
Frecuencia e implicaciones clínicas del Anticoagulante Lúpico en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Estadio V en Programa de Hemodiálisis en Maracaibo, Venezuela.

Mary C. Fernández-Abreu¹, María Díez-Ewald², Soledad Briceño³, Enrique Torres-Guerra², Zulay Rodríguez² y Nelson Fernández².

¹Servicio de Nefrología, Hospital General del Sur “Dr. Pedro Iturbe”,

²Sección de Hematología, Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia y ³Servicio de Medicina Interna, Hospital General del Sur

“Dr. Pedro Iturbe”. Maracaibo, Venezuela. Correo electrónico: gjam3000@hotmail.com

Palabras clave: Anticoagulante lúpico, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, trombosis, anticuerpos antifosfolípido.

Resumen. El objetivo de este estudio fue establecer la frecuencia del anticoagulante lúpico (AL) en una población de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) estadio V y su posible asociación con fenómenos trombóticos. Se estudiaron 63 pacientes que se clasificaron en dos (2) grupos: el Grupo A integrado por 32 pacientes con IRC estadio V sometidos a tratamiento de hemodiálisis y el Grupo B constituido por 31 pacientes con IRC en diferentes estadios bajo tratamiento conservador. Se determinó la presencia del AL por medio del método del veneno de víbora de Russell diluido. Se encontró AL positivo en cuatro pacientes (12,5%) del Grupo A y ninguno del Grupo B. Se presentaron siete eventos trombóticos (21,87%) en el grupo A y ninguno en el grupo B, tres de los eventos corresponden a 2 pacientes con AL positivo. Se estableció una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre los pacientes con AL positivo y con AL negativo que mostraron eventos trombóticos sometidos a hemodiálisis. 3 de los 4 pacientes con AL positivo, eran diabéticos y tenían menos de seis meses en hemodiálisis. El acceso vascular de todos los pacientes con AL positivo fue el catéter, representando el 57,1% de todos los pacientes con ésta forma de acceso vascular. Los resultados de este estudio sugieren la existencia de una relación entre la positividad del AL y la producción de eventos trombóticos en los pacientes con IRC estadio V sometidos a hemodiálisis a través de catéter, por lo que es conveniente determinar el AL en la exploración diagnóstica de los pacientes sometidos a hemodiálisis,

cuyo resultado posibilite la intervención preventiva o terapéutica adecuada a cada caso así como promover la confección precoz del acceso vascular permanente para hemodiálisis y evitar el uso prolongado de los accesos vasculares transitorios (catéter).

Frequency and clinical implications of Lupus Anticoagulant in patients with Terminal Chronic Renal Failure in hemodialysis.

Invest Clín 2007; 48(1): 69 - 79

Key words: Lupus anticoagulant, chronic renal failure, hemodialysis, trombosis, Anti-phospholipid Antibodies.

Abstract. The objective of the present study was to determine the frequency of lupus anticoagulant (LA), in patients with terminal chronic renal failure (TCRF), and its association with thrombotic events. Sixty three patients were separated into two groups: Group A, consisted of 32 patients under treatment with hemodialysis, and Group B was formed of 31 patients who were treated in a conservative manner. Presence of LA was found in 4 patients from Group A and none from Group B. Seven thrombotic events were registered, all in patients from Group A, and three of the episodes happened in 2 patients with LA, showing a statistically significant difference with LA negative patients from the same Group A ($p < 0.001$). Three of the LA positive patients suffered from type 2 diabetes and all of them had been under dialysis for less obtained by than 6 months. Vascular access was catheterization which means that 57.1% of patients with this type of procedure were positive for LA. The present results show a strong relationship between the presence of LA and thrombotic episodes in patients with TCRF, under hemodialysis with the use of catheter, instead of a permanent vascular access. Due to the fact that prolonged use of catheters for hemodialysis has been related to positive LA, it is advisable to screen patients under dialysis for the presence of this antibody, and to promote the prompt availability of a permanent vascular access, in order to prevent complications, such as thrombosis.

Recibido: 16-01-2006. Aceptado: 11-05-2006.

