

PRESENCIA DE ANTICOAGULANTE TIPO LUPUS, EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y OTRAS ENTIDADES CLINICAS

Rosalía Raleigh-Rosendo*, María Díez-Ewald*, Gilberto Vizcaíno*, Hernán Ferreira*,
Melvis Arteaga-Vizcaíno* y Morella Arreaza**

* Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. ** Cátedra de Propedéutica Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

Palabras claves: anticoagulante lúpico, anticuerpo antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico

RESUMEN

La incidencia del anticoagulante lúpico (AL), se estudia en 51 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), 15 con Púrpura Trombocitopénica Autoinmune (PTA), y tres con tiempo tromboplastina parcial alargado (TTP), dos de ellas con antecedentes de accidente cerebrovascular y la otra con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna. En cada paciente se investigó el anticoagulante lúpico (AL), mediante el tiempo de recalcificación del plasma y el tiempo de coagulación con el veneno de Russell (TCVR). Ocho casos (15.6%) con LES y 6 casos (40%) con PTA, mostraron la presencia de AL. También fueron positivos los tres casos con TTP alargado. Con la excepción de dos casos, todos los pacientes recibían terapia esteroidea. Los 8 casos con LES y AL tenían alargado el TTP y el tiempo de Protrombina (TP), 3 de los pacientes con PTA y AL tenían el TP alargado y los otros 3 tenían alargadas ambas pruebas. Todos los pacientes con AL eran del sexo femenino y de edades comprendidas entre 19 y 59 años. De los casos de LES con AL, en uno había antecedentes de trombosis y en 5 de muerte fetal recurrente. Solo las pacientes con PTA presentaron manifestaciones hemorrágicas y una de ellas sufrió un accidente cerebrovascular agudo. La manifestación clínica más frecuente en todos los pacientes con AL fue la trombocitopenia, seguida de muerte fetal recurrente. Se estima que la terapia inmunosupresora, haya incidido disminuyendo la frecuencia del anticoagulante lúpico en los pacientes con LES y con PTA crónica.

INTRODUCCION

El anticoagulante tipo lupus (AL) fue descrito por primera vez en 1952 por Conley y Hartman (12), en 2 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que presen-

Recibido: 31-01-90

Aceptado: 28-03-90

taban manifestaciones hemorrágicas y pruebas de laboratorio para sífilis, falsamente positivas. Posteriormente este anticoagulante se ha encontrado en entidades clínicas tales como otras enfermedades de tipo autoinmune, neoplasias, procesos infecciosos, incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), embarazo y aún en personas aparentemente sanas (22, 24, 26). Se trata de inmunoglobulinas G, M, o ambas, que se dirigen contra fosfolípidos aniónicos de la membrana celular (49). Las manifestaciones más frecuentes in vivo son de tipo trombótico (4, 5, 33, 41), e in vitro paradójicamente se caracteriza por alargamiento de las pruebas de coagulación donde intervienen fosfolípidos, principalmente los tiempos de tromboplastina parcial y de protrombina (29, 32).

En Venezuela no se conoce la incidencia de este anticoagulante en los pacientes con LES, aunque existen reportes en problemas clínicos tales como accidentes cerebrovasculares (47).

El propósito del presente trabajo es conocer la incidencia de AL en Maracaibo en pacientes diagnosticados como LES y en otras patologías y observar que manifestaciones clínicas y de laboratorio se presentan con más frecuencia en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 51 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico según criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (CAR). Cuarenta y nueve del sexo femenino y dos del masculino, con edades comprendidas entre 5 y 59 años. Todos recibían terapia esteroidea con excepción de dos. Además se incluyeron en el trabajo 15 pacientes del sexo femenino de edades comprendidas entre 24 y 55 años con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Autoinmune Crónica (PTA) que se habían hecho refractarias al tratamiento con esteroides, otras dos pacientes con TTP alargado y antecedente de accidente cerebrovascular que fueron catalogadas como Síndrome Antifosfolipídico Primario (SAF) (2), y una tercera paciente con diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna e historia de abortos a repetición.

