

IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL ANTICOAGULANTE LÚPICO EN EL PLASMA SANGUÍNEO DE MUJERES CON ABORTOS RECURRENTE

Lizbeth Salazar S, * Fernando Atmella M.*

RESUMEN

El trabajo consistió en efectuar pruebas de coagulación para determinar la presencia del anticoagulante lúpico en 100 muestras de plasma sanguíneo de mujeres embarazadas con historia de abortos recurrentes. El anticoagulante se detectó en ocho pacientes. Se discute el posible mecanismo de acción de esta inmunoglobulina y se sugiere un esquema de prevención de su efecto anticoagulante, basado en dosis bajas de prednisona y aspirina. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1993; 14 (3, 4): 19-26).

INTRODUCCION

La presencia del anticoagulante lúpico (AL) en mujeres embarazadas se asocia frecuentemente con pérdida fetal, posiblemente debida a un infarto trombótico de la placenta (1, 2, 3, 4, 5, 6). Cuando existe esta asociación, es común encontrar la presencia de una inmunoglobulina IgG o IgM, que actúa como antifosfolípido sobre el complejo protrombínico: factores Xa, Va, fosfolípidos y calcio, interfiriendo el mecanismo normal de la coagulación (7, 8, 9, 10). La detección temprana de este

anticoagulante es de gran importancia, debido a que la aplicación rápida de un tratamiento, basado en prednisona, aspirina o ambas, permite en muchos de los casos lograr la culminación del embarazo.

Se ha documentado en varios estudios que la mujer embarazada con lupus eritematoso sistémico (LES), tiene una alta probabilidad de presentar un AL, el cual puede complicar su estado y poner en peligro el feto (4, 11, 12). El AL fue descrito inicialmente en pacientes con esta enfermedad, y en 1976, Nillson describió su asociación con la muerte fetal intrauterina. Posteriormente, se ha reportado en otras patologías, tales como: enfermedades autoinmunes, infecciones, neoplasias y en mujeres que han sufrido abortos sin enfermedad adyacente (5, 13, 14, 15, 16).

En un estudio retrospectivo sobre 43 mujeres embarazadas, Haywood reportó que la frecuencia de aborto recurrente y muerte fetal en presencia de este anticoagulante es mayor del 90%. El autor llama la atención sobre la ocurrencia de 162 pérdidas gestacionales y supervivencia de solo 20 recién nacidos (4, 5). En ocho mujeres sin tratamiento, Branch y col. informaron un total de 30 abortos espontáneos y 31 muertes fetales, (4). Otros investigadores describen la presencia del AL y su relación con abortos a repetición, en mujeres que se encuentran en el segundo y tercer trimestre del embarazo (4, 6, 16). Es importante destacar que no todas las mujeres afectadas presentaban LES.

* Cátedra de Hematología. Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica. Laboratorio de Investigación y Enseñanza de la Hematología. Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica.

El objetivo de este estudio fue determinar la presencia del AL en mujeres embarazadas, en los diferentes estadios de embarazo, con historia de abortos recurrentes sin causa aparente, e indicar la metodología diagnóstica más precisa para detectar la presencia de este anticoagulante.

MATERIALES Y METODOS

Se analizó un total de 100 muestras de sangre procedentes de 100 mujeres del servicio de Ginecología y Obstetricia, del Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Estas mujeres se encontraban en diferentes estadios de gestación. En todas se reportó al menos un aborto, sin causa aparente.

Las pruebas de coagulación de escrutinio fueron las recomendadas en la literatura: el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de coagulación de kaolín (TCK), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y la mezcla 1:1 del plasma del paciente y un plasma control normal, en los casos donde se presentó prolongado el TTP (14, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

Para confirmar la presencia del AL se obtuvo el índice de actividad del anticoagulante (IAA), el cual se determina realizando el TCK a una mezcla 1:1 del plasma del paciente y un control normal, según lo recomienda Exner (11, 14). El valor obtenido se relaciona con el valor de TCK del plasma normal y del plasma del paciente por medio de la siguiente fórmula:

$$IAA = \frac{TCK \text{ mezcla} - TCK \text{ plasma normal}}{TCK \text{ plasma paciente}}$$

Si el resultado del índice de actividad del anticoagulante (IAA), es superior a 15, es significativo de la presencia de un AL.

Otra prueba utilizada fue la de Rivars y colaboradores, que se basa en las propiedades del anticoagulante, el cual no es absorbido con hidróxido de aluminio, $Al(OH)_3$, (23).