INTRODUCCIÓN

Se conoce como Anticoagulante Lúpico (AL) a un grupo adquirido y heterogéneo de inmunoglobulinas de los isotipos IgG, IgM y/o IgA, que interfieren con las pruebas de coagulación en las que participan los fosfolípidos, como son: el tiempo de trombo-plastina parcial activado (TTP), la prueba del veneno de víbora de Russell y el tiempo

de protrombina (TP) (1-4). Clásicamente, estas inmunoglobulinas pueden encontrarse en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) o en desórdenes autoinmunes relacionados, pero también pueden estar presentes en infecciones crónicas, neoplasias, y al usar ciertos medicamentos como: fenitoína, hidralazina, isoniacida, procainamida, penicilina, metildopa y fenotiazinas (1, 2). Sin embargo, algunos individuos no presen-

tan ninguna causa subyacente que justifique su positividad y pueden presentar un síndrome antifosfolípido primario (SAFP), o sólo la presencia del AL sin ninguna manifestación clínica (1, 5).

La interrelación entre los anticoagulantes circulantes y el lupus fue publicada por primera vez por Muller y col. (6) y por Conley y Hartman (7) en la década de los '50. El término anticoagulante lúpico fue propuesto por Feinstein y Rapaport (7, 8) en el año de 1972. Curiosamente estos pacientes presentaban manifestaciones hemorrágicas cuando como se sabe, las personas con esta afección son propensas a los fenómenos trombóticos (8), por lo que la denominación de "anticoagulante" resulta inadecuada, al igual que el adjetivo "lúpico", puesto que el fenómeno se observa en muchas otras entidades clínicas y aún en personas normales. El efecto anticoagulante que se observa *in vitro* no sucede *in vivo*, sin embargo, aunque sea erróneo, el uso ha consagrado el término "anticoagulante lúpico" (2). La falta de manifestaciones hemorrágicas hizo que el hallazgo del AL fuera considerado por años como un hecho sin importancia. A partir de la década de los '60, este inhibidor fue revalorizado por asociársele a un grupo variado de complicaciones clínicas (trombosis, muertes fetales recurrentes y trombocitopenia) (1, 2, 5, 8). En 1974, Veltkamp y col. (9) demostraron que el AL es un anticuerpo dirigido contra los fosfolípidos. En 1985, Harris (10) definió al síndrome antifosfolípido (SAF) como una nueva entidad que se caracteriza por la asociación de manifestaciones clínicas (trombosis, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia, livedo reticularis, entre otros) con la presencia de AAF (anticardiolipinas y/o AL) detectados en al menos 2 oportunidades separadas por 8 semanas una de la otra. Igualmente se diferenció al SAF en secundario y primario, según se presente asociado a lupus eritematoso diseminado u

otra enfermedad autoinmune o no exista evidencia clínica o de laboratorio de ellas (10-12). Actualmente se reconoce que estos anticuerpos no reaccionan contra epítomos netamente fosfolípidicos, sino que reconocen complejos fosfolípidos/cofactor (13, 14). Entre los cofactores se mencionan a la 2-glicoproteína I, protrombina, proteína C, proteína S, anexina V, trombosmodulina, cininógenos de alto peso molecular y otros (14-19). La protrombina actuaría como cofactor de los anticuerpos con actividad AL (20).

Alteraciones renales como proteinuria, insuficiencia renal e hipertensión, se han reportado en asociación con los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en general (21-28). Así mismo, varios autores han encontrado una mayor frecuencia de AAF elevados en pacientes con insuficiencia renal estadio V que en la población general (25-28); lo cual puede ser considerado como una causa importante de morbilidad y mortalidad en este tipo de pacientes, con o sin LES. Las manifestaciones incluyen: microangiopatía trombótica, trombosis de grandes vasos, trombosis de la fístula para acceso vascular, entre otras. La razón por la que estos anticuerpos pueden encontrarse incrementados en estos pacientes es aún desconocida. Sin embargo, algunas teorías expresan como probable causa, el gran estrés oxidativo asociado al proceso de hemodiálisis, así como al uso de membranas dializantes poco biocompatibles como las de cuprofano (30, 31).

En Venezuela no se han realizado estudios en relación a este problema. Sin embargo es frecuente observar en las Unidades de Hemodiálisis, fenómenos trombóticos tanto arteriales como venosos en los pacientes que se someten a este tipo de terapia renal sustitutiva, y en una buena parte de los casos sin una causa aparente que los justifique.

El propósito de esta investigación fue estudiar la frecuencia de AL en una pobla-

ción de pacientes con IRC estadio V en programa de hemodiálisis y su posible asociación con fenómenos trombóticos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, caso-control en los pacientes de la Unidad de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología del Hospital General del Sur "Dr. Pedro Iturbe" de Maracaibo, Venezuela, en el período comprendido entre noviembre de 2002 y marzo de 2003. Se obtuvo el permiso del servicio de nefrología del Hospital y el consentimiento previo de los pacientes estudiados, de acuerdo a los principios básicos de la declaración de Helsinki.