A cada individuo se le tomó una muestra de sangre venosa en tres o más oportunidades con un intervalo mínimo de 2 semanas. Las técnicas para la toma de la muestra y la preparación de plasma pobre en plaquetas se realizaron como se ha descrito anteriormente (13). Los plasmas de utilización inmediata se mantuvieron a 5°C y los otros se congelaron a -70°C hasta su procesamiento.

Se realizaron los siguientes estudios: tiempos de protrombina (TP) (37) y de tromboplastina parcial (TTP) (36) y determinación de anticoagulante lúpico. Para este último se utilizaron dos métodos: Tiempo de Recalcificación del plasma (38) y Tiempo del veneno de la víbora de Russell (46).

El estudio estadístico consistió en el cálculo de probabilidad mediante la determinación del X^2 .

RESULTADOS

En la Tabla I se muestra la frecuencia del anticoagulante en las pacientes con LES y con PTA crónica refractaria. Puede observarse que el 15,6% de las pacientes con LES resultó positivo cuando se utilizó el tiempo del veneno de Russell y el 11,7% cuando se utilizó el tiempo de recalcificación del plasma, mientras que el 40% de las pacientes con PTA resultaron positivas con ambas pruebas.

TABLA I
ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS TIEMPOS DEL VENENO DE RUSSELL
Y DE RECALCIFICACION DEL PLASMA, EN LA DETECCION
DE ANTICOAGULANTE LUPICO EN PACIENTES CON LES* Y PTA**

Pacientes	Nº de casos	Tiempo del veneno de Russell Nº de casos positivos	Tiempo de recalcificación del plasma Nº de casos positivos	P
LES	51	8 (15,6%)	6 (11,7%)	N.S.
PTA	15	6 (40,0%)	6 (11,7%)	N.S.

* Lupus eritematoso sistémico

** Púrpura trombocitopénica autoinmune

El AL también fue detectado en las dos pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular agudo, en las cuales no se logró precisar el diagnóstico (2). La paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna también resultó positiva para AL.

En la Tabla II puede observarse que las 8 pacientes con LES, positivas para AL, presentaban alteraciones de las pruebas de coagulación, cinco tenían prolongado el TTP y tres el TP y el TTP. De las seis positivas con PTA tres tenían prolongado el TTP y tres ambas pruebas. Los otros tres casos incluídos tenían alargado el TTP.

La relación entre anticoagulante lúpico en LES y reactividad del VDRL se presenta en la tabla III, donde puede observarse que la frecuencia de VDRL reactivo es significativamente más alta en las pacientes con AL. (50% y 13,5% respectivamente). No fué posible recoger esta información en todos los casos de PTA, y de las dos pacientes con SAF, una presentaba VDRL positivo, mientras que en la paciente con HPN resultó negativo. Además se encontró una fuerte asociación entre trombocitopenia y el anticoagulante ($p < 0,001$) (Tabla IV).

TABLA II
ALTERACION DE LOS TIEMPOS DE TROMBOPLASTINA PARCIAL
Y PROTROMBINA EN RELACION CON LA PRESENCIA DE
ANTICOAGULANTE LUPICO

Pacientes	Con anticoagulante			Sin anticoagulante		
	Nº de casos	TTP	TTP Y TP	Nº de casos	TTP	TTP Y TP
LES	8	5	3	43	0	0
PTA Crónica	6	3	3	9	0	0
SAF*	2	2	—	—	—	—
HPN**	1	1	—	—	—	—

* Síndrome antifosfolipídico primario.

** Hemoglobinuria paroxística nocturna.

TABLA III
RELACION ENTRE ANTICOAGULANTE LUPICO Y VDRL REACTIVO
EN PACIENTES CON LES

Grupo	Nº de casos	VDRL reactivo Nº de casos
Con anticoagulante	8	4 (50%)
Sin anticoagulante	43	6 (13,5%)
P		< 0,05

TABLA IV
RELACION ENTRE PRESENCIA DE ANTICOAGULANTE LUPICO Y
TROMBOCITOPENIA EN PACIENTES CON LES

	Nº de casos	Plaquetas < 100 x 10 ³ /uL Nº de casos
Con anticoagulante	8	6 (75%)
Sin anticoagulante	43	6 (14%)
P		< 0,001

