

DETECCION DEL ANTICOAGULANTE LUPICO EN PACIENTES CON TRASTORNOS TROMBOTICOS

Lizbeth Salazar S*, Fernando Atmetlla M*

RESUMEN

En un estudio llevado a cabo en 100 muestras de plasma sanguíneo de pacientes con trastornos tromboticos y alguna enfermedad de fondo, se detectó la presencia del anticoagulante lúpico en doce de ellas. Se discute el posible mecanismo de acción de esta inmunoglobulina, se sugiere un esquema de pruebas para su detección en el laboratorio de coagulación y se propone un tratamiento basado en drogas inmunosupresoras, dosis bajas de aspirina y anticoagulación. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1995; 16(1,2): (15-21).

INTRODUCCION

La relación entre el anticoagulante lúpico (AL) y la enfermedad trombotica se ha documentado ampliamente en los últimos años. La inmunoglobulina de AL fue descrito por primera vez en 1952 por Conley y colaboradores, en dos pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), con las pruebas falsas positivas de sífilis (1). Posteriormente, se reportaron varios pacientes sin lupus, que presentaban datos de un inhibidor que alteraba las pruebas de coagulación (1,2). Feinstein y colaboradores, en 1972 denominaron a este inhibidor de la coagulación "anticoagulante lúpico" (1,3). Actualmente se ha vinculado con enfermedades autoinmunes, neurológicas, infecciones, neoplasias y con

pacientes sanos con trombosis sin otra enfermedad adyacente (2,5,6,7,8,9). Los pacientes con AL tienen mayor riesgo de trombosis y son raras las complicaciones por hemorragias (9).

Existen suficientes evidencias de un cuadro clínico primario denominado síndrome antifosfolípidos, el cual puede estar o no relacionado con el padecimiento de LES. Se caracteriza por un elevado título de anticuerpos cargados negativamente contra los fosfolípidos, y se asocia a estados de hipercoagulabilidad, trombocitopenia y pérdida fetal (1,2,3,4).

En la mayoría de los pacientes con AL, se han demostrado anomalías en las pruebas de coagulación, específicamente en el tiempo de tromboplastina parcial. En la actualidad, para detectar el AL se utiliza un enfoque de laboratorio más crítico, que incluye un conjunto de pruebas de coagulación estandarizadas, y entre ellas se considera al TTPa como una de las pruebas de rutina (5,6) aunque su capacidad para reconocer el inhibidor varía según el preparado comercial utilizado. En algunos casos, el tiempo de protrombina es normal o ligeramente prolongado (5,6,7).

Las pruebas confirmatorias son el tiempo de coagulación con kaolin (TCK), la determinación del índice de actividad del anticoagulante. (IAA), la prueba de Rivars y colaboradores, la prueba de neutralización de las plaquetas, (PNP), la antitrombina III (ATIII) y la proteína C (1,5,6,10).

* 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 principal del presente trabajo es establecer una metodología práctica de laboratorio para el diagnóstico de este anticoagulante en pacientes en quienes se sospecha la presencia de trastornos tromboticos. Se consideró importante, además, determinar si los pacientes en que se confirme el AL tienen realmente algún problema trombotico.

MATERIALES Y METODOS

Se analizó un total de 100 muestras de sangre procedentes de pacientes de los servicios de Hematología, Reumatología y Neurología, del Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica; estas muestras pertenecían a pacientes con algún tipo de trastorno trombotico presuntivo o confirmado.

Las pruebas de coagulación de escrutinio fueron las recomendadas en la literatura: el tiempo de protombina (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 (1,2,5,6,7,8).

La presencia del AL se confirmó con el índice de actividad del anticoagulante (IAA), el cual se determina realizado el TCK a una mezcla 1:1 del plasma del paciente y un control normal, según lo recomienda Exner (2,5,6). 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 activi-

dad del anticoagulante (IAA), es superior a 15, es significativo de la presencia de un AL.

Otra prueba utilizada fue la de Rivars y col., que se basa en las propiedades del anticoagulante, el cual no es absorbido con hidróxido de aluminio, Al (OH)₃, (5,6).

