

Presencia del inhibidor lúpico en pacientes con pérdidas recurrentes de embarazo

Rodríguez-Pérez LM, Castillo-González DC, Fonseca-Polanco C, Graña-Aillón G, Zamora-González Y, Lam Díaz RM

Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

Email: loretdguez@infomed.sld.cu

1

RESUMEN

Los inhibidores de tipo lúpico pertenecen a la familia de los anticuerpos antifosfolípidos. Su presencia es un marcador biológico para el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y está asociado a un alto riesgo de trombosis y pérdidas recurrentes de embarazo, entre otros signos clínicos. Este inhibidor, *In vitro*, se manifiesta con tiempos de coagulación prolongados en las pruebas donde intervienen fosfolípidos. En el presente trabajo se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, de corte longitudinal que incluyó un total de 164 pacientes con al menos dos pérdidas recurrentes de embarazo, remitidas de las consultas de coagulación de todo el país y de las consultas de ginecología de los Hospitales “Enrique Cabrera” y “Ramón González Coro”. El objetivo del trabajo consistió en definir la presencia de anticoagulante lúpico en mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo. Los resultados de las pruebas de coagulación para la determinación de anticuerpos de tipo Lúpico, mostraron que en 69 de ellas se detectó la presencia de este anticuerpo antifosfolípido, lo que representó un 42 % de positividad, siendo la media de edad al diagnóstico de $33,2 \pm 4,5$ años, (rango entre 19-45 años). Finalmente destacar que el anticoagulante Lúpico constituye un criterio de laboratorio muy importante a tener en cuenta, en pacientes con pérdidas recurrentes de embarazo.

Palabras clave: anticoagulante lúpico, pérdidas recurrentes de embarazo, anticuerpos antifosfolípidos

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de tipo lúpico o anticoagulante lúpico (AL) pertenecen a una familia heterogénea de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA con actividad anticoagulante, estos autoanticuerpos prolongan, in vitro, los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos. In vivo, se asocian a eventos tromboticos o complicaciones gestacionales recurrentes, entre otras. Estos anticuerpos heterogéneos se dirigen directa y específicamente contra una variedad de proteínas de unión a fosfolípidos, entre las cuales se encuentra la b2-glicoproteína 1 y la protrombina.¹

Se ha demostrado que los anticuerpos antifosfolípidos predisponen a la pérdida fetal, las lesiones más frecuentes y características incluyen infartos extensos y evidencia de trombosis uteroplacentaria, además de hallazgos inespecíficos relacionados con hipoxia tisular que ocasionan retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y muerte fetal. También se encuentran involucradas algunas sustancias procoagulantes circulantes y la vasculopatía uteroplacentaria por activación y proliferación de la célula endotelial al favorecer la adhesión y la trombosis.^{2,3}

Los eventos tromboticos se producen mayormente en presencia de anticuerpos de tipo lúpico, en un meta-análisis realizado en el 2010, se demostró que el AL está asociado con pérdida fetal recurrente en comparación con cualquier otro AAF, además de su relación con pérdida fetal recurrente tardía. El riesgo del posparto sigue siendo elevado, con mayor compromiso por día en la semana siguiente al parto. Estos factores deben tenerse en cuenta a la hora de decidir sobre la duración de la trombotoprofilaxis en las mujeres con AL.

Las pruebas utilizadas en la determinación del AL se basan, en que los anticuerpos antifosfolípido: a) compiten con los factores vitamina K dependientes por los sitios de unión en los fosfolípidos aniónicos, aumentando los tiempos de coagulación; b) actúan como inhibidores inespecíficos que son neutralizados por fosfolípidos en exceso. Un test de AL positivo indica la presencia de un inhibidor de la coagulación con la característica que no afecta, de forma habitual, las actividades de los factores de la coagulación de forma individual.

La determinación del AL continúa representando un reto diagnóstico en los laboratorios de hemostasia. Los métodos para identificarlo están sujetos a un gran número de variables

(reactivos, concentración y composición de fosfolípidos, instrumentos, tiempos de coagulación utilizados, presencia de plaquetas en la muestra, etc.).

En la actualidad, se han propuesto diversos esquemas diagnósticos para detectar y prevenir las complicaciones trombóticas y obstétricas en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos durante la gestación, sin embargo la interpretación de los resultados obtenidos en el laboratorio es compleja debido a la complicación propia de estas inmunoglobulinas con actividad anticoagulante, por lo que la identificación certera por parte del laboratorio es un pilar fundamental en el diagnóstico diferencial de esta entidad obstétrica para lograr una adecuada terapéutica y el desarrollo de una gestación a término.

OBJETIVO

Definir la presencia de AL en mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, de corte longitudinal que incluyó un total de 164 pacientes con edad promedio de 36 años y al menos dos pérdidas recurrentes de embarazo, durante el período de 2011 a 2016 que fueron remitidas de las consultas de coagulación de todo el país y de las consultas de ginecología de los Hospitales “Enrique Cabrera” y “Ramón González Coro”.

Las muestras de plasma fueron obtenidas por punción venosa utilizando tubos plásticos con citrato de sodio 0,11 M, en una relación de 9 partes de sangre con 1 parte de anticoagulante. El plasma pobre en plaquetas se obtuvo por doble centrifugación a 2 500 g durante 15 min, en una centrífuga refrigerada a 22°C. Las alícuotas de plasma así obtenidas se congelaron a -70°C hasta ser procesadas.

El análisis del anticoagulante Lúpico es una prueba funcional basada en la combinación de varios análisis de coagulación, entre ellas se encuentran las pruebas de escrutinio y de confirmación.

