Resistencia a la Proteína C activada en pacientes ingresados en la UCI del Hospital Naval de San Carlos

C. Montesinos Fernández[1], J.L. García Moreno[2], I. Alegría Mateos[3], J.A. Iravedra Gutiérrez[4]

RESUMEN

Antecedentes y objetivos. El 40% de los fenómenos trombóticos parece tener su origen en la resistencia a la proteína C activada. El motivo de este trabajo es comprobar su incidencia en pacientes ingresados en la UCI.

Lugar de realización. Todas las muestras, así como los análisis realizados se han efectuado en el Hospital Naval de San Carlos.

Material y métodos. Hemos aceptado para estudio los enfermos ingresados en la UCI de este hospital durante un período de nueve meses. Reunieron criterios de inclusión un total de 51 enfermos. De ellos 21 entraron a formar parte del grupo "A" o de origen trombótico (18, infarto agudo de miocardio y tres embolismo pulmonar) y 30 en el grupo "B" o no trombóticos. Se completó el estudio con el protocolo de trombofilia.

Resultados. En lo referente a la resistencia a la proteína C activada no hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa. Únicamente los valores medios de la proteína C eran inferiores en el grupo "A".

Conclusiones. La resistencia a la proteína C activada no parece tener una importancia fundamental en las trombosis de origen arterial.

PALABRAS CLAVE: Resistencia a la Proteína C Activada

Med Mil (Esp) 1996;52 (3): 236-238

INTRODUCCIÓN

El término trombofilia ha sido descrito por el British Committee for Standard in Haematology como los "desórdenes familiares o adquiridos en el sistema hemostático que predispone a la trombosis". El primer descubrimiento fue realizado por Egeberg en 1965, al relacionar un caso de trombosis al déficit de la antitrombina III (AT III) (1). Posteriormente se añadieron los déficit de otros inhibidores de la coagulación como son la proteína C (PC) y la proteína S (PS). Durante la década de los ochenta se realizaron multitud de estudios epidemiológicos sobre la frecuencia de estos déficit en población sana y en aquélla que había sufrido accidentes trombóticos (2,3).

El descubrimiento en 1993 por Dahlback de la resistencia a la proteína C activada (R-PCA), ha significado un cambio extraordinario en la comprensión del fenómeno tromboembólico (4). Algunos estudios muy recientes demuestran que cerca del 40% de todos los casos demostrados de trombofilias pueden tener su origen en este problema (Tabla 1). La resistencia a la R-PCA es una deficiencia hereditaria, dominante y autosómica, cuya etiopatogenia es una mutación puntual en el gen del factor V de la coagulación (G 1691-A). Esta mutación resulta del cambio de un amioácido (arginina) por otro (glutamina). Este cambio sucede en la posición 506 del factor V activado, dando lugar a lo que se conoce como el factor V de Leyden. Esta posición es, en condiciones normales, el punto de reacción de la proteína C activada, de tal manera que este cambio posicional de un aminoácido impide la degradación normal del factor V por la APC no definido previamente. Desde el descubrimiento de la R-PCA son multitud los trabajos que están intentando relacionarla con los diferentes eventos trombóticos, encontrándose al parecer en el 30-60 % de las trombofilias y en el 3-7% de la población sana.

Tabla 1. *Trombofilias*

20-40 %	Resistencia a la proteína C activada.
10 %	Déficit del factor XII (en discusión).
2-5 %	Deficiencias en la proteína C.
2-5 %	Deficiencias en la proteína S.
2-4 %	Deficiencias en antitrombina III.
2-3 %	Anticuerpos antifosfolipidos.
1 %	Alteraciones en el fibrinógeno.
1 %	Deficiencias en el cofactor II de la heparina.
1 %	Deficiencias en el plasminógeno.
10-15 %	Alteraciones en la fibrinolisis.

MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL

El grupo de estudio corresponde a enfermos ingresados en la UCI de este hospital en un período de nueve meses. A todos los pacientes se le realizó historia clínica, antecedentes familiares, edad, factores de riesgo y recurrencia trombótica. Se des-

[1] Cap. San. Med. Hematólogo
[2] Cte. San. Med. Médico intensivista
[3] DUE
[4] Cte. San. Med. Hematólogo
Servicios de Hematología y Medicina Intensiva del Hospital Naval de San Carlos. San Fernando (Cádiz).

Dirección para la correspondencia: Dr. Carlos Montesinos Fernández. Servicio de Hematología. Hospital Naval de San Carlos. Paseo del Capitán Conforto s/n. 11100 San Fernando (Cádiz).

