



“BIBLIOTECA VIRTUAL”

www.carpermor.com

**ANTICOAGULANTE LÚPICO, ANTICUERPOS ANTI-FOSFOLÍPIDOS
(SÍNDROME ANTI-FOSFOLÍPIDOS)
QFB.DANIEL RAZO.Laboratorio de Hematología**

El anticoagulante lúpico es una paradoja fascinante que ocurre frecuentemente en el laboratorio de coagulación. Aunque frecuentemente prolonga las pruebas de coagulación en un grado mayor que las hemofilias, raramente están asociados con sangrado, pero frecuentemente tienen problemas trombóticos.

ESPECTRO CLINICO Y DE LABORATORIO DE LOS ANTICOAGULANTES LÚPICOS

Los anticoagulantes circulantes o inhibidores de los factores de la coagulación, se han definido como sustancias producidas endógenamente que interfieren con varias pruebas de coagulación *in vitro*. Los anticoagulantes lúpicos son usualmente inmunoglobulinas, aunque, otros materiales endógenos como heparina o productos de degradación de fibrina pueden inhibir la coagulación *in vivo* y/o *in vitro*.

CLASIFICACION DE ANTICOAGULANTES CIRCULANTES

ESPECIFICOS

NEUTRALIZANTES

FACTOR XI
FACTOR XIII
FIBRINOGENO
FACTOR DE von Willebrand

NO NEUTRALIZANTES

FACTOR VIII
FACTOR IX
PROTROMBINA

FACTOR VIII
FACTOR DE von Willebrand

FACTOR X

NO ESPECIFICOS

ANTICOAGULANTE LÚPICO
PARAPROTEÍNAS
PRODUCTOS DE DEGRADACION DE FIBRINA

GLOBAL

ACTIVIDAD TIPO HEPARINA

Los inhibidores específicos son inmunoglobulinas con especificidad a epítopes para una sola proteína de coagulación. Estos inhibidores pueden ser neutralizantes o no neutralizantes. Los inhibidores específicos más comunes son auto o aloanticuerpos a factor VIII. Es necesario identificar correctamente a los inhibidores de factor VIII porque están asociados con sangrado clínicamente importante.

Los inhibidores no específicos tales como anticoagulante lúpico no están dirigidos a una proteína de coagulación específica y generalmente no se asocian con sangrado.

Conley y Hartman reportaron por primera vez la asociación entre anticoagulante circulante y lupus eritematoso sistémico (LES). Su primer caso enfatizaba una correlación con el sangrado; de tal manera, estudios subsecuentes demostraron que estos pacientes generalmente no tienen tendencia al sangrado debido a los inhibidores de la coagulación. El término "anticoagulante lúpico" (AL) se sugirió en 1972 por Feinstein y Rapaport. Así de esta manera es mal nombrado ya que la mayoría de los pacientes no sufren de LES y en ausencia de otras anomalías hemostáticas los pacientes no sangran.

Carpermor
Laboratorio de Referencia Internacional
MEXICO



“BIBLIOTECA VIRTUAL”

www.carpermor.com

Paradójicamente, se ha encontrado que el **AL** esta asociado con trombosis arterial y venosa así como con perdida fetal recurrente.

CARACTERIZACION DE ANTICOAGULANTES LUPICOS

Los **AL** son inmunoglobulinas (usualmente IgG, IgA, IgG o una mezcla) los cuales interfieren con las pruebas de coagulación *in vitro* dependientes de fosfolípidos (por ejemplo TP, *TTPA*, *Tiempo de veneno de víbora de Rusell diluido*). Estos anticuerpos no inhiben específicamente alguno de los factores de coagulación, por el contrario, parecen estar dirigidos a epítopes de fosfolípidos. Los primeros casos de **AL** frecuentemente notaban una asociación con pruebas falsas positivas a sífilis. Laurell y Nilsson encontraron que la cardiopina utilizada en el sistema de prueba del VDRL debería estar absorbiendo al **AL** del plasma.

CORRELACION CLINICA

El **AL** puede identificarse en varias condiciones clínicas incluyendo enfermedades autoinmunes, como resultado de ciertas medicaciones, post-infección y procesos malignos.

CONDICIONES CLINICAS ASOCIADAS CON AL

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

- LES
- ARTRITIS REUMATOIDE
- OTROS

EXPOSICION A DROGAS

- CLORPROMAZINA
- PROCAINAMIDA
- HIDRALAZINA
- QUINIDINA

ANTIBIOTICOS

- FENITOINA

INFECCIONES

- BACTERIANAS
- PROTOZOARIOS (*Pneumocystis carinii*)
- VIRAL

DESORDENES LINFOPROLIFERATIVOS

- LEUCEMIA DE CELULAS PILOSAS
- LINFOMA MALIGNO
- MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM

En muchos laboratorios, el **AL** se detecta como resultado del análisis rutinario del laboratorio, la prevalencia reportada tiene amplia variedad en población general o en enfermedades seleccionadas como **LES**. Esta variabilidad se debe a la selección de los pacientes, así como a la sensibilidad y especificidad de las pruebas. También es importantes la experiencia de los técnicos que realizan las pruebas de identificación del **AL**. El **AL** frecuentemente es transitorio y considerando su asociación con enfermedades infecciosas, posiblemente ocurra en un porcentaje de individuos aparentemente normales en todas las edades.

La incidencia del **AL** en enfermedades autoinmunes se ha evaluado mas extensamente en el **LES**. Los primeros estudios sugieren una incidencia de aproximadamente 10%. Sin embargo estudios más recientes tienen reportados valores de 21-65%. La selección de pacientes, criterios para el diagnostico del laboratorio y tratamiento contribuyen a estas diferencias.