Se establecieron dos (2) grupos, el Grupo A (casos): integrado por 32 pacientes de ambos géneros y de edades comprendidas entre 17 y 77 años con IRC estadio V sometidos a tratamiento hemodialítico, y el Grupo B: constituido por 31 pacientes también de ambos géneros y de edades entre 13 y 76 años con IRC bajo tratamiento conservador, de los cuales 11 presentaban IRC estadio V, 7 estadio IV, 9 estadio III y 3 estadio 2, según la clasificación de la enfermedad renal crónica de la Nacional Kidney Foundation-DOQUI. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que presentaban patologías tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea u otras enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo, vasculitis y fiebre reumática; HIV y otras infecciones, neoplasias, enfermedades hematológicas e ingestión de fármacos como clorpromacina, procainamida, hidralacina, quinidina o fenitoína. En todos los pacientes se utilizó una membrana dializante sintética (NC-1485 Belco Spiraflor SMC^R). El tipo de amortiguador utilizado durante las sesiones de hemodiálisis fue el bicarbonato en 56,25% de los casos y el acetato en 43,75%.

Se determinó la presencia del AL por medio del método del veneno de víbora de

Russell diluido (TVRD) (31) que consiste en medir el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) a muestras de plasma problema y de una mezcla de 16 plasmas normales a los que se han añadido diluciones seriadas de fosfolípidos (Neoplastina, Stago, Asnières, Francia) y veneno de víbora de Russell (Sigma Lab., USA) diluido 1:200. Para ello se obtuvo una muestra de sangre antecubital con doble jeringa y aguja pericraneal; en la primera jeringa se extrajeron 3 mL que se trataron con EDTA y se utilizaron para el conteo de células blancas y fórmula; con la segunda jeringa se tomaron 4,5 mL que se colocaron en un tubo cónico de polietileno o polipropileno con 0,5 mL de citrato de sodio al 3.8% para una relación 9:1. Las muestras citradas se trasladaron refrigeradas en hielo y se centrifugaron a 2500 G durante 20 minutos a 5°C. El plasma sobrenadante se utilizó inmediatamente o se guardó repartido en alícuotas a < 70°C. Además del TVRD, se realizaron pruebas destinadas a descartar la presencia de anticuerpos antifibrinógenos de coagulación que consistían en medir el TTP de plasma problema incubado a 37°C durante tres minutos, con mezcla de plasmas normales para una relación 1:1. La conversión de TTP era un fuerte indicio de la presencia de algún anticuerpo contra uno o varios factores de coagulación. Los casos positivos para AL, se confirmaron añadiendo al ensayo con veneno de Russell, plaquetas congeladas y descongeladas tres veces. La corrección del tiempo de coagulación, indicaba neutralización del anticoagulante por los fosfolípidos plaquetarios.

Con el objeto de realizar una valoración general de los pacientes se practicaron los siguientes exámenes de laboratorio: conteo de células blancas y plaquetas, fibrinógeno, tiempo de protrombina (TP) y de tromboplastina parcial activada (TTP), mediante métodos estándar.

Los datos se presentaron como resultados absolutos y porcentuales, media \pm des-

viación estándar. En el análisis estadístico se utilizaron el chi cuadrado (χ^2) y la prueba *t* de Student para datos no pareados con un valor de $p < 0,05$ como significación estadística.

RESULTADOS

Los pacientes de ambos grupos se caracterizaron de modo general por presentar algunas semejanzas relacionadas con la edad y las causas de la insuficiencia renal. De acuerdo con la edad, la mayoría de los pacientes se encontraba entre la cuarta y sexta décadas de la vida. En el Grupo A, la nefropatía diabética y la nefroesclerosis (nefropatía hipertensiva) constituyeron el 46,9% de las causas de insuficiencia renal crónica, mientras que en el Grupo B, estas alcanzaron el 61,2%. Por el contrario, se observaron diferencias con respecto al género

de los pacientes, en el Grupo A predominaron los pacientes del género masculino, mientras que en el Grupo B no se evidenció un predominio de género.