La metodología diagnóstica para la detección del AL en mujeres embarazadas, se presenta en el siguiente flujograma:

En las pacientes que resultaron positivas en las pruebas confirmatorias, se realizó la detección de anticuerpos anticardiolipina, mediante la técnica de ELISA (26, 29), utilizando reactivos de la casa SIGMA, que detecta tanto anticuerpos IgG, como IGM.

RESULTADOS

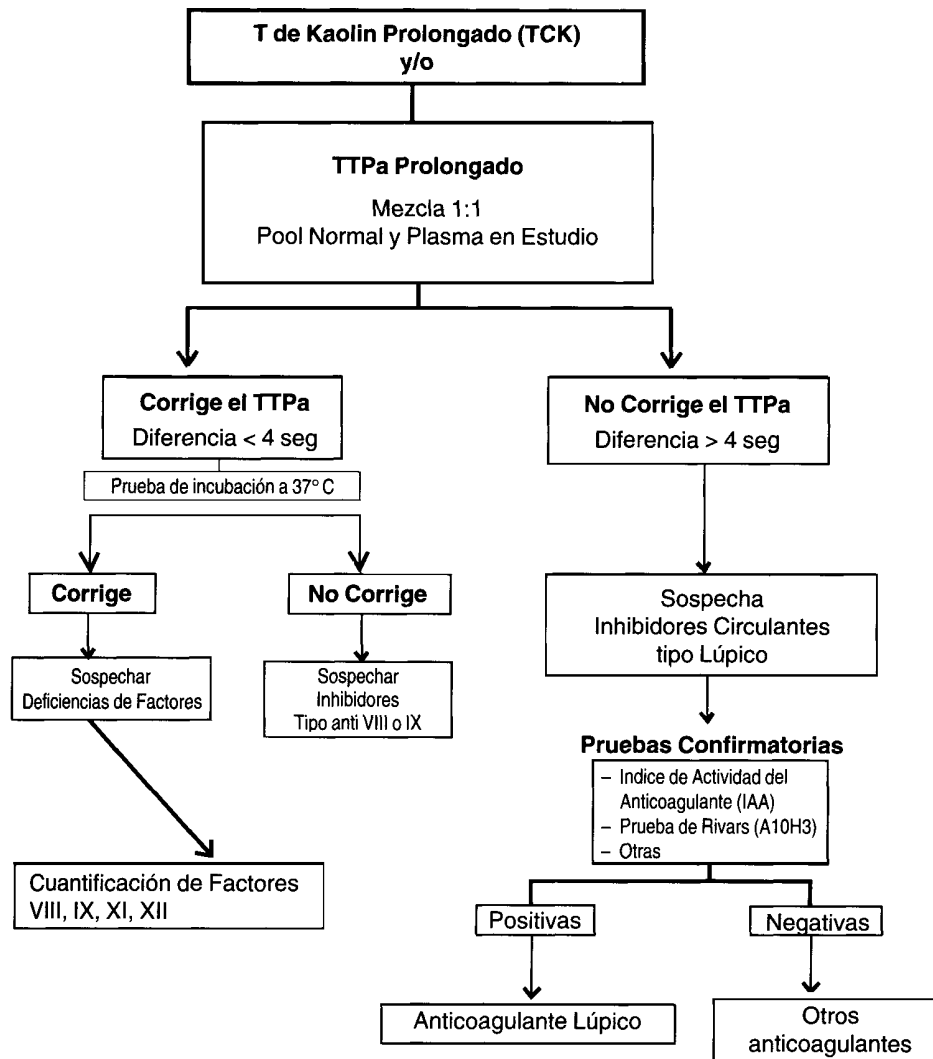
Los resultados de las pruebas de coagulación utilizadas se señalan en los Cuadros 1 y 2; en los casos donde se encontraron los valores prolongados, se descartó la deficiencia de otros factores. En el Cuadro 1, se observan los valores obtenidos en las pruebas de escrutinio. En el Cuadro 2, se presentan los resultados de las pruebas confirmatorias, aplicadas en las pacientes donde se sospechó la presencia del AL.

Las pacientes que resultaron positivas para las pruebas de coagulación, presentaron negativa la determinación de anticuerpos anticardiolipina.

En el Cuadro 3, se anotan algunas características clínicas relevantes de las ocho pacientes con AL. Cabe señalar que las pacientes número 1, 4 y 8 presentaban amenaza de aborto en el momento que se realizó este estudio.

FLUJOGRAMA

Metodología Diagnóstica para la Detección del Anticoagulante Lúpico en la Mujer Embarazada



Fuente: Este flujograma fue diseñado y es el utilizado por los autores para la detección del AI, en pacientes embarazadas.

