

FRECUENCIA DEL ANTICOAGULANTE LÚPICO EN PACIENTES CON ABORTO RECURRENTE EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEDELLÍN 1990 - 1991

M. Massaro G., M.A. Quintero V. *

PALABRAS CLAVES: Anticoagulante lúpico, Fosfolípidos, Aborto recurrente.

RESUMEN

El anticoagulante lúpico (AcL) es un anticuerpo antifosfolípido que prolonga las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos como el tiempo de tromboplastina parcial activado (T.T.P.a.).

El objetivo del presente estudio fue el de determinar la frecuencia del AcL en una población seleccionada de mujeres con aborto recurrente que consultaron al servicio de urgencias ginecoobstétricas del Hospital General de Medellín entre Junio de 1990 y Junio de 1991.

Utilizando como prueba de selección al T.T.P.a. se encontraron 5/39 (12.8%) pacientes con abortos a repetición que cumplían los criterios para el diagnóstico de AcL.

Dicha frecuencia está dentro del rango publicado en la literatura para este fenómeno y que es del 9.3% al 17%. La trombocitopenia y el Coombs directo fueron más frecuentes en este grupo de pacientes, lo que está indicando su relación con el síndrome antifosfolípido recientemente descrito, a pesar de que en el presente estudio la

prueba del V.D.R.L. fue negativa en todos los casos.

Se concluye que en mujeres con aborto recurrente, la presencia de AcL es un factor involucrado en la pérdida fetal. Se proponen otros estudios sobre el tema en mujeres con AcL que llegan al embarazo.

SUMMARY

Lupus anticoagulants are antiphospholipid antibodies that prolongs the test phospholipid-dependent as activated partial thromboplastin time.

The objective of this investigation is to describe the frequency of lupus anticoagulants in women with recurrent fetal loss in the General Hospital of Medellín, Colombia.

Using the activated partial thromboplastin time they were identified in 5/39 (12.8%) blood samples. Thrombocytopenia and direct Coombs was seen in 2/5 (40%) and 1/5 (20%) respectively with the lupus anticoagulants and the V.D.R.L. test was negative in all cases.

It was concluded that women with history of previous spontaneous fetal loss and lupus anticoagulants are risk of new abortion and it is necessary other studies to determine the biology of this phenomenon in pregnancy.

KEY WORDS: LUPUS ANTICOAGULANTS, PHOSPHOLIPID, RECURRENT FETAL LOSS.

* Maurizio Massaro Geballos
Mario Andrés Quintero Velásquez
Estudiantes X Semestre
Facultad de Medicina
Instituto de Ciencias de la Salud GES
Medellín - Colombia

INTRODUCCIÓN

El anticoagulante lúpico (AcL) es un anticuerpo, IgG y/o IgM adquirido idiopáticamente, que tiene especificidad contra los epítopos de los fosfolípidos aniónicos (1, 2). Clínicamente se manifiesta con fenómenos trombóticos (3-6), abortos a repetición (7-9) y trombocitopenia (1,6,7)

En 1975 Nilsson y col. (8) fueron los primeros en describir la asociación entre AcL y muerte intrauterina inesperada. Este hallazgo fue posteriormente confirmado por otros (7,10,11) y en la actualidad se acepta que la mujer embarazada con AcL tiene alto riesgo de abortos a repetición en el primer trimestre y muerte intrauterina en el segundo y tercer trimestres del embarazo.

El objetivo del presente estudio fue el de determinar la presencia del AcL en pacientes abortadoras a repetición que fueron atendidas en el servicio de urgencias ginecológicas del Hospital General de Medellín.

MATERIAL Y METODOS

En el período comprendido entre Junio de 1990 y Junio de 1991 se detectaron 39 pacientes con historia de abortos a repetición en el servicio de urgencias ginecológicas del Hospital General de Medellín. A todas se les practicó historia clínica completa dirigida a determinar la edad de gestación, la presencia de enfermedades asociadas como fenómenos tromboembólicos, hemorragias, accidentes cerebrovasculares (A.C.V.) y L.E.S.