En la Tabla I se muestran las características clínicas de ambos grupos. En 4 (12,5%) pacientes del Grupo A se encontró AL positivo, mientras que no se halló este anticuerpo en ningún caso del grupo B. De seis pacientes que presentaron trombosis en el grupo A, dos (33,3%) tenían AL positivo, es decir, la mitad de los pacientes con AL positivo desarrollaron eventos trombóticos. Se estableció una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre los pacientes del Grupo A con AL positivo y con AL negativo que sufrieron eventos trombóticos. Ningún paciente del Grupo B presentó trombosis.

En seis pacientes (18,75%) del Grupo A se diagnosticó un proceso infeccioso acti-

TABLA I
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO

	Grupo A Pacientes en Hemodiálisis (n= 32)	Grupo B Pacientes en Tratamiento Conservador (n=31)
Edad (años/promedio \pm DE)	48,9 \pm 15,44	48,4 \pm 15,02
Género femenino	6 (18,75%)	14 (45,16%)
Género masculino	26 (81,25%)	17 (54,83%)
Causas de IRC		
Nefropatía diabética	8 (25%)	7 (22,5%)
Nefroesclerosis (HTA)	7 (21,9%)	12 (38,7%)
Glomerulonefritis crónica	10 (31,25%)	6 (19,35%)
Enfermedad Tubulointersticial	6 (18,75%)	6 (19,35%)
Riñones Poliquísticos	1 (3,12%)	0
Anticoagulante Lúpico	4 (12,5%)	0
Eventos Trombóticos	7 (21,87%)	0
Procesos Infecciosos Activos	6 (18,75%)	4 (12,9%)
Acceso Vascular Fístula Arteriovenosa	25 (78,12%)	-
Catéter	7 (21,87%)	-

IRC: Insuficiencia Renal Crónica. HTA: Hipertensión Arterial.

vo concurrente, de los cuales sólo uno (16,6%) presentó AL positivo, mientras que de los pacientes del Grupo B, cuatro (12,9%) presentaron un proceso infeccioso activo coexistente, esta diferencia no fue significativa.

En la Tabla II se observan las características generales de los pacientes con AL positivo. Los cuatro pacientes con AL positivo fueron los únicos que tenían menos de 6 meses en diálisis, y en todos se utilizó el catéter de hemodiálisis como única vía de acceso vascular.

De los 7 pacientes que tenían como acceso vascular un catéter para hemodiálisis, cuatro (57,14%) de ellos presentaron AL positivo, lo que constituyó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en relación con los pacientes con fístula arteriovenosa.

DISCUSIÓN

En este estudio resalta que sólo en los pacientes sometidos a hemodiálisis se halló AL (12,5%). Esta prevalencia es similar a la reportada en otros trabajos. En 1985, Queda y col. (37) observaron una alta incidencia de AL en 47 pacientes bajo hemodiálisis. Posteriormente, el mismo grupo (28) en 1988, determinó que la prevalencia del AL fue de 11% en pacientes con IRC bajo

tratamiento conservador en relación con el 30% que se observó en pacientes tratados con hemodiálisis. García-Martin y col. (24) en 1991 presentaron una prevalencia de 22% de positividad del AL en pacientes bajo tratamiento hemodialítico. Brunet y col. (21) en 1995 establecieron AL positivo en 16,5% en una investigación que incluyó 97 pacientes en hemodiálisis. Sin embargo, otros estudios (22, 23, 32) han reportado que la prevalencia de la positividad del AL es relativamente baja o muy baja en este tipo de pacientes y sugieren que su importancia clínica es escasa. Chew y col. (22) en 1992, al estudiar 56 pacientes en hemodiálisis, reportaron que sólo 5,5% de los mismos presentaron AL positivo. Phillips y col. (32) en 1993 no observaron ningún paciente con AL positivo de un total de 42 casos con IRCT bajo hemodiálisis con membrana de cuprofano. Fabrizi y col. (23) en 1999 en una investigación realizada en 180 pacientes con IRCT determinó que la presencia del AL fue 2,2%, mientras que en el grupo control fue 0%. Finalmente, Nampoory y col. (26), establecieron la presencia de AL en 5,6% de 82 pacientes con enfermedad renal terminal.