CUADRO 1**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ESCRUTINIO PARA LA DETECCION DEL ANTICOAGULANTE LUPICO, EN MUJERES EMBARAZADAS CON ABORTOS RECURRENTES (N = 100)**

Pruebas de escrutinio	Normal (%)	Prolongado (%)
Tiempo de Protrombina TP (X* = 12-14 Seg.)	100	0
Tiempo de Tromboplastina Parcial TTP (X* = 26-32 Seg.)	99	1
Tiempo de Kaolin KCT (X* = 54-66 Seg.)	92	8

X*: rango de valores normales del Laboratorio de Investigación en Hematología, Hospital San Juan de Dios.

CUADRO 2**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS CONFIRMATORIAS PARA LA DETECCION DEL ANTICOAGULANTE LUPICO, DE MUJERES EMBARAZADAS CON ABORTOS RECURRENTES (N = 8)**

Pruebas confirmatorias	Normal (%)	Prolongado (%)
Indice de actividad del anticoagulante (IAA) (X* = > 15)	0	100
Prueba de absorción con Al (OH)3 (Rivars) (X* = 38 a 56 Seg.)	0	100

X*: rango de valores normales del Laboratorio de Investigación en Hematología, Hospital San Juan de Dios.

CUADRO 3

CARACTERISTICAS DE LAS MUJERES EMBARAZADAS QUE PRESENTAN EL ANTICOAGULANTE LÚPICO, SEGUN LAS PRUEBAS APLICADAS (N = 8)

Paciente	Edad	Nº total de embarazos	Pérdidas fetales (trimestres)			Total de pérdidas
			I	II	III	
1	24	4	1	–	–	1
2	40	6	–	2	–	2
3	25	5	–	2	–	2
4	21	5	1	–	–	1
5	21	3	–	1	–	1
6	35	1	–	1	–	1
7	34	1	1	–	–	1
8	33	6	2	1	–	3
Total		31	5	7	0	12

DISCUSION

En esta serie de cien pacientes, se detectó en ocho de ellas la presencia del AL, con la metodología del laboratorio propuesta. Es importante establecer que estas pacientes se diagnostican con base al TCK, como prueba de escrutinio y como pruebas confirmatorias el IAA y AL(OH)³.

Está documentado que algunas pacientes con abortos espontáneos recurrentes no presentan TTP prolongado, debido a niveles de factor VIII aumentados, propios de su estado, que enmascaran la acción del AL y tienen valores normales para esta prueba (10, 16). Por esta razón, se escogió el tiempo del TCK, que ha sido recomendado por el Subcomité de Estandarización del Anticoagulante Lúpico (SSC), por su gran sensibilidad (14, 18, 19, 30). La recomendación anterior se confirma en este trabajo, en el que el 99% de las pacientes con AL muestran valores normales de TTP en presencia de una prueba de TCK prolongada.

Con relación a la prueba de la anticardiolipina y la presencia del AL, se reporta mucha divergencia en los resultados y su interrelación (1, 4, 5, 9, 15, 26, 29, 31). La cardiolipina es un fosfolípido con carga negativa doble

unido al glicerol. Lockshin y col. indican que mujeres embarazadas con LES, y ambas pruebas positivas tienen mayor probabilidad de pérdida fetal (4). En contraposición, Derksen y col. señalan que no hay relación entre los anticuerpos anticardiolipina y la presencia de AL (1, 29). En este trabajo, de las ocho pacientes positivas, por las pruebas de coagulación, ninguna presentó anticuerpos anticardiolipina.

En el Cuadro 3, se presenta que 12 de los 31 embarazos de las ocho pacientes positivas para AL, fueron pérdidas fetales durante el primero y segundo trimestre. Las mujeres que llegaron a término de su embarazo, se complicaron con amenaza de aborto y nacimientos prematuros. Esto se debe, según Harris, a la presencia del AL en la circulación materna, y se asocia con una alta incidencia de muerte intrauterina y de retraso de crecimiento fetal (4).

Feintein, y otros investigadores (4, 6, 9, 10, 12, 16) indican que los trastornos fetales se deben a la trombosis que sufren los vasos de la placenta, que dan como resultado la isquemia y el infarto. Esta hipótesis parece ser la correcta, pero aún el mecanismo fisiopatológico implicado no está bien dilucidado (6, 9, 25). Se reporta que este

anticoagulante previene la liberación de prostaglandinas (PGI 2) de los segmentos vasculares (7, 26, 27). La PGI 2 es considerada como un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, lo que constituye un mecanismo importante contra la trombosis. Por otra parte, la falta de síntesis de prostaciclina por parte del miometrio, da como resultado un exceso de tromboxano A₂, el cual es liberado de las plaquetas dañadas por el AL, siendo éste un potente favorecedor de la trombosis (10, 28).