Desde el punto de vista laboratorio se practicaron recuento de plaquetas, prueba de Coombs directa, V.D.R.L. y en caso de positividad del anterior se descartó pues practicando la prueba del FTA - ABS. La detección del anticoagulante lúpico se basó en el estudio del tiempo de tromboplastina parcial activado (T.T.P.a.) anormalmente prolongado que se comportaba de acuerdo con los criterios internacionalmente aceptados para el diagnóstico del AcL: 1. T.T.P.a. prolongado, es decir, ocho segundos por encima del control; 2. T.T.P.a. de la mezcla 1:1 (paciente: control) mayor de cinco segundos al control del día; 3. Actividad normal de los factores de coagulación determinados por la dilución al 50% y 75% del T.T.P.a. tanto del paciente como del control y que en todos los casos la diferencia permanecía igual o se corregía (12,13).

El análisis de los datos se hizo utilizando un programa estadístico de computador.

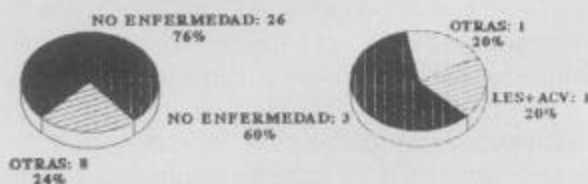
RESULTADOS

- **Edad de las Pacientes:** 24 pacientes (61.6%) tenían entre 20 y 30 años, cinco (12.8%) eran menores de 20 años y (25.6%) eran mayores de 30 años.
- **Semana de Gestación:** 37 pacientes (95%) en las 20 primeras semanas de gestación y sólo dos (5%) en la segunda parte del embarazo.
- **Enfermedades Asociadas:** 29 pacientes (74.3%) no tuvieron otras enfermedades al momento del estudio. Tres de estas pacientes tuvieron AcL. Una (2.6%) con historia de A.G.V., L.E.S. y AcL. Nueve pacientes (23.1%) relataron los siguientes antecedentes: infección urinaria (tres casos), diabetes en tratamiento con hipoglicemiantes orales (un caso), una con L.E.S., una con enfermedad de Raynaud, dos con hiperprolactinemia y una con epilepsia recibiendo Difenhidantolna. En una de las pacientes con historia de infecciones urinarias a repetición se detectó AcL. Gráfico 1.

GRAFICO 1

ENFERMEDADES ASOCIADAS AL AcL.

FRECUENCIA DEL AcL EN ABORTO RECURRENTE. H.G.M. 1990 - 1991



PACIENTES SIN AcL

PACIENTES CON AcL

- **T.T.P.a.:** Se encontró dentro de límites normales 34 pacientes (87.2%). En cinco casos la prueba fue diagnóstica de AcL (12.8%). El valor promedio T.T.P.a. fue de 46 segundos en los pacientes y 30.8 en los controles. La relación T.T.P.a. paciente control fue de 1.49. Gráfico 2.

GRAFICO 2

T.T.P.a. EN EL ABORTO RECURRENTE.

FRECUENCIA DE AcL EN ABORTO RECURRENTE. H.G.M. 1990 - 1991



Recuento de Plaquetas: Cinco pacientes (12.8%) presentaron trombocitopenia, dos (40%) tenían AcL y una de éstas, anemia hemolítica autoinmune concomitante (síndrome de Evans). El valor promedio de las plaquetas en los cinco pacientes con trombocitopenia fue de 89.000/mm³ con un rango entre 5.000 y 124.000/mm³. Cuatro pacientes (10.3%) presentaron trombocitosis, posiblemente reactiva al estado de hipercoagulabilidad fisiológico del embarazo. Gráfico 3.

GRÁFICO 3

RECuento DE PLAQUETAS Y A.c.L.

EN EL ABORTO RECURRENTE
H.G.M. 1990 - 1991



- **Serología para Sífilis:** Esta prueba fue negativa en todos los pacientes. Ninguno de los pacientes con ACL ni con trombocitopenia presentaron prueba positiva.
- **Prueba del Goombs Directo:** Sólo 1/37 (2.7%) presentó esta prueba positiva. Este paciente tenía, además, L.E.S., anemia hemolítica y trombocitopenia autoinmune (síndrome de Evans) que respondieron adecuadamente al tratamiento con corticoesteroides.