Clásicamente, el AL puede encontrarse en pacientes con LES o en otros desórdenes autoinmunes relacionados, sin embargo, algunos individuos no presentan ninguna cau-

TABLA II
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ANTICOAGULANTE LÚPICO POSITIVO

Edad (años)	58	46	54	54
Género	Masculino	Femenino	Masculino	Masculino
Causa de IRC	Diabetes	HTA	Diabetes	Diabetes
Número de eventos trombóticos	0	0	1	2
Localización de la trombosis	-	-	Cerebral	FAV
Proceso infeccioso activo	Sí	No	No	No
Hemodiálisis < de 6 meses	Sí	Sí	Sí	Sí
Tipo de acceso vascular	Catéter	Catéter	Catéter	Catéter

IRC: Insuficiencia Renal Crónica. HTA: Hipertensión Arterial. FAV: Fístula Arteriovenosa.

sa subyacente que justifique su positividad (30). La razón o razones por las cuales el AL puede encontrarse con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad renal terminal que en la población general aún es desconocida. No obstante, existen algunas teorías que tratan de explicar esta asociación. Joseph y col. (25, 29, 33) plantearon que la prevalencia de estos anticuerpos puede ser más elevada en pacientes con IRCT en programa de hemodiálisis, debido al estrés oxidativo que ocurre durante el procedimiento de hemodiálisis, ya que los AAF están dirigidos contra nuevos epitopes que resultan de la oxidación de los fosfolípidos y es conocido que indicadores de estrés oxidativo y de peroxidación lipídica como la molécula de adhesión celular vascular-1, los productos finales de glicosilación avanzada y el malondialdehído están elevados en pacientes con IRC en programa de hemodiálisis, y sus niveles se incrementan con el tiempo bajo este tipo de tratamiento (29, 33). Brunet y col. (21) a su vez propusieron que la mayor positividad de los anticuerpos antifosfolipídicos en este tipo de pacientes puede deberse a una reacción ante agentes infecciosos bacterianos, portadores de antígenos extraños como endotoxinas, que contienen grupos fosfatos con distribución similar a los fosfolípidos humanos; debido a que los pacientes en hemodiálisis están expuestos regularmente a estos agentes que pudieran estar presentes en el líquido de dializado. Otra teoría expone como probable causa de positividad de AL, el uso de membranas dializantes poco biocompatibles como sucede con las de cuprofano (24), que provocarían un estado inmunológico alterado debido al contacto de la sangre con ellas. Los pacientes con IRCT bajo hemodiálisis utilizaron una membrana dializante sintética (NC-1485 Belco Spiraflo SMC^R) que se considera mucho más biocompatible que las de cuprofano, por lo que tampoco éste parece ser un factor relacio-

nado con la positividad reportada en los pacientes de este estudio.

Una probable explicación de la positividad del AL pudiera estar relacionada con la permanencia del catéter de hemodiálisis como acceso vascular, ya que el 57,1% de los pacientes que se dializaban a través de catéter presentaron AL positivo. Usualmente se recurre a la colocación de un catéter cuando los pacientes requieren iniciar la terapia de sustitución renal (hemodiálisis) y carecen para ese momento de una fístula arteriovenosa apta para tal fin. La utilización de un catéter como acceso vascular transitorio para hemodiálisis no debe prolongarse por más de 6 semanas, ya que pudiesen presentarse complicaciones inherentes a la naturaleza sintética del material y/o a su potencial colonización por agentes infecciosos. Joseph y col. (29) han reportado mayor frecuencia de AAF en pacientes expuestos a material sintético protésico en el acceso vascular y sugirieron que esto pudiera relacionarse con un estado de inmunidad alterada. Así mismo se ha observado que los AAF con frecuencia aparecen como reacción a antígenos extraños presentes en las bacterias, como lo constituyen ciertas endotoxinas que contienen en su estructura grupos fosfatos con distribución similar a la cardiolipina (21). La anticardiolipina del tipo IgG se ha encontrado elevada en pacientes con prótesis en el acceso vascular y esta se ha relacionado con una mayor incidencia de trombosis local (34, 35). La isoforma del tipo IgG del AL se ha asociado a un origen inmunológico y se le ha descrito una mayor propiedad trombogénica, mientras que la isoforma del tipo IgM se ha reportado más comúnmente en relación con procesos infecciosos y se le atribuye menor capacidad generadora de trombosis (2, 36).

Considerando que en ambos grupos de pacientes se presentaron procesos infecciosos en similar proporción y que ningún paciente del Grupo B resultó positivo para el

AL, pareciera más probable la teoría de la respuesta inmunológica alterada ante la naturaleza sintética del catéter que el efecto potencialmente infeccioso del mismo, para explicar la presencia de este AAF, lo que a su vez concuerda con el tipo de AL que se ha implicado mayormente en estos casos (IgG), que además tienen mayor potencial trombogénico. Adicionalmente, esta explicación luce aún más probable al observar que los cuatro pacientes con AL positivo (que se dializaban a través de catéter) tenían menos de 6 meses en diálisis (diferencia estadísticamente significativa en relación con los pacientes con más de seis meses bajo esta modalidad terapéutica), lo cual resulta contrario a lo expuesto por Jamshid y col. (37) y Joseph y col. (29,33) quienes mostraron que la prevalencia de los AAF en pacientes con enfermedad renal terminal se incrementó con el tiempo en hemodiálisis, posiblemente como consecuencia del estrés oxidativo generado durante la misma (29, 33).

