describieron algunos inhibidores adquiridos en la coagulación de los niños no hemofílicos, y en 1983, Levy y col.¹²⁰ describieron a una niña de doce años con trombosis recurrente del sistema venoso profundo asociado a un anticoagulante circulante.

Medicamentos que inducen lupus, asociados a un anticoagulante circulante

La descripción de la presencia del anticoagulante circulante en lupus inducido por medicamentos fue iniciada en el año de 1977, por dos grupos, uno en Boston, con Canoso, que describió que la clorpromazina inducía la presencia de un inhibidor de la coagulación; y el otro, con Bell y col.¹³², quienes informaron que en los pacientes en los cuales la procainamida inducía lupus, había presencia de anticoagulantes circulantes.

En 1978, Davis y col.¹³³ informaron otros casos de anticoagulantes circulantes y lupus inducido por procainamida, y en 1979, Zarrabi y col.¹³⁴ describieron las alteraciones inmunológicas y de la coagulación en los pacientes tratados con clorpromazina.

Referencias

1. Iglesias-Gamarra A. Historia del lupus. En: Mauricio Pérez (ed) Panamericana 2003; 167-248.
2. Hughes G.R.V. Connective tissue disease and the skin. The 1983 prosser white oration. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 535-544.
3. Wassermann A, Neisser C, Bruck. A serodiagnostic reaction for syphilis deutsch. *Med Wschr* 1906; 32: 745-756.
4. Sanguineti AC, Tafur JR. Actualización en el diagnóstico de la sífilis. *Dermatol Perú* 2004; 14: 192-199.
5. Ullman. Concerning lupus erythematosus. *Deutsch Wschr* 1928; 41: 1159-1162.
6. Keil H. Dermatomyositis and systemic lupus erythematosus. Comparative study of essential clinic pathologic features. *Arch Inter Med* 1940; 66: 339-361.
7. Coburn AF, Moore DH. The plasma proteins in disseminated lupus erythematosus. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943; 73: 196-203.
8. Tiselius A. A new apparatus for electrophoretic analysis of colloidal mixtures. *Trans Farad Soc* 1937; 33: 524-531.
9. Nelson RA Jr, Mayer MM. Immobilization of treponema pallidum in vitro by antibody produced in syphilitic infection. *J Exp Med* 1949; 89: 369-393.
10. Moore JE, Mohr CF. Biologically false-positive serologic tests for syphilis; type incidence and cause. *J Med Assoc* 1952; 150: 467-473.
11. Moore JE, Mohr CF. The incidence and etiology background of chronic biologic false-positive reactions in serologic test for syphilis. Preliminary Report. *Ann Int Med* 1952; 37: 1156-1161.
12. Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false positive serological test for syphilis: Presentation of five cases. *Ann Inter Med* 1952; 37: 559-565.
13. Harvey AM, Schulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrich EH. Systemic lupus erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954; 33: 291.