Fecha de recepción del manuscrito: 28 de mayo de 1996
Fecha de aceptación del manuscrito: 14 de julio de 1996

cartó a aquellos pacientes en tratamiento heparínico o con antivitaminas K orales. También se descartó a los pacientes con presencia o sospecha de hepatopatía comprobada en la historia clínica, pruebas hepáticas rutinarias o estudios básicos de coagulación. También se descartaron los pacientes nefróticos o que tomaban anticonceptivos orales. Cumplieron estos requisitos de inclusión un total de 54 enfermos, que fueron divididos en dos grupos. El grupo A corresponde a aquellos cuyo motivo de ingreso obedeció a causa trombótica (18, infarto agudo de miocardio, cuatro, embolia de pulmón). El grupo B lo forman 32 pacientes cuyo motivo de ingreso no era trombótico.

MÉTODO

La extracción de sangre se realizó, en el momento de ingreso en la unidad, en tubos con citrato sódico al 0,1 M. El plasma pobre en plaquetas fue obtenido por centrifugación a 1.800 G. El plasma pobre en plaquetas fue congelado, hasta su utilización, en alícuotas, a una temperatura de -30 °C. Todas las determinaciones de este trabajo se realizaron en el Laboratorio de Hematología de este hospital.

A los pacientes del grupo A se les realizó, además de la R-PCA, las siguientes pruebas: PC, PS, AT-III inmunológica y funcional, fibrinógeno inmnunológico, anticuerpos anticardiolipinas (ACA), anticoagulante lúpico (VVD). A todos los pacientes del grupo B se les realizó la R-PCA y, opcionalmente, el resto de pruebas. A los dos grupos se les realizó de manera sistemática la TTPA, TP y fibrinógneo.

Hemos utilizado para las diferentes pruebas los siguientes métodos: R-PCA (Coatest APC Resistance, Chromogenix, Suecia), Proteína C anticoagulante (Acticlot C, American Diagnostica Inc.), Antitrombina III funcional (Coacute Antithrombin III, Chromogenic), Antitromina III inmunológica (Antithrombin, Boheringer Mamnhein), Fibrinógeno inmunológico (Fibrinogen, Boheringer Mamnhein), veneno de víbora de Russell (Dvvtest, American Diagnostica Inc), anticuerpos anticardiolipinas (Elisa, Menarini).

TÉCNICA ESTADÍSTICA

El análisis de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Los datos fueron registrados y procesados mediante el programa EPI-INFO.

RESULTADOS

El estudio mostró los siguientes resultados (Tabla 2):

R-PCA: En el grupo B la media fue de 2,165 ± 0,35 (media ± desviación estándar). En el grupo A la media fue de 2,2 ± 0,5. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,1$). En el grupo A hemos encontrado a cinco pacientes con valores inferiores a los considerados normales por la casa comercial (ratio 2), con valores de: 1,9; 1,9; 1,8; 1,48 y 1,4. En el grupo B se han valorado 8 casos por debajo del límite inferior, pero tan sólo uno por debajo de 1,6, valor considerado como límite entre homo y heterocigótico.

Proteína C: En el grupo A la media fue del 95,9% ± 25,86%. En el B la media ha sido de 118,65% ± 16,9%. Las diferencias rozaron la significación ($p < 0,1$). En el grupo A hubo dos valores patológicos (62% y 22%). En el B no se encontró ninguno.

Tabla 2. *Resultados patológicos*

	Grupo A		Grupo B	
	N	%	N	%
R-PCA	5/21	23,8	8/30	26,6
Proteína C	2/21	9,5	0/10	0
Proteina S	1/21	4,7	0/12	0
Antitrombina III	2/21	9,5	0/12	0
VVD	1/15	6,6	1/10	10
ACA	1/18	5,5	1/5	20

Proteína S: La media del grupo A fue del 93,4% ± 19,54%. En el B los datos fueron 99% ± 11% (no significativo). En valores absolutos hemos encontrado un déficit del 54% en el A y ninguno en el B.

Antitrombina III: Su valoración funcional en el grupo A tuvo una media del 78,3% ± 13,2% y en el B del 82,4% ± 9,1%. En el grupo B no hemos encontrado ningún déficit; sin embargo en el A se obserevaron dos valores del 50 y 59%. El primer valor en su comprobación cuantitativa por inmunodifusión radial fue del 60%; sin embargo el segundo tuvo un valor del 100 %, lo cual puede representar una disproteinemia del tipo II.