Generalmente, las manifestaciones renales asociadas con la presencia de los anticuerpos antifosfolípidicos incluyen eventos trombóticos microangiopáticos y de grandes vasos, trombosis del sitio de acceso vascular para la hemodiálisis, entre otros (34, 38). En este estudio, el 21,87% de los pacientes sometidos a hemodiálisis desarrollaron fenómenos trombóticos, de los cuales 2 (29%) tuvieron AL positivo, la diferencia entre los pacientes con AL positivo y con AL negativo que mostraron eventos trombóticos sometidos a hemodiálisis fue estadísticamente significativa. Las complicaciones trombóticas de los pacientes con AL positivo fueron trombosis de la fístula arteriovenosa (acceso vascular) y enfermedad cerebrovascular. Este resultado indica la existencia de una relación entre la positividad del AL y la producción de eventos trombóticos en los pacientes con IRCT sometidos a hemodiálisis. La trombosis del acceso vas-

cular acarrea mayores inconvenientes para estos pacientes y dificultades para continuar su tratamiento en hemodiálisis (26, 39, 40), por lo tanto, pudiera ser recomendable la determinación del AL en la exploración diagnóstica de los pacientes sometidos a hemodiálisis, cuyo resultado posibilite la intervención preventiva o terapéutica adecuada a cada caso (39). De manera similar, Brunet y col. (21), reportaron que 62% de los pacientes con antecedentes de trombosis del acceso vascular tenían AL positivo, en comparación con 26% con el mismo antecedente que presentaron AL negativo. Sitter y col. (41) comunicaron una alta frecuencia de complicaciones vasculares trombóticas en 84 pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a diferentes tipos de terapias de reemplazo renal. Querada y col. (28) establecieron una mayor incidencia de trombosis en los pacientes con enfermedad renal terminal con AL positivo que en los pacientes con AL negativo, aunque la diferencia no fue significativa.

Es llamativo que el 75% de los pacientes con AL positivo presentaban diabetes mellitus como enfermedad sistémica. Magy y col. (42) en un estudio realizado en 124 pacientes hospitalizados en un servicio de Medicina Interna, encontraron que los AAF (principalmente el AL) se asocian con la presencia de procesos infecciosos y enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus (30). Así mismo, varios autores (43-45) reportaron una asociación entre los AAF y la diabetes mellitus, probablemente debido a los cambios que ocurren en el metabolismo lipídico como a una mayor peroxidación lipídica y su potencial antigenicidad (44). Así mismo, es de hacer notar, que la mitad de los pacientes que mostraron AL positivo, además de ser diabéticos, presentaron fenómenos trombóticos; situación que no se observó en el grupo de pacientes bajo tratamiento conservador, en el cual, a pesar de existir un número similar de pacientes dia-

béticos al del grupo en hemodiálisis, no se evidenciaron casos de AL positivo, ni de trombosis. Estos hallazgos no descartan el papel etiológico de la Diabetes mellitus en la generación de trombosis en los pacientes en hemodiálisis, sino por el contrario, plantea la posibilidad de un efecto coadyuvante entre estas dos circunstancias (AL y Diabetes).

Varios han sido los mecanismos hipotéticos propuestos para explicar las vías celulares y moleculares por las cuales los anticuerpos antifosfolípidicos promueven la trombosis. El primero de los postulados es la activación de las células endoteliales. Se piensa que, una vez que los AAF se unen a éstas, fomentan la expresión de moléculas de adhesión, secreción de citoquinas e inhiben la síntesis endotelial de prostacielinas (5).