14. Moore JE, Lutz WB. The natural history of systemic lupus erythematosus: an approach to its study through chronic biologic false positive reactors. *Chron Dis* 1955; 1: 297-316.
15. Dubois EL. Acquired hemolytic anemia as the presenting syndrome of lupus erythematosus disseminatus. *Am J Med* 1952; 12: 197.
16. Jessar RA, Lamont-Havers RW, Ragan CA. Natural history of lupus erythematosus disseminatus. *Ann Int Med* 1953; 38: 717-731.
17. Keil H. Relation between systemic lupus erythematosus and a peculiar form of thrombocytopenic purpura. *Brit J Derm & Suph* 1937; 49: 221-237.
18. Montgomery H, McCreight WG. Disseminate lupus erythematosus. *Arch Dermat & Syph* 1949; 60: 356.
19. Shearn MA, Pirofsky B. Disseminated lupus erythematosus: Analysis of thirty four cases. *Arch Int Med* 1953; 90: 790.
20. Zellman HE. Incidence of positive serologic tests for syphilis in the collagen diseases. *Am J Med* 1956; 45: 189-195.
21. Conley CL, Rathbun HK, Morse WI, Robinson JE. Circulating anticoagulant as a cause of hemorrhagic diathesis in man. *Bull Johns Hopkins* 1948; 83: 288-292.
22. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *Clin Invest* 1952; 31: 621-622.
23. Conley CL. Disorders of the blood in disseminated lupus erythematosus. *Am J Med* 1952; 13: 1-2.
24. Mueller JF, Ralnoff OD, Heinle RW. Observations on the characteristic of an unusual circulating anticoagulant. *J Lab Clin Med* 1951; 38: 254-261.
25. D'Alton JG, Preston DN, Bormanis J, Green MS, Kraag GR. Multiple transient ischemic attacks, lupus anticoagulant and verrucous endocarditis. *Stroke* 1985; 16: 512-514.
26. Levine SR, Kim S, Deegan MJ, Welch KM. Ischemic stroke associated with anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1987; 18: 1101-1106.
27. Lubbe WF, Asherson RA. Intracardiac thrombus in systemic lupus erythematosus associated with lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1453-1454.
28. Anderson D, Bell D, Lodge R, Grant E. Recurrent cerebral ischemia and mitral valve vegetation in a patient with lupus anticoagulant. *J Rheumatol* 1987; 14: 839-841.
29. Anderson RA, Gibson DG, Evans DW, Baguley E, Hughes GRV. Diagnostic and therapeutic problems in two patients with antiphospholipid antibodies, heart valve lesion and transient ischemic attacks. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 947-953.
30. Ford PM, Ford SE, Lillicrap DP. Association of lupus anticoagulant with severe valvular heart disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 597-600.
31. Young SM, Fisher M, Sigsbee A, Errichetti A. Cardiogenic brain embolism and lupus anticoagulant. *Ann Neurol* 1989; 26: 390-392.
32. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart D, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 335: 1541-1544.
33. The antiphospholipid antibodies in stroke study group. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischaemia. *Stroke* 1990; 21: 1268-1273.
34. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Reyes PA, Vianna JL, López-Soto A, et al. High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1991; 1: 43-47.
35. Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, López Soto A, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 156-159.
36. Anderson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the heart. Lesson and pitfalls for the cardiologist. *Circulation* 1991; 84: 920-923.
37. Ley AB, Reader GG, Sorenson CW, Overman RS. Idiopathic hypoprothrombinemia associated with hemorrhagic diathesis, and the effect of vitamin K. *Blood* 1951; 6: 740-755.
38. Hitzig WH, Labhart A, Uehlinger E. Transitory hemophilia with inhibitory bodies in the presence of rheumatism. *Helvet Med Acta* 1951; 18: 410-415.
39. Lee SL, Sanders M. A disorders of blood coagulation in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1955; 34: 1814-1822.
40. Bonnin JA, Cohen AK, Hicks ND. Coagulation defects in a case of systemic lupus erythematosus with thrombocytopenia. *Brit J Haematol* 1956; 2: 168-179.
41. Nelson RA Jr. Treponemal immobilization test program in the United States Navy. Symposium on recent advances in the study of venereal diseases. Washington, DC, 2 de mayo de 1952.
42. Frick PG. Acquired circulating anticoagulant in systemic collagen disease. *Blood* 1955; 10: 691-697.
43. Ramot R, Singer K. An unusual circulating anticoagulant in Systemic lupus erythematosus. *Acta Halmat* 1956; 16: 158-163.
44. Margolius A, Jackson DP, Ratnoff OD. Circulating anticoagulants: a study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine* 1961; 40: 145-202.
45. Castro O, Farber LR, Clyne LP. Circulating anticoagulants against factor IX and XI in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1972; 77: 543-548.
46. Denson KW. The specific assay of Prower-Stuart factor and factor VII. *Acta Haematol* 1961; 25: 105-120.
47. Mcleste WO, Robert HR, Wagner RH. Antibody Nature 0 + A PTC Inhibitor. Federation proceeding 1965; 24: 237.
48. Colombani J, Terrier E. Immunological investigation of a christmas factor inhibition by means of boyden's technique. *Nature* 1962; 196: 1111-1116.
49. Robert HR, Scales MB, Madison JT, Webster WP, Penick GD. Clinical and experimental study of acquired inhibitors to factor VII. *Blood* 1965; 26: 805-812.
50. Avrameas S, Ternynck KT. The cross-linking of proteins with glutaraldehyde and its use for the preparation of immunoabsorbents. *Immunochemistry* 1969; 6: 53-61.
51. Bidwell E. Acquired inhibition of coagulants. *Annual Review of Medicine* 1969; 20: 63-72.
52. Triplett DA, Brandt JT, Kacsor D, Schaefer J. Laboratory diagnosis of lupus inhibitors. A comparison of the tissue thromboplastin inhibition procedure with a new platelet neutralization procedure. *Am J Clin Path* 1983; 79: 678-682.