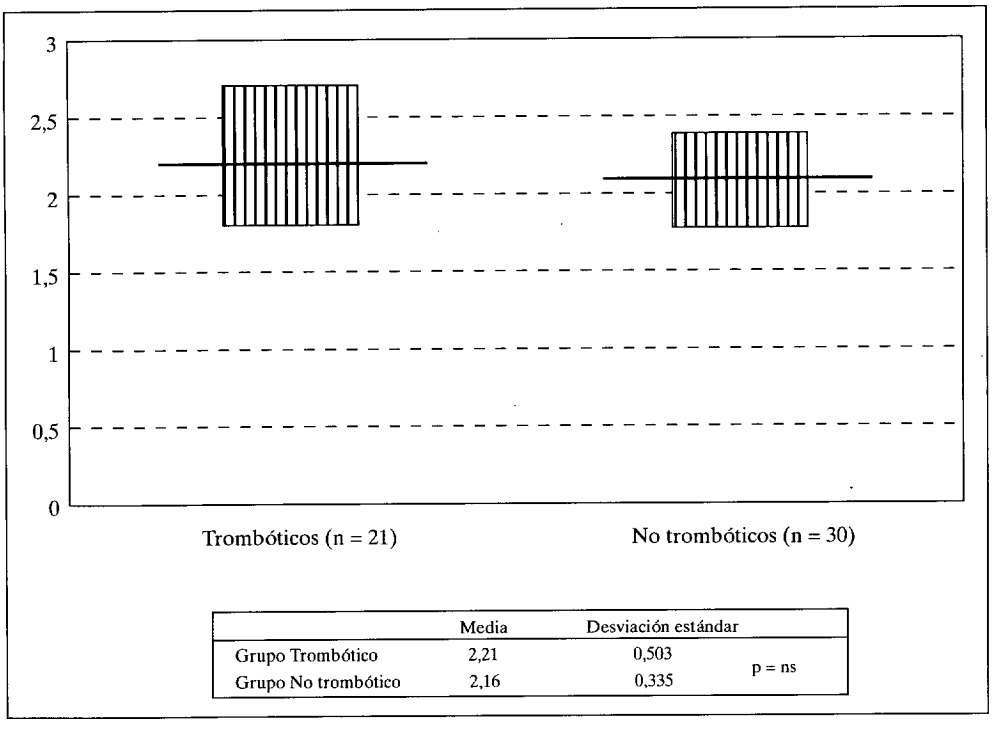
Anticuerpos antifosfolípidos: En cada grupo se encontró un caso de ACA positivo. También hubo un caso de VVD positivo en ambos grupos (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Aunque son innumerables los trabajos que relacionan las alteraciones específicas de las proteínas plasmáticas de la coagulación de origen congénito y la enfermedad tromboembólica, son menos los trabajos que relacionan las trombofilias congénitas y adquiridas (5,6). El objeto del presente trabajo no se limita a la enfermedad tromboembólica de origen venoso, sino a cualquier tipo de obstrucción vascular, ya sea venosa o arterial, lo cual pudo condicionar los resultados.

En cuanto a los resultados de la trombofilias adquiridas los resultados han sido similares en ambos grupos. Más interesantes han sido los resultados de las congénitas. El objetivo fundamental de este trabajo era evaluar la prevalencia de la R-PCA entre pacientes trombóticos y no trombóticos (Figura 1). Los resultados han sido muy similares en ambos grupos. Quizás se demuestre en futuros trabajos que existe algún otro factor desencadenante o predisponente (7).

En el resto de parámetros estudiados destaca la disminución significativa de las medias en la Proteína C (Figura 2). En cuanto a los valores absolutos que consideramos anormales, nos planteamos el mismo problema que otros autores, puesto



	Media	Desviación estándar	
Grupo Trombótico	2,21	0,503	p = ns
Grupo No trombótico	2,16	0,335	

Figura 1. *Resultados de la resistencia a la proteína C activada.*

que es difícil diferenciar el valor bajo de la normalidad en individuos con deficiencias heterocigóticas. Hemos fijado como límite arbitrario el 55%, tanto en la PC como en la PS. Valores entre el 55% y el 80% son frecuentes y puede que realmente alguno sea una deficiencia. No hemos encontrado ninguna disfibrinogenemia y tan sólo una disproteinemia de la AT III.

Para el resto de proteínas plasmáticas cuyo déficit puede ser causa de trombosis, como son los déficit del factor XII (8), activador tisular del plasminógeno, plasminógeno, inhibidor de la actividad del plasminógeno y cofactor II de la heparina, hemos aceptado la recomendación del Comité Británico para Estandarización en Hematología, el cual cree que dada su baja frecuencia no es necesario su estudio rutinario.