Una segunda teoría se enfoca en el daño del endotelio vascular inducido por oxidación, los AAF pueden contribuir con la aterogénesis, probablemente al unirse a las moléculas de LDL oxidadas y a otros fosfolípidos oxidados (38), estas son fagocitadas por los macrófagos, quienes se activan y contribuyen al daño de las células endoteliales (18, 38). El AL representa una familia de autoanticuerpos cuyos "blancos" principales son las proteínas plasmáticas que pueden actuar como epítopes del AL, como son: la 2-glicoproteína I, la protrombina, la proteína C, la trombomodulina y la fosfolipasa A₂ (12). Así mismo se ha observado efecto inhibitorio de la producción de prostacielina en células endoteliales bovinas, lo que conlleva mayor agregación plaquetaria y aumento de la síntesis de tromboxano. Además estos anticuerpos tienen un efecto estimulante de la síntesis de la forma inducible de la ciclooxigenasa (COX-2) en células endoteliales (12).

En resumen, los resultados de este estudio pudieran sugerir la existencia de una relación entre la positividad del AL y la producción de eventos trombóticos en los pa-

cientes con IRCT sometidos a hemodiálisis, así como un probable efecto coadyuvante de la diabetes mellitus, por lo que es conveniente determinar el AL en la exploración diagnóstica de los pacientes sometidos a hemodiálisis, cuyo resultado posibilite la intervención preventiva o terapéutica adecuada a cada caso. No obstante, eventualmente el número de casos de esta investigación pudiese considerarse relativamente pequeño al igual que la frecuencia de AL positivo, sería recomendable realizar un estudio complementario que permita incrementar el número de pacientes evaluados, y establecer una relación más significativa. Finalmente, los resultados de este estudio muestran una aparente relación entre la presencia del catéter como acceso vascular para hemodiálisis y el AL, por lo cual se recomienda minimizar su uso, promoviendo la confección de la fístula arteriovenosa antes que el paciente ingrese al programa de sustitución renal, o evitar al máximo el mantenimiento del mismo por más de seis semanas.

REFERENCIAS

1. **Detarsio G, Ordi-Ros J.** Anticoagulante Lúpico. Rev. Iberoamer. Tromb. Hemostasia 1997; 10 (S1):98-102.
2. **Diez-Ewald M.** Anticuerpos antifosfolípidos. Revisión. Invest Clin 1993; 34:143-158.
3. **Triplett DA.** Antiphospholipid antibodies and thrombosis. Arch Pathol Lab Med 1993; 117:78-88.
4. **Triplett DA.** Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon. Hematol Pathol 1988; 2:121-143.
5. **Reverter-Calatayud JC.** Mecanismos trombóticos de los anticuerpos antifosfolípido. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 1997; 10(S1):105-109.
6. **Mueller JF, Ratnoff O, Heinle RW.** Observations on the characteristics of an unusual circulating anticoagulant. J Lab Clin Med 1951; 38:254-261.

7. **Conley CL, Hartman RC.** Hemorrhagic disorders caused by circulating anticoagulants in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 150: 621-622.
8. **Bowie EJW, Thompson JH, Pescuzzi CA, Owen CA.** Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62:416-430.
9. **Veltkamp JJ, Kerkhoven P, Loelinger EA.** Circulating anticoagulant in disseminated lupus erythematosus: proposed mode of action. *Haemostasis* 1974; 2:253-259.
10. **Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV.** Anti-phospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 1985; 11:591-609.
11. **Levine JS, Branch DW, Rauch J.** The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.
12. **Petri M.** Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome. *Med Clin N Am* 1997; 81:151-167.
13. **Galli M.** ACA directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544-1547.
14. **Wagenknecht DR, McIntyre JA.** Changes in 2GPI antigenicity induced by phospholipid binding. *Thromb Haemost* 1993; 69:361-365.
15. **Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M.** Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 1990; ii:177-178.
16. **McNiel HP, Simpson RJ, Chesterman CL, Krilis SA.** Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:4120-4124.
17. **Oosting JD, Derksen RHW, Entjes HTI, Bouma BN, Groot PG.** Lupus anticoagulant activity is frequently dependent on the presence of 2-glycoprotein I. *Thromb Haemost* 1992; 67:499-502.
18. **Ordi-Ros J.** Anticuerpos antifosfolípido y el cofactor. *Biol Clin Hematol* 1991; 13: 69-70.
19. **Vermlyen J, Arnout J.** Is the antiphospholipid syndrome caused by antibodies directed against physiologically relevant phospholipid-protein complexes? *J Lab Clin Med* 1992; 120: 10-12.
20. **Beyers EM, Galli M, Barbui T.** Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 1991; 66:629-632.
21. **Brunet P, Aillaud MF, San Marco M, Philip-Joet C, Dussol B, Bernard D, Juhan-Vague I, Berland Y.** Antiphospholipids in hemodialysis patients: Relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. *Kidney Int* 1995; 48:794-800.
22. **Chew SL, Lins RL, Daelemans R, Zachee P, De Clerck LS, Vermlyen J.** Are antiphospholipid antibodies clinically relevant in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:1194-1198.
23. **Fabrizi F, Sangiorgio R, Pontoriero G, Corti M, Tentori F, Troina E, Locatelli F.** Antiphospholipid (aPL) antibodies in end-stage renal disease. *J Nephrol* 1999; 12:89-94.
24. **García-Martin F, De Arriba G, Carrascosa T, Moldenhauer F, Martin-Escobar E, Val J, Saiz F.** Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6:543-547.
25. **Joseph RE, Radhakrishnan J, Appel GB.** Antiphospholipid antibody syndrome and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10:175-181.
26. **Nampoory MR, Das KC, Johny KV, Al-Hilali N, Abraham M, Easow S, Saed T, Al-Muzeirei IA, Sugathan TN, Al-Mousawi M.** Hypercoagulability, a serious problem in patients with ESRD on maintenance hemodialysis, and its corrections after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:797-805.
27. **Quereda C, Pardo A, Lamas S, Marcen R, García-Avello A, Orofino L, Navarro JL, Ortuño J.** High prevalence of lupus anticoagulant in hemodialysis patients. *Life Support Syst* 1985; 3(S1):58-62.
28. **Quereda C, Pardo A, Lamas S, Orofino L, García-Avello A, Marcen R, Teruel JL, Ortuño J.** Lupus-like in vitro anticoagulant activity in end-stage renal disease. *Nephron* 1988; 49:39-44.