La Prueba de Neutralización Plaquetaria (PNP), que se utilizó fue la técnica recomendada por Triplett (10).

La detección de anticuerpos anticardiolipina, se realizó mediante la técnica de ELISA, utilizando reactivos de la casa SIGMA, que detecta tanto anticuerpos IgG, como IGM (5,6).

La determinación de la AT III, se realizó en todos los pacientes que se referían por cuadros de trombosis y se sospechara de AL. La técnica utilizada fue la cromogénica con reactivos de la casa Boehringer Mannheim (11). La determinación de Proteína C, se realizó mediante la técnica coagulable con los reactivos de la casa de Boehringer Mannheim (12).

Se analizaron los expedientes de los pacientes estudiados para determinar la presencia de algún trastorno trombotico previo o alteración en las pruebas de coagulación mencionadas, así como en la prueba de antígeno del Venereal Research Lab (VDRL) y el recuento de las plaquetas.

RESULTADOS

Los resultados de las pruebas de coagulación de los 100 pacientes con trastornos tromboticos se presentan en el Cuadro 1, tanto de las pruebas de escrutinio como las confirmatorias, donde en 12 pacientes se detectó el AL. Es importante señalar que la media de edad de este grupo fue de 35 años, y en relación con la distribución por sexo se obtuvo que el 75% de los pacientes son del sexo femenino y el 25% masculino.

Cuadro 1
Pruebas para la detección del anticoagulante lúpico realizados a los pacientes con trastornos trombóticos (n=100)

<u>Prueba de escrutinio</u>	Normal(%)	Prolongado(%)
Tiempo de Protombina (TPX*=12-14 Seg)	75	25
Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTPX*=25-35 Seg.)	84	16
<u>Pruebas confirmatorias</u>		
Tiempo de Kaolin (TCK x*=54-66 Seg.)	8	92
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*: rangos de valores normales, del Laboratorio de Investigación y Enseñanza en Hematología. Hospital San Juan de Dios. ISI de la tromboplastina utilizada 1.12.

Los resultados de la prueba de neutralización de plaquetas (PNP) fue confirmatoria en los doce pacientes con

AL. Los resultados de las pruebas de la Proteína C, la ATIII, anticardiolipina, el número de plaquetas y la prueba del VDRL se resumen en el Cuadro 2.

Cuadro 2
Resultados de otras pruebas de importancia en los pacientes con problemas trombóticos (n=100)

Prueba	Normal (%)	Alterada(%)
ATIII	88	12
VDRL	90	10
PROTEINA C	100	0
PLAQUETAS	88.2	9.8
Anticardiolipina (ACA)	67	33

X* rango de valores normales: ATIII = 10-20 UI/ml; 80-120%. Plaquetas = 150-450X 10⁹/ml, Proteína C=100%. VDRL y ACA ausente. Hospital San Juan de Dios.

En el cuadro 3 se presentan las frecuencias absolutas de los 100 pacientes según la presencia o ausencia del AL en las diferentes patologías que se analizaron.

Cuadro 3
Frecuencias absolutas de los 100 pacientes según la presencia o ausencia del AL en las diferentes patologías que se analizaron

Patología	Presenta AL	No. Presenta AL	Total
Lupus Eritematoso Sistémico	6	29	35
Anemia Hemolítica	1	9	10
Purpura Trombocitopénica I.	0	3	3
Artritis Reumatoide	1	2	3
Fiebre Reumática	1	1	2
Vasculitis	0	5	5
Corea	0	2	2
CUCI	0	1	1
Accidente Vascular Cerebral	0	11	11
Raynaud	0	2	2
Síndrome Mieloproliferativo	0	10	10
Inmunopatía	0	2	2
Est. Hipercoagulabilidad	1	6	7
Síndrome de Evans	1	0	1
Ent. de Wilson	0	1	1
Abortos recurrentes	1	4	5
Total	12	88	100

DISCUSION

La detección del AL es importante en las patologías donde exista algún riesgo de trombosis. Este anticoagulante interfiere la coagulación y paradójicamente induce estados de hipercoagulabilidad, complicando el cuadro inicial. Es difícil de detectar este anticoagulante solo con la evaluación clínica del paciente, por lo que se recomienda recurrir a las pruebas de laboratorio utilizadas en este trabajo.