La conclusión de este trabajo es que la mayoría de los enfermos trombóticos estudiados son de origen arterial y edad media que posiblemente no son trombofílicos congénitos, razón por la cual los dos grupos son muy similares. En cuanto al procentaje de resultados positivos observados, no son muy diferentes a los encontrados por otros autores en trabajos similares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Egeberg o. Inherited antithrombin II deficiency causing trombophilia. Thromb Diath Haemorrahg 1965;13:516-530.
2. Finazzi G, Radice E, Armato. Prevalence of antithrombin III deficiency in blood donors selected for personal or familiar history of venous thrombosis. Res Clin Lab 1985;15:173-176.
3. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. British Conmitte for Standard in Haematology 1990;49:703.
4. Dahlback B, et al. Familiar thrombophilia due to a previously unrecognized. Mechanism characterized by pour anticoagulant response to actived protein C. Proc Natl Acad 1993;90:1004.
5. Malm J, Laurell M, Dahlback B. Thromboembolic disease. Critical evaluation of laboratory investigation. Thromb Haemost 1992;68:7-13.
6. Bick R, Backer W. Deep Vein Thrombosis: Prevalence of etiology factors. Sem Thromb Haemost 1992;18:267-274.
7. Mandel H, Brener B, Berant M, et al. Coexistence of herditary homocystinuria and factor V Leiden. Efect on thrombosis. New Eng J Med 1996;12:763-768.
8. Habmayer W. Prevalence of factor XII deficiency among 426 pacients with coronary heart disease awaiting cardiac surgery. Coron Art Dis 1994;5:451.

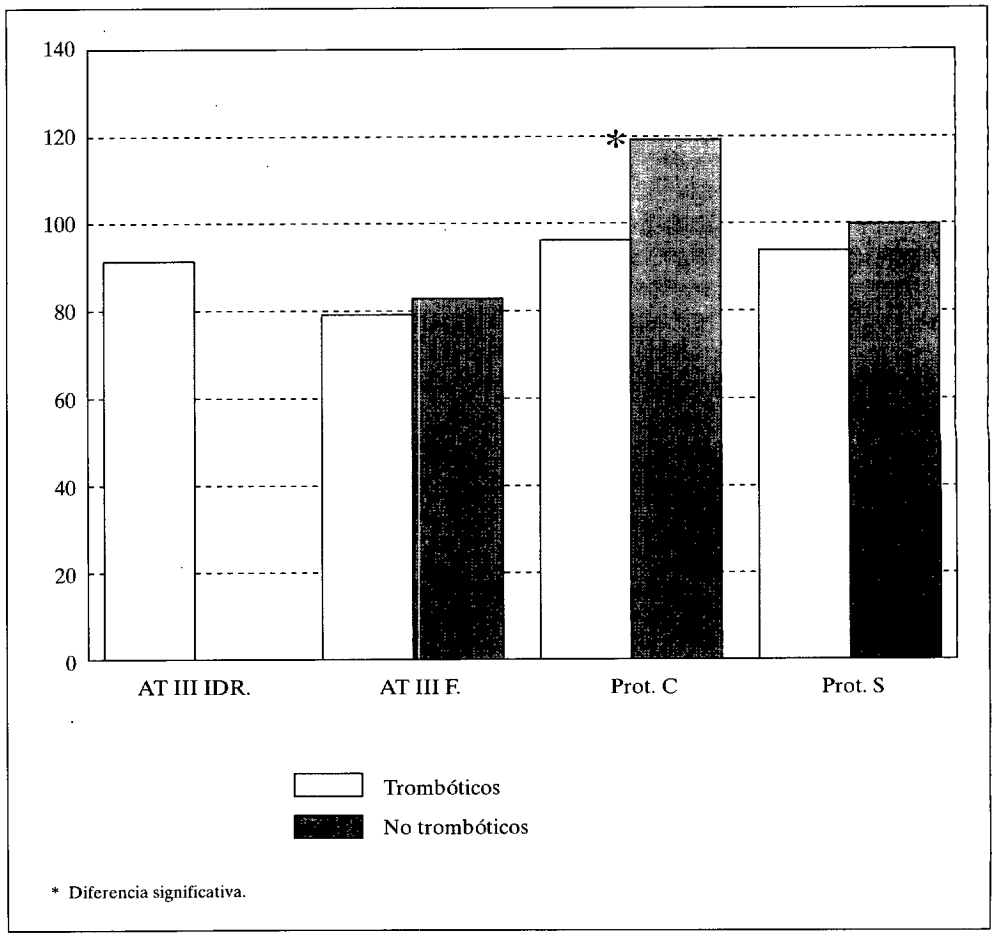


Figura 2. *Resultados del estudio de hipercoagulabilidad.*
AT III IDR. Antitrombina III por inmunodifusión radial. AT III F. Antitrombina III funcional. Prot C. Proteína C. Prot S. Proteína S. Los resultados ienen dados en porcentaje.