29. **Joseph RE, Radhakrishnan J, Appel GB.** Relationship of anticardiolipin antibodies (ACLA) to oxidative stress in hemodialysis (HD) [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:254.
30. **Love PE, Santoro SA.** Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Inter Med* 1990; 112:682-698.
31. **Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro S.** The use of the Dilute Russell Viper Venom Time for the diagnosis of lupus anticoagulants. *Blood* 1986; 68:869-874.
32. **Phillips AO, Jones HW, Hambley H, Hillis AN, Hendry BM.** Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in haemodialysis patients. *Nephron* 1993; 65: 350-353.
33. **Joseph RE, Valeri A, Appel GB.** Evidence for ongoing oxidative stress in hemodialysis patients [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:254A.
34. **Prakash R, Miller CC, Suki WN.** Anticardiolipin antibody in patients on maintenance hemodialysis and its association with recurrent AV graft thrombosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 347-235.
35. **Roubey RAS.** Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other antiphospholipid autoantibodies. *Blood* 1994; 84:2854-2867.
36. **Brey RL, Coull BM.** Antiphospholipid antibodies: origin, specificity, and mechanism of action. *Stroke* 1992; 23(suppl 1):I-15-I-18.00.
37. **Jamshid R, Reza SA, Abbas G, Raha A.** Incidence of arteriovenous thrombosis and the role of anticardiolipin antibodies in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2003; 35:275-282.
38. **McNiel HP, Chesterman CL, Krilis SA.** Immunology and clinical importance on antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49:193-280.
39. **Diskin CJ, Stokes TJ, Pennell AT.** Pharmacologic intervention to prevent hemodialysis vascular access thrombosis. *Nephron*. 1993; 64: 1-26.
40. **Page B, Zingraff J, Bourquelot P.** Clotting of vascular access in dialysis patients associated to anticardiolipin antibodies. *Kidney Int* 1992; 42: 223.
41. **Sitter T, Spannagl M, Schiffel H.** Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in patients treated with different methods of renal replacement therapy in comparison to patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Hematol* 1992; 65:79-82.
42. **Magy N, Gil H, Racadot E, Dupond JL.** Relative value of different antiphospholipid antibodies detected in a department of internal medicine: retrospective study of 124 patients. *Rev Med Interne* 2002; 23:696-702.
43. **Gargiulo P, Goldberg J, Romani B, Schiaffini R, Ciampalini P, Faulk W, McIntyre JA.** Qualitative and quantitative studies of antibodies to phospholipids in diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol* 1999; 118:30-34.
44. **Gin H, Vergnot V, Diakou V, Perret AM, Poix J, Cassagne C, Maneta-Peyret L.** Anti-phospholipid antibodies in diabetes mellitus. *Clin. Chem Lab Med* 2002; 40:604-608.
45. **Valeri A, Joseph R, Radhakrishnan J.** A large prospective survey of anti-cardiolipin antibodies in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 51:116-121.