Muchos **AL** transitorios se observan en enfermedades infecciosas. Frecuentemente es detectado el **AL** en niños como resultado de exámenes preoperatorios en tonsilectomía y adenoidectomía. El **AL** también se ha identificado en pacientes con SIDA.

Carpermor
Laboratorio de Referencia Internacional
MEXICO



“BIBLIOTECA VIRTUAL”

www.carpermor.com

Las infecciones asociadas pueden ser por protozoarios, viral o bacteriano. Tras el tratamiento exitoso de la enfermedad infecciosa, el anticoagulante lúpico usualmente desaparece.

A diferencia de las deficiencias hereditarias de antitrombina-III, proteína C y S, los pacientes con **AL** tienen trombosis arterial y venosa.

TROMBOSIS VENOSA

INTRACRANEAL
NECROSIS DE PIEL
VENA HEPATICA
VENA CAVA INFERIOR
RENAL
VENAS PROFUNDAS

TROMBOSIS ARTERIAL

RETINAL
CRANEAL
CORONARIA
MESENTERICA
ARTERIAS PERIFERICAS

COMPLICACIONES OBSTETRICAS

Nilsson y colaboradores fueron los primeros en describir la asociación entre abortos recurrentes y **AL**. Soulier y Boffa posteriormente describen la triada; **AL**, abortos recurrentes y trombosis. Desde estos primeros reportes varios estudios retrospectivos adicionales han confirmado el síndrome clínico de abortos repetidos con **AL** y/o anticuerpos anticardiolipina. Comúnmente la mujer tiene una historia de aborto en el primer trimestre o muerte fetal en el segundo trimestre. Los reportes iniciales hacen notar la presencia de infarto placentario como la causa de pérdida fetal, sin embargo el grado de daño placentario en muchos casos debido al infarto parece ser insuficiente razón de muerte fetal. La producción disminuida de PGI₂ por los tejidos fetales y maternos también es sugerido como una explicación de la pérdida fetal. El patrón de disminución de producción de PGI₂ en la mujer con **AL** es similar a la que se observa en preeclampsia. En dos estudios que evaluaron la incidencia de **AL** en mujeres con historia de abortos recurrentes, encontraron frecuencias de 17% y 48%.

IDENTIFICACION DE AL POR EL LABORATORIO

Triplett y Brandt recientemente han propuesto criterios mínimos para el diagnóstico de **AL** en los cuales han incorporado el concepto de especificidad del **AL** a los fosfolípidos. Estos criterios son:

- 1) Anormalidades de una prueba de coagulación dependiente de fosfolípidos (muchas veces es un TTPA prolongado inexplicablemente).
- 2) Demostración de que la anomalía se debe a un inhibidor.
- 3) Probar que el inhibidor está dirigido a los fosfolípidos.

La aproximación del laboratorio al diagnóstico de **AL** puede tener etapas de acuerdo a los criterios mencionados. Los procedimientos de búsqueda identificarán usualmente una prolongación no explicada de TTPA y/o TP. En muchas ocasiones el encontrar un TTPA anormal es resultado de una prueba de coagulación de rutina. Una vez que se encuentra un TTPA anormal, el siguiente paso son los estudios de mezcla para establecer la presencia de un inhibidor. El paso final de la evaluación requiere de procedimientos confirmatorios para identificar la especificidad de este inhibidor a los fosfolípidos.

VARIABLES PREANALITICAS

Quizás el paso más importante en la evaluación de **AL** en las muestras de pacientes, sea la colección y proceso del espécimen. La centrifugación es un paso crítico, así como la habilidad de las pruebas de coagulación para detectar el **AL**, generalmente es inversamente proporcional al número de plaquetas en el plasma (plasma pobre en plaquetas PPP). La preparación cuidadosa de PPP también mejora la estabilidad de las muestras congeladas; el PPP con

Carpermor
Laboratorio de Referencia Internacional
MEXICO



“BIBLIOTECA VIRTUAL”

www.carpermor.com

importantes cantidades residuales de plaquetas, acortara considerablemente la prolongación del TTPA después de congelar y descongelar. El plasma filtrado y los separadores de plasma disponibles comercialmente obtienen excelente PPP.

PRUEBAS CONFIRMATORIAS

Después de la identificación de un inhibidor, este debe caracterizarse. El **AL** debe diferenciarse de inhibidores específicos los cuales están asociados con sangrado importante clínicamente. Se han propuesto varias pruebas para identificar al **AL**, estas pruebas se basan en dos aproximaciones: incrementar la cantidad de fosfolípidos en los sistemas de prueba para sobrepasar o neutralizar al **AL** o disminuir los fosfolípidos para acentuar el efecto del **AL**.

CRITERIOS PROPUESTOS PARA EL SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

CLINICOS

TROMBOSIS VENOSA
TROMBOSIS ARTERIAL
PERDIDA FETAL
RECURRENTE
TROMBOCITOPENIA

LABORATORIO

IgG ANTICARDIOLIPINA
PRUEBAS **AL** POSITIVO
IgM ANTICARDIOLIPINA
CON **AL** POSITIVO

Los pacientes con síndrome Anticuerpos Anti-fosfolípidos debe tener al menos un hallazgo clínico y uno de laboratorio durante su enfermedad.

La prueba de Anticuerpos Antifosfolípidos debe ser positiva en al menos dos ocasiones con una diferencia mayor a 8 semanas.

El **AL** debe confirmarse por corrección de los estudios de coagulación prolongados, con plaquetas congeladas-descongeladas (PNP).

En Carpermor contamos con las pruebas de screening y confirmatorias.

Anticoagulante lúpico. Código 17048

Carpermor
Laboratorio de Referencia Internacional
MEXICO