53. Kornberg A, Silver L, Yona R, et al. Clinical manifestations and laboratory finding in patients with lupus anticoagulant. *Eur J Haematol* 1989; 42: 90-95.
54. Landsteiner K. Ueber agglutinationser scheinungen normalen menschlichen blutes. *Wien Klin Wochenscht* 1901; 14: 1131-1132.
55. Landsteiner K, Wiener AS. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1910; 11: 253.
56. Wintrobe MM, Mino GR, Cohn EJ, Murphy WP, Lawson HA, L. Limarzi. Trastornos hematológicos y esplénicos. *Clínicas Médicas de Norteamérica*, 1ª edic. México, Editorial Interamericana S.A. 1962; 1-306.
57. Pangborn ME. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 48: 484-493.
58. Laurell AB, Malmquist J. Separation of the Wassermann regions by cellulose column chromatography of serum. *Acta Path Microbiol Scand* 1961; 51: 87-193.
59. Nelson A Jr. The treponemal immobilization test in the U.S. Navy. *Am J Syph* 1953; 37: 1-12.
60. Miller JL, Brodey M, Hill JH. Studies on the significance of the biologic false-positive reaction. *J Am Med Assoc* 1957; 164: 1461-1465.
61. Atwood WG, Miller JL. The Immunoglobulin class of fluorescent treponemal antibodies in syphilis. *Int J Dermatol* 1970; 9: 252-265.
62. Sparling PE. Diagnosis and treatment of syphilis. *N Engl J Med* 1971; 284: 642-648.
63. Rein C, Kostant GH. Lupus erythematosus: Serologic and chemical aspects. *Arch Derm Syphilol* 1950; 61: 898-903.
64. Waring GW, Jr. Lanes AS, Mescon H. Biological false-positive results in serologic test for syphilis: findings in a low socioeconomic populations group. *JAMA* 1958; 168: 2004-2008.
65. Fiumara NJ. Biologic false-positive reaction for syphilis: Massachusetts, 1954-1961. *N Engl J Med* 1963; 268: 402-405.
66. Putkonen T, Jokinen EJ, Lassus A, Mustakallio K. Chronic biologic false positive sero reactions for syphilis as a harbinger of systemic lupus erythematosus. *Acta Dermatol venereol* 1967; 47: 83-88.
67. Salo OP, Sievens K, Ahvonem P, Aho K. Low frequency of chronic biological false-positive reactors to serological test for syphilis rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1968; 27: 261-269.
68. Strejcek KJ, Malina L, Bieleicky T. Antinuclear factors rheumatoid factors and bordet-Wassermann reaction in chronic and systemic lupus erythematosus. *Acta Dermatovener* 1968; 48: 198-205.
69. Meislin AG, Rothfield N. Systemic lupus erythematosus in child hood analysis of 42 Cases with comparative data on 200 adults cases followed concurrently. *Pediatrics* 1968; 42: 37-44.
70. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1964; 190: 104-112.
71. Kraus SJ, Haserick JR, Lantz MA. Fluorescent treponemal antibody absorption test reactions in lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1970; 282: 1287-1293.
72. Norins LC, Loan LC, Lantz MA. Apparent false-positive reactions in a serologic test for syphilis and presence of antinuclear factor in hybrids of NZB and A-J. *Immunol* 1970; 105: 1108-1119.
73. Ledbetter RK, Jr. Biologic false positive STS reaction: possible causes. Washington, D.C., International Symposium on Venereal Diseases and Treponematose, 1 de junio, 1956.
74. Catterall RD. Collagen diseases and the chronic biological false-positive phenomenon. *Quart J Med* 1961; 30: 41-47.
75. Berglund S, Carlsson M. Clinical significance of chronic biologic false-positive Wassermann reaction and antinuclear factors. *Acta Med Scand* 1966; 180: 407-412.
76. Wuepper KD, Bodily HL, Tuffanelli DL. Serologic test for syphilis and the false-positive reactors. *Arch Dermatol* 1966; 94: 152-155.
77. Sievers K, Lehtinen H, Aho K. Development of immune hemolytic anemia and thrombocytopenia in a chronic biologic false-positive reactor for syphilis. *Scand J Hematol* 1968; 5: 264-270.
78. Evans RS, Takahashi K, Duane R, Payne R, Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. *AMA Arch Int Med* 1951; 87: 48-65.
79. Townes AS, Stewart CR, Jr. Osler AG. Quantitative estimations of nucleoprotein reactive gammaglobulin and serum complement in systemic lupus erythematosus. *Proceedings of the X Congress of the International League Against Rheumatism, Minerva Medica, Torino* 1961; 2: 766-768.
80. Johansson EA, Lassus A, Salo OP. Occurrence of antinuclear factors and immunoglobulins bound to dermoepidermal function in patients with chronic biological false-positive (CBFP) reactions for syphilis. *Acta Derm venereol* 1972; 52: 196-200.
81. Mustakallio KK, Lassus A, Putkonen T, Wager O. Cryoglobulins and rheumatoid factor in systemic lupus erythematosus. *Acta Derm venereol* 1967; 47: 241-248.
82. Lassus A, Mustakallio KK. Anticomplementary activity in serological test for syphilis as a clue connective tissue disease of an auto immune nature. *Ann Clin Res* 1969; 1: 74-76.
83. Doniach D, Delhanty J, Lindquist HJ, Catterall RD. Mitochondrial and other tissue antibodies in patients with biological false-positive reactions for syphilis. *Clin Exp Immunol* 1970; 6: 871-884.
84. Tuffanelli DL. False-positive reactions for syphilis serological abnormalities in relatives of chronic Reactors. *Arch Dermatol* 1968; 98: 606-611.
85. Kostant GH. Familial chronic biologic false-positive seroreactions for syphilis report of two families, one with three generations affected. *JAMA* 1972; 219: 45-48.
86. Leonhardt ET. Family studies in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1967; 2: 743-759.
87. Beaumont JL. Syndrome hemorrhagique acquis du aun anticoagulant. *Circulant Sang* 1954; 25: 1-15.
88. Meachan GC, Weisberger AS. Unusual manifestations of disseminated lupus erythematosus. *Ann Inter Med* 1955; 43: 143-152.
89. Zetterstrom R, Berglund G. Systemic lupus erythematosus in childhood; a clinical study. *Acta Paediatr* 1956; 45: 189-204.
90. Alagille D, Crosnier J, Soulier JP. Anticoagulant circulant a activité antithromboplastique. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1956; 1: 335-345.
91. Robbey SJ, Lewis EJ, Schur PH, Colman RW. Circulating anticoagulants to Factor VIII. *Am J Med* 1957; 49: 575-583.