DISCUSION

La diátesis trombotica es el común denominador de los síndromes médicos relacionados con el AcL. Este tipo de inhibidor se asocia a episodios de aborto recurrente que son causados por trombosis arterial de la placenta (7,14,15). Branch (7) y Lubbe (14), apuntan que la extensión del infarto placentario es cuantitativamente insuficiente para ser el único responsable de la muerte fetal. Esto es, una mujer con ACL en el tercer trimestre del embarazo sólo tuvo infarto del 10% de la placenta (7). Por lo tanto, la trombosis puede ser sólo uno de los factores patogénicos. Recientemente se ha postulado que uno de los anticuerpos antifosfolípidos (uno de los cuales es el AcL) reacciona directamente con su

antígeno en la placenta, inhibiendo su crecimiento porque impide el transporte nutricional a través de la placenta (7).

El AcL es, pues, una de las causas de abortos a repetición o muerte intrauterina. Los resultados de los estudios indican que la presencia de este AcL se detecta entre un 8.3% (14) a un 17% (16) de las mujeres con historia de abortos a repetición, en medio de los cuales estaría el 12.8% del presente trabajo. Por otro lado, el riesgo de las mujeres con AcL de pérdida fetal es muy alto. Una recopilación de datos de cuatro estudios indica que de 166 embarazos en 40 mujeres con AcL, 151 terminaron en aborto, y sobrevivió sólo el 10% (6). Infante-Rivard y col (16), encontró, por otro lado, que no hay justificación aparente para considerar el AcL o a los anticuerpos anticardiolipina como factores de riesgo para la pérdida fetal en mujeres con aborto espontáneo o muerte fetal, sin historia previa de abortos.

Aunque no hay duda de la asociación entre el AcL y pérdida fetal, los resultados anteriores tienen algunos hechos sobre los que se debe llamar la atención y que posiblemente sean los responsables de las altas tasas de aborto observadas en mujeres con AcL: 1. Los estudios en su mayoría son retrospectivos y se concentran en mujeres abortadoras habituales. Mujeres con AcL y embarazos normales no se detectan siguiendo la metodología de esta clase de estudios. 2. Los resultados de los estudios también están influenciados por la calidad de cuidado médico en los diferentes países que reportan los hallazgos.

El análisis de los casos de AcL asociado a pérdidas fetales revela una asociación alta entre los abortos y los episodios de trombosis arterial y venosa. Aproximadamente un 40% de estas mujeres, tuvo uno o más episodios de trombo-embolismo venoso o trombosis arterial (6). En nuestro caso una paciente (20%) de las cinco con AcL dio historia previa de A.C.V.. En forma interesante las trombosis venosas ocurrieron después de haber ingerido anovulatorios orales o durante el embarazo, los abortos o después del parto, pero raramente entre los embarazos (6).

A pesar de que ninguno de los pacientes tuvo la prueba del V.D.R.L. positiva, no podemos concluir nada acerca de la presencia de anticuerpos anticardiolipina los cuales al medirse por radioinmunoensayo dan una sensibilidad 200 a 400 veces mayor (17). Este hecho es interesante ya que el nivel de estos anticuerpos se correlaciona mejor

con sufrimiento fetal que el ACL y/o la presencia de trombocitopenia que puede formar parte del síndrome antifosfolípido, (11,16).

En conclusión, este trabajo muestra que el ACL tiene una incidencia del 12.8% en una población seleccionada de mujeres abortadoras a repetición, lo cual está de acuerdo con lo reportado en la literatura. Se propone para el futuro ampliar el estudio a una población de mujeres con ACL que se embarazan con el objeto de estudiar el comportamiento biológico de este fenómeno paradójico de la coagulación, determinando al tiempo los anticuerpos anticardiolipina y buscar la sensibilidad de ambas pruebas como predictores de sufrimiento fetal.

AGRADECIMIENTOS

- Al Instituto Colombiano para la Educación Superior (ICFES) por la cofinanciación del estudio.