Como puede observarse en la Tabla V, la manifestación clínica más relevante del anticoagulante lúpico en las pacientes con LES, fue la muerte fetal recurrente y solo un caso tenía antecedente de ACVA y ninguno de hemorragia. En las pacientes con PTA, todas presentaban hemorragia y se registró un caso con muerte fetal y un caso con ACVA y ambas pacientes con SAF tenían antecedentes de ACVA con historia de muerte fetal recurrente en una de ellas. La paciente con HPN además de la hemoglobinuria presentaba abortos a repetición. En la Tabla VI se presenta la frecuencia de muerte fetal en todas las pacientes estudiadas y puede apreciarse que es significativamente más alta en las mujeres con anticoagulante lúpico ($p < 0,01$).

Todos los pacientes con terapia esteroidea recibían el medicamento desde hacía 3 años o más a dosis variables.

TABLA V
MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES CON
ANTICOAGULANTE LUPICO

Grupo	Nº de casos	Muerte fetal	Trombosis	Hemorragia
LES	8	5	1	0
PTA	6	1	1	6
SAF	2	1	2	0
HPN	1	1	0	1
Total	17	8	4	7

TABLA VI
RELACION ENTRE ANTICOAGULANTE LUPICO Y MUERTE FETAL

	Nº de casos	Muerte fetal
Con anticoagulante	17	8 (47,1%)
Sin anticoagulante	50	8 (16,0%)
TOTAL	67	16
P		< 0,01

DISCUSION

A la luz de los resultados, la frecuencia de AL en la población estudiada con LES es de 11.7% a 15.6% según se use la prueba de recalcificación o el método del veneno

de Russell, cifra que resulta semejante a la reportada por otros autores (1); sin embargo, el hecho de que la mayoría de los pacientes recibiera terapia inmunosupresora pudiera haber influido en este resultado, al enmascarar algunos casos que sin tratamiento hubieran sido positivos. Llama la atención la alta frecuencia del anticoagulante lúpico en las pacientes con PTA crónica refractaria aunque, es necesario estudiar más casos para ver la incidencia real y además cabe especular que se traten en realidad de LES que no llenan los criterios establecidos por CAR. Es importante señalar que los resultados con el método del veneno de Russell, fueron estadísticamente similares a los de la prueba de recalcificación del plasma y tomando en cuenta que esta última es más económica, pudiera ser el método de elección en el laboratorio clínico.

Como pudo apreciarse en los resultados, las pruebas selectivas de coagulación (TTP y TP), son una buena guía para sospechar la presencia de anticoagulante lúpico, especialmente el TTP que estuvo alterado en el 100% de los casos positivos. Similarmente, la alta frecuencia de VDRL falsamente positivo en estas pacientes sugiere la presencia de anticuerpos anticardiolipinas (4).

De acuerdo a los presentes resultados, la alteración más frecuente que se encuentra en las pacientes con LES y AL es trombocitopenia, la cual fue hallada en el 75% de los casos y contrario a lo que cabría esperar en estas pacientes, no había manifestaciones hemorrágicas; en cambio, un caso presentó episodios trombóticos, y el 62% tenía antecedentes de muerte fetal recurrente, que como ha sido reportado (8, 35), está relacionada con la presencia de microtrombos placentarios. Estos resultados coinciden con lo reportado por otros autores (4, 5, 33, 41) y ello se ha tratado de explicar a través de un efecto inhibitorio de la trombomodulina y por ende de la proteína C, disminuyendo de esta forma el activador de plasminógeno (20) e inhibición de la producción de prostaciclina (7, 42) aunque otros autores niegan esta posibilidad (11). El alargamiento de los tiempos de coagulación *in vitro* sería el resultado de la inhibición del fosfolípido utilizado en las pruebas, mientras que *in vivo*, el anticoagulante sería neutralizado por los fosfolípidos de la membrana plaquetaria (48). Otra hipótesis sugiere que los anticuerpos antifosfolípidos o los complejos inmunes pudieran reaccionar directamente con los fosfolípidos de la membrana plaquetaria y de la célula endotelial, alterando la función de estas células con aumento de la agregación plaquetaria produciendo trombocitopenia y predisposición a la trombosis (50). También se ha tratado de explicar este fenómeno por la formación de autoanticuerpos antiidiotípicos que emulan la imagen interna de autoantígenos y son capaces de catalizar las reacciones de coagulación (50).