92. Sánchez L, Lisker R. Circulating anticoagulants in disseminated lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1959; 5: 284-293.
93. Loeliger A. Prothrombin as a cofactor of the circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Thromb Diath Haemorrh* 1959; 3: 237-256.
94. Rapaport SL, Ames SB, Duvall BJ. A plasma coagulation defect in systemic lupus erythematosus arising from hypoprothrombinemia combined with antiprothrombinase activity. *Blood* 1960; 15: 212-227.
95. Boerner W. Proof of a dialysable cofactor in normal plasma for an anticoagulant against platelet-Factor 3 in three cases "2 having lupus erythematosus". *Folia Haemat* 1962; 79: 364-372.
96. Bowie EJ, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, Owen CA Jr. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416-430.
97. Yin ET, Gaston LW. Purification and kinetic studies on a circulating anticoagulant in a suspected case of lupus erythematosus. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 14: 88-94.
98. Alarcón-Segovia D, Osmundson PJ. Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Inter Med* 1965; 62: 907-919.
99. Gonyea L, Herberman R, Bridges RA. The coagulation abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Thromb Diath Haemorrh* 1968; 20: 457-464.
100. Simone JV, Cornet JA, Abilgaas CE. Acquired von willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood* 1968; 31: 806-812.
101. Lechner K. A new type of coagulation inhibitor. *Thromb Diath Haemorrh* 1969; 21: 482-499.
102. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. Progress in hemostasis and thrombosis. T. Spaet (ed.), Nueva York, Grune & Stratton, Inc 1972; 1: 75-95.
103. Lechner K, Ludwin E, Niessner H, Thaler E. Factor VIII inhibitor in a patient with mild hemophilia A. *Haemostasis* 1972; 73: 261-270.
104. Regan M, Lackner H, Karpatkins S. Platelet function and coagulation profile in lupus erythematosus. Studies in 50 Patients. *Ann Inter Med* 1974; 81: 462-468.
105. 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.
106. Nilsson IM, Asteltdt B, Hedner U, Berezin D. Intra-uterine death and circulating anticoagulant (antithromboplastin). *Acta Med Scand* 1975; 197: 153-159.
107. Scheleider MA, Nachman RL, Jaffe EA, Coleman A. A clinical study of the lupus erythematosus anticoagulant blood 1976; 48: 499-506.
108. Manoharan A, Gibson L, Rush B, Feery BJ. Recurrent venous thrombosis with lupus coagulation inhibitor in the absence of systemic lupus. *Aust N Z J Med* 1977; 7: 422-426.
109. Exner T, Richard KA, Kronenberg BA. A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioral patterns. *Brit J Haematol* 1978; 40: 143-152.
110. Schoenfeld Y, Shaulian E, Shaklai M, Kruglack J, Feuerman E, Pinkhas J. Circulating anticoagulant and serological test for syphilis. *Acta Derm venereol* 1980; 60: 365-367.
111. Mueh JR, Herbst KD, Rapaport SI. Thrombosis in patient with the lupus anticoagulant. *Ann Inter Med* 1989; 92: 156-163.
112. Gazengel C, Dougados M, Kremp O, Tron F, Noël LH, Jungers P. Anticoagulants circulants d'activité antiprothrombinase au cours du lupus erythemateux Disseminé. *Nouve Presse Med* 1980; 9: 2325-2328.
113. Boffa MC. Evaluation of the phospholipid-related procoagulant activity in plasma. A new clue for detecting tendency to thrombosis. *Thromb Res* 1980; 17: 567-572.
114. Thiagarajan P, Shapiro SS, De Marco L. Monoclonal immunoglobulin M lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity. Mechanism of lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1980; 66: 397-405.