Un tratamiento temprano en las pacientes embarazadas con AL ha dado resultados satisfactorios, como lo indican los reportes Nilsson *et al.* (31), Soulier & Boffa y Luke y col. (16, 24). En sus trabajos, sugieren la combinación de dosis de agentes inmunosupresores, como la prednisona (40-60 mg/ día) y pequeñas dosis de aspirina. Jaffe y col., encontraron con este tratamiento una reducción importante en los abortos espontáneos de las mujeres afectadas (31). El éxito de esta terapia depende de la supresión del AL y de la normalización de las pruebas de coagulación.

Hay casos reportados de pacientes que no responden adecuadamente a este tratamiento (16, 24); Lubbe *et al.* señalaron fracaso en dos casos, que no corrigieron sus pruebas de coagulación y cuyas placentas presentaron infarto y trombosis (16). En esta situación, se recomienda un tratamiento más agresivo, y por 3 a 8 semanas, con dosis de prednisona que retornen los valores normales de TTP y TCK.

Otro aspecto importante con relación al tratamiento es iniciarlo tan pronto como se confirme el diagnóstico de embarazo, preferiblemente antes de las doce semanas. La prednisona, en dosis de 40 mg/día, se continúa por un mes, hasta que las pruebas de TTP y TCK sean normales, y luego se reducen a 10 ó 15 mg/día, lo suficiente para mantener las pruebas en el límite inferior del ámbito normal (30,31). En las pacientes que no responden a dicho tratamiento en el curso de un mes, se recomienda aumentar la dosis de prednisona y agregar azatioprina o ciclofosfamida de 1,0 a 1,5 mg/Kg (6, 24).

El trabajo presentado permite concluir que las pacientes embarazadas con abortos recurrentes, aun sin datos clínicos ni pruebas serológicas confirmatorias de enfermedades de tejido conectivo o inmunológico, es recomendable realizar las pruebas indicadas para detectar el AL, ya que su diagnóstico obliga aplicar el tratamiento sugerido, con lo que se garantizaría la culminación adecuada de la gestación.

AGRADECIMIENTO

Se agradece la colaboración del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Juan de Dios, en especial a los Dres. Iván García y Alvaro Mora. Al Dr. Jorge Elizondo Cerdas del Servicio de Hematología de este hospital, por su apoyo. Así mismo, a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica por su colaboración y financiamiento.

ABSTRACT

The authors of this paper report the detection of lupic anticoagulant in 100 samples of blood plasma from pregnant women with a history of recurrent abortion. The anticoagulant was detected in eight patients. The authors also discuss the probable mechanism of action of this immunoglobulin and suggest a preventive scheme based on low doses of prednisone and aspirin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atmella, F.; Salazar, L.; Vázquez, L. F.: Presentación de un caso de Síndrome de Evans con un Anticoagulante lúpico. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1991; 12(3, 4): 57-64.
2. Carreras, L. O.; Machin, S. J.; Deman, R.; Vermylend, J.; Spitz, B.; Defreyn, G.: Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant. Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet.* 1981; 1: 214-246.