En el presente estudio de 100 pacientes se confirmó la presencia de AL en 12 pacientes, según se observa en el Cuadro 1, todos ellos con episodios trombóticos y ninguno presentó sangrado anormal. A la vez, se encontraron dos pacientes con pruebas positivas falsas de VDRL, (Cuadro 2), lo cual se ha reportado en otras investigaciones (1,2).

Al analizar los pacientes estudia-

dos, según la patología y la presencia o no del AL, Cuadro 3, se observa que de los 100 pacientes 40 de ellos tienen enfermedades reumatológicas, dentro de este grupo, los que padecen de LES presentan el mayor número de pacientes con AL (50%). Con trastornos hematológicos se registraron 30 pacientes y se encontró presente el AL en el 16,67%. También se encuentra esta inmunoglobulina en pacientes con enfermedad inmunológica (8,33%) y en una paciente con aborto recurrente (8,33%). No se detectó el AL en ninguno de los 13 pacientes con trastornos neurológicos, ni en los otros pacientes de las diferentes patologías anotadas en este cuadro.

La alteración inmunológica que se relaciona con el AL se explica como consecuencia de una exposición previa del evento trombótico a virus y bacterias o ambos, con similitud antigénica a la

membrana plaquetario, fosfolípida-Fosfolípido acelerando la adhesión y agregación plaquetaria originando al final el trombo y sus consecuencias, lo

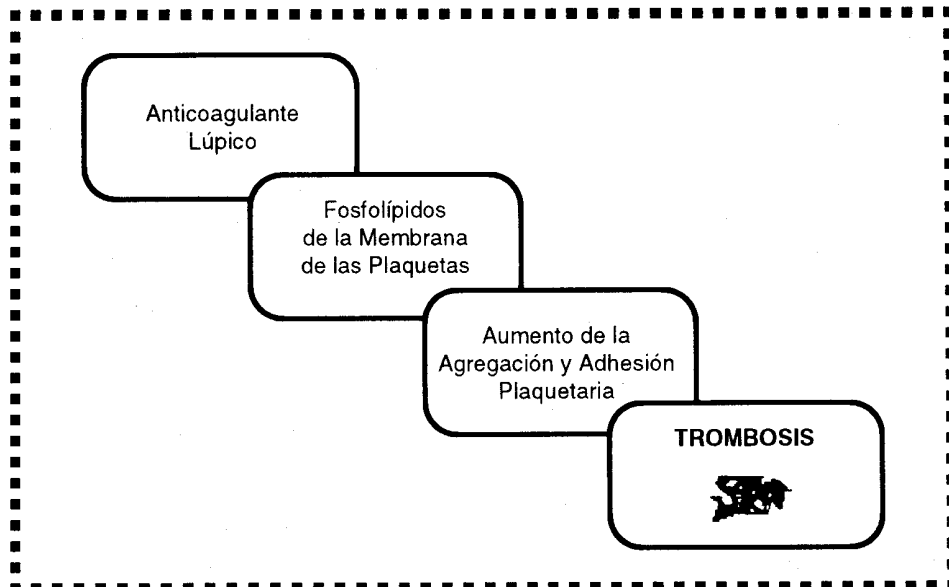


FIGURA 1: Posible mecanismo como el anticoagulante lúpico induce la trombosis, al unirse el AL a los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas acelera la adhesión y agregación plaquetaria y origina la formación del trombo.

anterior se ilustra en la Figura 1.

En investigaciones recientes, se ha determinado que el anticuerpo antifosfolípido puede dañar las células endoteliales y al unirse a ellas se bloquea la liberación de prostaciclina, un vasodilatador y potente inhibidor de la agregación plaquetaria, limita además la producción a nivel del endotelio de un factor relajante, facilitando en los vasos sanguíneos los espasmos y presumiblemente el daño isquémico (2,4).