Otra manifestación en pacientes con AL es la muerte fetal recurrente, cuya etiología probable sea la presencia de microtrombos placentarios (8, 33, 35) aunque también se ha sugerido daño directo por reacción del anticuerpo con el antígeno del trofoblasto (39).

La detección de AL se hace de rigor en todo paciente que presente TTP alargado e incorregible con plasma normal y manifestaciones trombóticas o antecedentes de aborto habitual sin etiología demostrada, dada la gran relación existente entre estos hallazgos. Aparentemente la determinación y caracterización de anticuerpos anticardiolipinas (AC), ayuda a pronosticar en pacientes con AL la aparición de eventos trombóticos (8, 26) por lo que será objeto de investigaciones futuras.

Trabajo financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. (LUZ) y CONICIT Venezuela.

Agradecimiento

Los autores desean expresar su agradecimiento a los servicios de Reumatología y Nefrología de los hospitales Central y Universitario de Maracaibo respectivamente, así como a todos los especialistas que hicieron posible este trabajo al referir los pacientes.

ABSTRACT

Presence of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and other clinical entities. Raleigh-Rosendo R. (*Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado Postal 1151, Maracaibo, Venezuela*), Diez-Ewald M., Vizcaino G., Ferreira H., Arteaga-Vizcaino M., Arreaza M. *Invest Clín* 31(1): 45-55, 1990.— The frequency of "Lupus anticoagulant" (LA), was studied in 51 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 15 patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) and 3 other patients with prolonged partial thromboplastin time (PTT), two of which had suffered episodes of CVA, and the other had a diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Lupus anticoagulant was determined in each patient by the plasma recalcification time and the Russell's viper venom clotting time. Eight patients with SLE, (15.6%) 6 with chronic ITP (40%) and the three patients with prolonged PTT were positive for LA. All patients with LA were female, whose ages ranged from 19 to 59 years, and all except two patients were under steroid therapy. Thrombocytopenia was the most frequent manifestation in the patients with LA, followed by recurrent fetal death and thrombosis. Only the patients with ITP had hemorrhagic complications and one of them also had CVA in one occasion. The immunosuppressory therapy may have played a role in diminishing the frequency of LA in the patients studied.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ANGLÉS-CANO E., SULTAN Y., CLAUVEL J.P.: Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus: possible relation to endothelial cell damage. *J Lab Clin Med* 94: 313-323, 1979.

- 2- BARQUINERO J., ORDI J., TOLOSA C., JORDANA R., SELVA A., VILARDELL M., MONASTERIO J.: Síndrome Antifosfolípídico Primario. *Rev Iberoam Tromb Hemost* 2: (Suppl. 2) 63, 1989.
- 3- BOEY M.L., COLACO C.B., GHARAVI A.E., ELKON K.B., LOIZOU S., HUGHES G.R.V.: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J* 287: 1021-1023, 1983.
- 4- BOWIE W.E.J., THOMPSON J.H., PASCUZZI C.A., OWEN C.A.: Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Clin Invest* 62: 416-430, 1963.
- 5- BOXER M., ELLMAN L., CARVALHO A.: The lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 19: 1244-1248, 1976.
- 6- CANCIANI M.T., MASPERO M.L., CATTANEO M., MANNUCCI P.M.: Clinical and laboratory observations in eight patients with lupus-like circulating anticoagulant. *Haematologica* 64: 309-321, 1979.
- 7- CARRERAS L.O., DEFREYN G., MACHIN S.J., VERMYLEN J., DEMAN R., SPITZ B., VAN ASSCHE A.: Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1: 244-246, 1981.
- 8- CARRERAS L.O., VERMYLEN J., SPITZ B., VAN ASSCHE A.: "Lupus" anticoagulant and inhibition of prostacyclin formation in patients with repeated abortion, intrauterine growth retardation and intrauterine death. *Br J Obstet Gynaecol* 88: 890-894, 1981.
- 9- CATTERALL R.D.: Biological false positive reactions and systemic disease en: Ninth Symposium on Advanced Medicine. p 97-111, in Walker G. ed., Pitman Medical, London, 1973.
- 10- CLYNE L.P., DAINAIK N., HOFFMAN R., HARDIN J.: In vitro corection of anticoagulant activity and specific clotting factor assays in SLE. *Thromb Res* 18: 643-655, 1980.
- 11- COADE S.B., VAN HAAREN E., LOIZOU S., WALPORT M.J., DENMAN M., PEARSON J.D.: Endothelial prostacyclin release in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 61: 97-100, 1989.
- 12- CONLEY C.L., HARTMANN R.C.: A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 31: 621-622, 1952.