3. Firkin, B. G.; Howard, M. A.; Radford, N.: Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet*. 1980; 2: 366.
4. Harris, E. N.; Chan, J. K.; Asherson, R. A.: Thrombosis recurrent, fetal loss and trombocytopenia. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 2153-2156.
5. Haywoord, L.: Anticuerpos antifosfolípidos y pérdida gestacional recidivante. *Clin. Obst. y Gynecol.* 1991; 1: 17-25.
6. Lubbe, W. F.; Liggins, G. C.: Lupus anticoagulant and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 153: 322-327.
7. Carreras, L. O.; Vermlyen, J.: El inhibidor lúpico. *Sangre*. 1981; 26(5): 610-618.
8. Colman, R.; Hush, J.; Marder, V.; Marder, V.; Salzman, E.: *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*. 2 Edition. Lippincott. London. 1987; 832-840.
9. Gil, F.; Tortosa, J. L.; Díaz, G.: Anticoagulante lúpico y trombosis venosas. *Sangre*. 1988; 33(4): 320-321.
10. Much, J. R.; Kerbst, K. D.; Rapaport, S. I.: Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 156-159.
11. Exner, T.; Tripplett, D.; Taberner, D.; D. Machin, S.: Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. Subcommittee for the estandarization of lupus anticoagulant, SSC. *Thromb. Haemostas.* 1991; 65(3): 320-321.
12. Feinstein, D. I.: Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, feta loss and systemic lupus erithematosus. *Blood*. 1992; 80(4): 859-862.
13. Duhrsen, V.; Paar, D.; Kolbel, C.; Boerstegers, A.; Metz-Kurschel, V.; Wagner, R.; *cf al.*: Lupus anticoagulant associated syndrome in bening and malignant systemic disease-analysis of ten observations. *Kiim. Wochenschr.* 1987; 65(18): 852-859.
14. Exner, T.; Richard, K. A.; Kronenberg, H.: A sensitive test demostrating lupus anticoagulant and its behavioral patterns. *Br. J. Haematol.* 1978; 40: 143-151.
15. Green, D.; Hougie, C.; Kaz miern, F. J.; Lechner, K.; Mannucci, P. M.; Rizza, C. R.; Sultan, V.: International Committee Communications. Report of the working party on acquired inhibitions of coagulation. Studies of the lupus anticoagulant. *Thromb. Haemostas.* 1983; 49(2): 144-146.
16. Mompel, A.; Abad, A.; García, A.; Marco, P.: Presentación de veinte casos de anticoagulante lúpico. Propuesta de una metodología para su estudio. *Sangre*. 1988. 33(4): 306-309.
17. Elias, M.; Eldor, A.: Thromboembolism in patients with the Lupus-type circulating anticoagulant. *Arch. Intern. Med.* 1984; 144: 510-515.
18. Forastiero, R. R.; Falcon, C. R.; Carreras, L. O.: Comparison of various screening and confirmatory tests for the detection of the lupus anticoagulant. *Haemostasis*. 1990; 20: 208-214.
19. Harris, E. N.; Asherson, R. A.; Hughes, G. .R.: Antiphospholipid antibodies-autoantibodies with a difference. *Ann. Rev. Med.* 1988; 39: 261-271.
20. Jude, B.; Goudemand, J.; Dolle, J.; Caron, C.; Watel, A.; Tiny, C.; Cosson, A.: Lupus anticoagulant: a clinical and laboratory study of 100 cases. *Clin. Lab. Haematol.* 1988; 10(1): 41-51.
21. Lazarckick, J.; Kizer, J.: The laboratory diagnosis of lupus anticoagulant. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1989; 113(2): 177-180.
22. Lo, S. C.; Oldmeadow, M. J.; Howard, M. A.; Firkin, B. G.: Comparison of laboratory tests used for identification of the lupus anticoagulant. *Am. J. Hematol.* 1989; 30(4): 213-220.
23. Dacie, J. V.; Lewis, S. M.: *Practical Haematology*. 6 Ed. Churchill Livingstone. London. 1984; 453-454.
24. Lubbe, W. F.; Butler, W. S.; Palmer, S. J.; Liggins, G. C.: Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet*. 1983; 1:1361-1363.
25. Jungers, P.; Liote, F.; Dautzenberg, M. D.; Gazengel, C.; Dougados, M.; Tron, F. *et al.*: Lupus anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1984; 574-575.

26. Bao, C. D.; Chen, S. L.; Jiang, S. J.: Measurement of anticardiolipin antibodies and its significance in systemic lupus erythematoses. *Chug Hua Nei Ko Tsa Chih.* 1989; 28(2): 74-77. (Resumen en inglés).
27. Blanco, A.; Grand, B.; Pieron, G. *et al.*: Memoria del Congreso Internacional de Hemostasia y Trombosis. Buenos Aires, Argentina. 1991: 85-86.
28. Dahlbäck, B. M.; Nilsson, I. M.; Frahm, B.: Inhibition of platelet prothrombinase activity by a lupus anticoagulant. *Blood.* 1983; 62(1): 218-225.
29. Derksen, R. H. W. M.; Hasselaar, P.; Blokzijl, L.; Gmelig, F. H.; De Groot, A. Ph.: Coagulation screen is more specific than the anticardiolipin antibody ELISA in defining a thrombotic subset of lupus patients. *Ann. of. Rheumatic Diseases.* 1988; 47: 364-371.
30. Englert, H. J.; Derue, G. M.; Loizou, S.; Hawkins, D. F.; Elder, M. G.; De-Swet, M.; Walport, M. J.; Hughes, G. R.: Pregnancy and lupus: pronostic indicators and response to treatment, *Quarterly J. Med.* 1988; 66(250): 125-136.
31. Jaffe, A. M.; Hoskins, O. F.; Mannes, S. C.; Mant, M. O.: Anticoagulant therapy for prevention of spontaneous abortion in a patient with lupus anticoagulant. *Am. J. Hemat.* 1988; 29(1): 56-57.