115. Firkin BG, Howard MA, Radford N. Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women (Letter). *Lancet* 1980; 2: 366-367.
116. Soulier JP, Boffa MA. Avortements a repetition, thrombose et Anticoagulant circulant antithromboplastine. *Nouv Presse Med* 1980; 9: 157.
117. Byron MA. The Clotting Defects in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 137-151.
118. Bajaj SP, Rapaport SI, Barclay S, Herbst KD. Acquired hypoprothrombinemia due to non-neutralizing antibodies to prothrombin: mechanism and management. *Blood* 1985; 65: 1538-1543.
119. Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkon KB, Loizou S, Hughes GR. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Striking association with the presence of circulating anticoagulant. *Brit Med J* 1983; 287: 1021-1023.
120. Levy M, Eldor A, Lotanc SZ, Mayder SD, Yatziv S. Circulating anticoagulant and recurrent deep Vein thrombosis in a 12 year old girl. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 343-349.
121. Gladman DD, Urowitz MB, Tozman EC, Glynn MF. Hemostatic abnormalities in systemic lupus Erythematosus. *Q J Med* 1983; 52: 424-433.
122. Hart RG, Miller VT, Coull BM, Bril V. Cerebral infarction association with lupus anticoagulants; preliminary report. *Stroke* 1984; 15: 114-118.
123. Poon MC, Saito H, Koopman WJ. A unique precipitating auto antibody against plasma thromboplastin antecedent associated with multiple apparent plasma clotting factor deficiencies in a patient with systemic lupus erythematosus. *Blood* 1984; 63: 1309-1317.
124. Edson JR, Voght JM, Hasegawa DK. Abnormal prothrombin cross-immunoelectrophoresis patients with lupus inhibitors. *Blood* 1984; 64: 807-816.
125. Pomeroy C, Knodell RG, Swaim WR, Arneson P, Mahowald ML. Budd-chiari syndrome in a patients with the lupus anticoagulant. *Gastroenterol* 1984; 68: 158-161.
126. Bernstein ML, Salusinsky-Sternbach M, Bellefleur M, Esseltine DW. Thrombotic and hemorrhagic complications in children with the lupus anticoagulant. *Am J Dis Child* 1984; 138: 1132-1135.
127. Manoharan A, Gottlieb P. Bleeding in patients with lupus anticoagulant. *Lancet* 1984; 2: 171-175.
128. Yamamoto M, Watanabe K, Ando Y, Iri H, Murakami H, Sato K, Ikeda Y, Toyarna K. Further evidences that lupus anticoagulants are antiphospholipid antibodies. *Thrombo Haemost* 1985; 25: 276-284.
129. Kelsey PR, Stevenson KJ, Poller L. The diagnosis of lupus anticoagulant by the activated partial thromboplastin time -the central role of phosphatidyl serine. *Thromb Haemost* 1984; 52: 172-175.

130. Beck JS, Oakley CL, Rowell NR. Transplacental passage of antinuclear antibody. Study in infants of mothers with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1966; 93: 656-663.
131. Brodeur M, O'neill PJ, Willimas JA. Acquired inhibitors of coagulation in nonhemophilias children. *J Pediatr* 1980; 96: 439-441.
132. Bell WR, Boss GR, Wolfson JS. Circulating anticoagulant in the procainamida- induced lupus syndrome. *Arch Int Med* 1977; 137: 1471-1473.
133. Davis S, Furie BC, Griffin JH, Furie B, Willey R. Circulating inhibitors of blood coagulation associated with procainamide-induced lupus erythematosus. Case Report. *Am J Hematol* 1978; 4: 401-407.
134. Zarrabi MH, Zucker S, Miller F, Derman RM, Romano GS, Hartnett JA, et al. Immunological and coagulation disorders in chlorpromazine treated patients. *Ann Inter Med* 1979; 194-199.

TERCIO ABBOTT