- 13- DIEZ-EWALD M., LIAN E.C., NUÑEZ R., DEYKIN D., HARKNESS D.: Circulating anticoagulant in a family with prolonged bleeding time and Factor VIII deficiency. *Blood* 49: 799-806, 1977.
- 14- DURAN-SUAREZ J.R., TRIGINER J.: Aspectos clínicos-biológicos de las antitrombinas: Estudio de siete casos. *Sangre* 27: 992-1002, 1982.
- 15- ELDOR A., ELIAS M.: Thromboembolic events in patients with "lupus" type circulating anticoagulant. *Thromb Haemost* 50: 345, 1983.
- 16- EXNER T., BARBER S., KRONENBERG, RICKARD K.A.: Familial association of the lupus anticoagulant. *Br J Haemat* 45: 89-96, 1980.
- 17- FEINSTEIN D.I., RAPAPORT S.I.: Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Haemost Thromb* 1: 75-95, 1972.
- 18- FLECK R.A., RAPAPORT S.T., VIJAYA M.R.L.: Anti-protrombin antibodies and the lupus anticoagulant. *Blood* 72: 512-519, 1988.
- 19- FREYSSINET J.M., CAZENAVE J.P.: Lupus-like anticoagulants, modulation of the protein C pathway and thrombosis. *Thromb Haemost* 58: 679-681, 1987.
- 20- FREYSSINET J.M., WIESEL M.L., GAUCHY J., BONEU B., CAZENAVE J.P.: An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid on purified endothelial thrombomodulin activity. A mechanism for thrombosis. *Thromb Haemost* 55: 309-313, 1986.
- 21- FRICK P.G.: Acquired circulating anticoagulants in systemic "colagen disease". Autoimmune thromboplastin deficiency. *Blood* 10: 691-706, 1955.
- 22- GASTINEAU D.A., KAZMIER F.J., NICHOLS W.L., BOWIE E.J.W.: Lupus anticoagulant: An analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. *Am J Hematol* 19: 265-275, 1985.
- 23- GLADMAN D.D., UROWITZ M.B., TOZMAN E.C., GLYNN M.F.X.: Haemostatic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Quart J Med* 207: 424-433, 1983.
- 24- HARRIS E.N., GHARAVI A.E., HUGHES G.R.V.: Anti-phospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 11: 591-609, 1985.
- 25- LECHNER K.: A new type of coagulation inhibitor. *Thromb Diath Haemorrh* 21: 482-499, 1969.
- 26- LECHNER K., PABINGER-FASCHING I.: Lupus anticoagulants and thrombosis. A study of 25 cases and review of the literature. *Haemostasis* 15: 254-262, 1985.