La investigación en el laboratorio para el AL, se realizó como en estudios previos (5,6), con las pruebas de coagulación recomendadas internacionalmente y además se utilizó la PNP, donde se evidencia la acción del AL que se neutraliza con productos de las plaquetas lisadas pero no por fosfolípidos exógenos o plaquetas intactas (10). Es importante recalcar la importancia de utilizar el TTP, donde un

resultado prolongado sugiere la presencia del anticoagulante, seguido por las otras pruebas indicadas que confirman el diagnóstico.

El tratamiento recomendado para el paciente con un AL y trastornos trombóticos, consiste en drogas inmunosupresoras para detener la producción de anticuerpos y dosis bajas de aspirina y terapia anticoagulante para prevenir la trombosis (1,2,3,4,7). A la vez, la detección periódica en el laboratorio del AL, y el seguimiento estrecho del paciente para tratar cualquier efecto secundario originado por las drogas utilizadas.

El presente trabajo permite concluir la importancia de detectar el AL en los pacientes con trombosis; no solo porque podría ser el origen de las complicaciones sino que también esta relacionado con el pronóstico de la enfermedad de fondo. Por lo tanto, se recomienda determinar de rutina el AL, periódicamente en pacientes con LES, por su

relación con el pronóstico y complicaciones a posteriori (2,3,4,7), al igual que en pacientes embarazadas con abortos recurrentes, y finalmente en pacientes con episodios trombóticos sin causa aparente (1,2,3,4).

ABSTRACT

In the course of a study carried out with 100 samples of blood plasma from patients with thrombotic disturbances and some other diseases, the presence of the so-called lupic anticoagulant in 12 of those samples was detected. This finding is discussed as a possible mode of action of this immunoglobulin. An analytical scheme for the detection of this substance is suggested, and a therapeutic approach based upon immunosuppressor drugs, low doses of aspirin and anticoagulant procedures is proposed.

AGRADECIMIENTO

Se agradece la colaboración del servicio de Medicina interna del Hospital San Juan de Dios, en especial al Dr. Rodolfo Alfaro Murillo y 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haywood, L.: Anticuerpos antifosfolípidos y pérdida gestacional recidivante. *Clin. Obst. Y Gynecol.* 1991; 1:17-25.
2. Eisemberg, Gerald M.: Antiphospholipid Syndrome: The reality and Implications. *Hosp. Pract.* 1992; (jun); 119-131.
3. Feinstein, D.I. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, fetal loss and systemic lupus erythematosus. *Blood* 1992; 80 (4): 859-862.
4. 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.
5. Atmetlla, F.; Salazar, L.; Vasquez, F.: Presentación de un caso de Síndrome de Evans con un Anticoagulante lúpico *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1991; 12(3,4); 57-64.
6. Atmetlla, F.; Salazar, L. Detección del anticoagulante lúpico en 100 plasmas de pacientes embarazadas con historia de abortos recurrentes. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* en prensa.
7. Much, J.R.; Herbst, K.D.; Rapaport, S.I.: Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92:156-159.
8. Hinse, P.; Schultz, A. Carvajal, M.; Thie, A. Anticardiolipin Antibodies in oculocerebral ischaemia and migraine: prevalence and prognosis value. *Cerebrovasc Dis.* 1993; 3:168-173.
9. Marco P.; Fernández, J.; Merino J . Anticuerpos antifosfolípidos: implicaciones clínicas y mecanismos patógenos. *Rev Iberoamer Thromb. Haemostas.* 1993; VI(2): 132-134.
10. Triplett, D., Brandt, J., Kaczor, D. & Schaeffer, J. Laboratory diagnosis of lupus inhibitors: a comparison of the tissue

- thromboplastin inhibition procedure with a new platelet neutralization procedure. *Am. J. Hemat.* 1983; 79:678-682.
11. Sassati, B & Kordrich, L. Determinación de antitrombina III. *Manual de Hemostasia y Trombosis*. 2 Ed. 1990. Argentina pp:315-316.
 12. Nakkache, M. Determinación de la proteína C por el método de coagulación con veneno de víbora. *Manual de Hemostasia y Trombosis*. 2 Ed. 1990. Argentina. pp: 329-330.