- Doctor Carlos Robledo, Jefe del Servicio de laboratorio Hospital General de Medellín por su colaboración.
- Doctor José María Maya M., Jefe Investigación Facultad de Medicina, Instituto de Ciencias de la Salud CES por el apoyo en el estudio.
- Doctor Luis Felipe Gómez, Internista del Hospital General de Medellín, por la idea del estudio.
- Doctor Juan Gonzalo Ochoa, Docente en Ginecoobstetricia CES, Hospital General de Medellín.
- Licenciada Leonor Alvarez Peláez, Bacterióloga, por su asistencia técnica en el laboratorio del Doctor Francisco Cuéllar Ambrosi.
- Ingeniera Marta Eugenia Alvarez V., Jefe del Departamento de Estadística e Informática, Instituto de Ciencias de la Salud CES que colaboró en la realización de la parte estadística.

BIBLIOGRAFIA

1. Pengo Y., Thlagaarajan P., Shapiro SS, et al. Immunological Specificity and Mechanism of IgG Lupus Anticoagulants. *Blood* 1987; 70: 86-96.
2. Liber EM, Rauch J., Androzajewski C. Jr., et al. Polyspecific Monoclonal Lupus Autoantibodies Reactive With Both Polynucleotides and Phospholipids. *J. Exp. Med.* 1981; 153: 897-909.
3. Boey W., Colaco CB, Gharabi AE, et al. Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. Striking Association With the presence of Circulating Lupus Anticoagulant. *Br. Med. J.* 1983; 281: 1021-1023.
4. Kornberg A., Silber L., Yana R., et al. Clinical Manifestations and Laboratory Findings in Patients With Lupus anticoagulants. *Eur J Haematol* 1989; 42: 99-99.
5. Gastineau DA, Kazmier FJ, Nichols WL, et al. Lupus Anticoagulant: An Analysis of the Clinical and Laboratory Features of 129 cases. *Am J Haematol* 1985; 19: 265-275.
6. Lechner K. Lupus Anticoagulants and thrombosis. En: Verstraete M, Vermeyten J, Lijnen HR, Arnout J, Eds. *Thrombosis and Hemostasis 1987*. Leuven: International Society of Thrombosis and Haemostasis. 1987: 525-547.
7. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, et al. Lupus Anticoagulant in Pregnancy. *Br J Obst Gyn* 1984; 91: 357-363.
8. Howard MA, Firkin BG, Healy DL, et al. Lupus anticoagulant in Woman With Multiple Spontaneous Miscarriage. *Am J Hematol* 1987; 21: 175-178.
9. Nilsson IM, Astedt B, Hedner U, et al. Intrauterine Death Circulating Anticoagulant ("Antithromboplastin"). *Acta Med. Scand* 1975; 187: 153-155.
10. Elias M, Aldor A. Thromboembolism in Patients With the "Lupus" - Like circulating Anticoagulant. *Arch Int Med.* 1984; 144: 516-518.
11. Lockshin MB, Bruzin ML, Geel S, et al. Antibody to Cardiolipin as a Predictor of Fetal Distress or Death in Pregnant Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 1985; 919: 152-156.
12. Cuéllar AF, Vaquez DGM, Alvarez PL, et al. Anticoagulante Lúpico. Análisis Clínico y de Laboratorio de 45 Pacientes. *Acta Med Col* 1989; 15: 299-302.
13. Cuéllar AF, Lozano BJ, et al. Protocolo para el Estudio de las Hemofilias A y B en Medellín. *Acta Med Col* 1985; 10: 192-196.
14. Branch D, Scott J, Kochenour N, et al. Obstetric Complications Associated With the lupus Anticoagulant. *N Engl J Med* 1985; 313: 1322-1326.
15. De Wolf F., Carreras LO, Moerman P, et al. Decidual Vasculopathy and Extensive Placental Infarction in a Patient With Repeated Thromboembolic Accidents, Recurrent Fetal Loss, and a Lupus Anticoagulant. *Am J Obst Gynecol* 1992; 142: 826-834.
16. Infante-Alvord C, David M, Gauthier R, et al. Lupus Anticoagulants, Anticardiolipin Antibodies, and Fetal Loss: A Case-control Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 1063-1066.
17. Harris EN, Gharabi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin Antibodies: Detection by Immunoradiassay and Association With Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 1989; 11: 1211-1214.