- 27- LEWIS E.J., KAWALA K., SCHWARTZ M.M.: Histologic features that correlate with the prognosis of patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 10: 192-197, 1987.
- 28- MACKAY J.R., MENAHEM B., EKERT H.: Deep vein thrombosis in association with a circulating endogenous anticoagulant. *J Pediat* 1: 75-78, 1982.
- 29- MANNUCCI P.M., CANCIANI M.T., MARI D., MEUCCI P.: The varied sensitivity of partial thromboplastin and prothrombin time reagents in demonstration of the lupus anticoagulant. *Scand J Haematol* 22: 423-432, 1979.
- 30- MARGOLIS J.: The kaolin clotting time: A rapid one stage method for diagnosis of coagulation defects. *J Clin Pathol* 2: 406-409, 1958.
- 31- McCLUSKEY R.T.: Immunopathogenetic mechanisms in renal disease. *Am J Kidney Dis*. 10: 172-180, 1987.
- 32- MOHAMMAD S.F., MARTIN B.A., HERSHGOLD E.J.: The importance of reagents in the laboratory detection of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost Xth International Congress on Trombosis and Haemostasis*. Abst N° 488, 1985.
- 33- MUEH J.R., HERBST K.D., RAPAPORT S.I.: Thrombosis in patients with lupus anticoagulant. *Ann Inter Med* 92: 156-159, 1980.
- 34- PECK B., HOFFMAN G.S., FRANCK W.A.: Thrombophlebitis in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 204: 1728-1730, 1978.
- 35- PETRI M., GOLBUS M., ANDERSON R., WHITING-O'KEEFE Q., CORASH L., HELLMAN D.: Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion. *Arthritis Rheum* 30: 601-606, 1987.
- 36- PROCTOR R.R., RAPAPORT S.I.: The partial thromboplastin time with Kaolin. *Am J Clin Pathol* 36: 212-219, 1961.
- 37- QUICK A.J.: The determination of prothrombin by the method of Quick. p 170. *Transactions of the First Conference on Blood Clotting and Allied Problems of the Josiah Macy Jr., Foundation*. 1948.
- 38- ROSNER E., PAUZNER R., LUSKY A., MODAN M., MANY A.: Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 57: 144-147, 1987.
- 39- SALAT-BAROUX J.: Recurrent spontaneous abortions. *Reprod Nutr Der* 28: 1555-1568, 1988.

- 40- SCHLEIDER M.A., NACHMAN R.L., JAFFE E.A., COLEMAN M.: A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood* 48: 499-509, 1976.
 - 41- SHAPIRO S.A., THIAGARAJAN P.: Lupus anticoagulants. *Prog Hemost Thromb* 6: 263-285, 1982.
 - 42- SCHORER A.E., WICKHAM N.W.R., WATSON K.V.: Lupus anticoagulant induces a selective defect in thrombin - mediated endothelial prostacyclin release and platelet aggregation. *Br J Haemat* 71: 399-407, 1989.
 - 43- SOULIER R.P., BOFFA M.C.: Avortements a répétition, thrombosis et anticoagulant circulant antithromboplastine. *Nouv Presse Med* 9: 859-864, 1980.
 - 44- ST. CLAIR W., JONES B., ROGER J.S., CROUCH M., HRABOVSKY E.: Deep venous thrombosis and a circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Am J Dis Child* 135: 230-232, 1981.
 - 45- THIAGARAJAN P., SHAPIRO S.S., DeMARCO L.: Monoclonal immunoglobulin M coagulation inhibitor with phospholipid specificity. Mechanism of a lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 66: 397-405, 1980.
 - 46- THIAGARAJAN P., SHAPIRO S.S.: Lupus anticoagulant en *Methods in Hematology: Disorders of thrombin formation other than hemophilia* p 101. In Colman R.W., ed. Livingston, New York, 1983.
 - 47- TORRES A., AROCHA-PIÑANGO C.L., BOSCH N., ARGUELLO A., RODRIGUEZ A., FEJOO R., CAMARILLO H., OJEDA A.: Inhibidor lúpico y trombosis p. 90 X Congreso Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis. Caracas, Venezuela, 1987.
 - 48- TRIPLETT D.A., BRANDT J.T., KACZOR D., SCHAEFFER J.: Laboratory diagnosis of lupus inhibitors. A comparison of tissue thromboplastin inhibition procedure with a new platelet neutralization procedure. *Am J Clin Pathol* 79: 678-682, 1983.
 - 49- TRIPLETT D.A., BRANDT J.T., MASS R.L.: The laboratory heterogeneity of lupus anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 109: 946-951, 1985.
 - 50- VERMYLEN J., BLOCKMOUS D., SPITZ B., DECKMAN H.: Thrombosis and immune disorders. *Clin Haematol* 15: 393-412, 1986.
 - 51- WADELL C.C., BROWN J.A.: The lupus anticoagulant in 14 male patients. *JAMA* 248: 2493-2495, 1982.
-