Las pruebas de coagulación de escrutinio realizadas fueron: el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). La presencia de anticoagulantes circulantes de tipo Lúpico se determinó con el reactivo PTT-LA que consiste en medir el tiempo de recalcificación plasmática en presencia de cefalina y activador, lo que da lugar a alargamientos del TTPa mucho mayores que los obtenidos con un reactivo habitual. La sensibilización de este reactivo permite acentuar específicamente el alargamiento debido a los anticoagulantes lúpicos.

La confirmación del AL se realizó con el test Staclot dRVV Screen y dRVV Confirm, donde el veneno de víbora Russell que activa el factor X, en presencia de calcio, desencadena la coagulación a este nivel y elimina la interacción de los factores situados en etapas anteriores.¹ Por tanto, esta prueba es independiente de las anomalías de la fase de contacto y de las que afectan a los factores VIII y IX.⁴

El principio del test Staclot dRVV Screen consiste en utilizar bajas concentraciones de fosfolípidos que, en presencia de AL, alarga el tiempo de coagulación. Por otra parte, el Staclot dRVV Confirm contiene una mayor concentración de fosfolípidos que neutralizan los AL presentes en el plasma a analizar. En consecuencia, el tiempo de coagulación observado con el Staclot dRVV confirm será más corto que el encontrado con el Staclot dRVV Screen. La presencia de AL en la muestra se confirma cuando el valor de la ratio normalizado es superior o igual a 1,20. En el síndrome Antifosfolípido (SAAF), el carácter persistente del AL se debe confirmar en una segunda muestra extraída al menos 12 semanas después del estudio realizado.⁵

Si la razón normalizada, es decir la relación entre la razón de la prueba de tamizaje y el de la prueba confirmatoria es superior o igual a 1,20 se puede confirmar la naturaleza antifosfolipídica del anticoagulante circulante.

La interpretación se realiza teniendo en cuenta que:

Razón mayor que 2.0: AL fuertemente presente.

Razón entre 1.5 – 2.0: AL moderadamente presente

Razón entre 1.2 – 1.5: AL levemente presente

Razón entre 0.8 -1.2: AL negativo

El resultado final se expresa en unidades de razón normalizada.

RESULTADOS

Los resultados de las pruebas de coagulación para la determinación de anticuerpos de tipo lúpico, realizadas a 164 pacientes, con 2 o más pérdidas recurrentes de embarazo, mostraron que en 69 de ellas se detectó la presencia de este anticuerpo lo que representó el 42 % de positividad. La media de edad al diagnóstico fue de $33,2 \pm 4,5$ años, (rango entre 19-45 años).

De acuerdo a las pruebas utilizadas, en 69 muestras se evidenció la presencia de inhibidor Lúpico a partir del ensayo PTT-LA, frente al estudio con el dRVV Screen se observaron valores positivos en 32/69 muestras (46,3 %) y solo 19/69 muestras (33.3 %) fueron positivas en la determinación del radio de las pruebas (dRVV Screen/Confirm). El valor de radio normalizado más frecuente estuvo comprendido entre 1,2-1,5 para una clasificación de AL Leve es decir representó el 68,4 % (13/19), las 6 pacientes restantes se clasificaron con un AL moderado y no hubo ninguna paciente con AL fuerte. La práctica cotidiana nos revela que en pacientes con pérdidas recurrentes de embarazo, la prueba del reactivo aPTT sensibilizado para la detección de los anticoagulantes lúpicos (PTT-LA) es la de mayor frecuencia de positividad, sin embargo con solo una prueba positiva ya sea PTT-LA o dRVV se considera la presencia de AL y de conjunto con los criterios clínicos se trata a la paciente con diagnóstico de síndrome antifosfolípido por presencia de inhibidor Lúpico.

Solo 3 casos de las 69 mujeres mostraron resultados prolongados en los tiempos de cefalina-Kaolín y en todos los casos, los tiempos de protrombina resultaron normales.

La detección de AL asociado a pérdidas recurrentes de embarazo es uno de los criterios de laboratorio que define el síndrome antifosfolípido. Esto demuestra la importancia de su adecuada detección. El valor de esta determinación, precisa la conducta terapéutica a seguir con estas pacientes, aún esté presente levemente. Su detección depende de un algoritmo adecuado que se

inicia desde la fase preanalítica hasta la postanalítica, unida a la combinación de pruebas que son efectuadas y a la interpretación del investigador.

CONCLUSIONES

La determinación de anticuerpos de tipo Lúpico en mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo juega un papel importante en el laboratorio ya que permite establecer conductas terapéuticas diferenciales de carácter preventivo, encaminadas al logro de una gestación a término.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera R, Espinosa G. The anti-phospholipid syndrome: 30 years in the forefront (1983-2013). *Rheumatol*. 2013; 52:1347-8.
2. Suat K, Yavuz A, Fahri O, Aysenur B, Huriye B. Hereditary Thrombophilia, Anti-Beta2 Glycoprotein 1 IgM, and Anti-Annexin V Antibodies in Recurrent Pregnancy Loss. *Am J Reproductive Immunol*. 2012;67:251-5.
3. Martínez-Zamora MA, Peralta S, Creus M. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 61-6.
4. The American College of Obstetrician and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. *Practice Bulletin*. 2012; 120(6):1514-21.
5. Martinuzzo ME, Cerrato GS, Iglesias Varela ML, Adamczuk YP, Forastiero RR. New guidelines for LA: sensitivity and specificity of cut off values calculated with plasmas from healthy controls in mixing and confirmatory tests. *Int J Lab Hematol* 2012; 34: 208-13.