

La prueba de Sulfato de Protamina, una determinación controversial

DR. FERNANDO ATMETLLA M.*

INTRODUCCION

Dentro de las llamadas "pruebas de paracoagulación", las que emplean el Sulfato de Protamina (SP), son las más utilizadas, ya que han demostrado ser métodos rápidos y sencillos para el diagnóstico del síndrome de coagulación intravascular (CIV).

Kowalski (6), fue el primero que sugirió la utilización de la prueba en el CIV, ya que detectaba "fibrina" en sangre circulante. Sin embargo su método era muy sensible pero poco específico (14), ya que usaba concentraciones relativamente altas de sulfato de protamina, por lo que formaba un precipitado de fibrinógeno más que de otros factores (11).

Debido a esto, aparecieron rápidamente en la literatura una serie de modificaciones (3,5,8,9,11), tendientes todas a darle más especificidad a la prueba, motivo por el cual he considerado de interés práctico hacer un análisis crítico de los resultados obtenidos por diferentes autores y por nosotros con el fin de plantear el hecho de si la prueba es útil o no como parámetro adicional en el diagnóstico del CIV.

COMENTARIOS

Torres y colaboradores (13), utilizando la técnica de Lipinski (9), en donde los resultados se obtienen en Densidad Óptica, encontraron que las cifras guardaban una notable relación con los niveles de fibrinógeno plasmático, de ahí que los pacientes con valores muy bajos de fibrinógeno —y por lo tanto con un cuadro de CIV más característico—, daban normal la prueba.

Niewiarowski (11), y Gurewich (3), propusieron una técnica en donde se usan diluciones seriadas de sulfato de protamina, con lo cual lograron aumentar la sensibilidad a los productos de degradación de la fibrina y obviar el problema del fibrinógeno, ya que la precipitación de éste es claramente diferente al que forman los productos de degradación de la fibrina y, a su vez, da negativa en estados fibrinolíticos primarios. Nosotros (1), utilizando la modificación de los autores en 100 personas normales y en 100 pacientes con diferentes condiciones clínicas, obtuvimos un 4% de positividad en los primeros y

* Cátedra de Hematología, Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

un 32% en los segundos. En el estudio del autor de la prueba (3), de 50 sujetos normales 5 fueron positivos, 4 de los cuales eran mujeres, y se relacionó la positividad en ellas con sus períodos menstruales. Sin embargo en el caso nuestro, los 4 sujetos eran varones adultos, considerando que la positividad de la prueba se puede atribuir a una posible activación del mecanismo de coagulación en el momento de la venipuntura. En el grupo de los 100 enfermos obtuvimos la prueba positiva —globalmente— en el 32% de los casos lo cual establece una marcada diferencia con la población normal (diferencia significativa al 1% de probabilidad). Este grupo estaba constituido por pacientes con trastornos que podrían condicionar CIV, tales como desnutridos, mordidos de serpiente, trastornos renales, tromboflebitis, sospecha de embolia pulmonar, trastornos hepáticos y problemas hematológicos.

Jacobsen et al (4), con el mismo método empleado por nosotros, encontraron la prueba negativa en 22 personas normales, 6 pacientes con concentraciones de fibrinógeno mayores de 600 mg% y en 7 con cirrosis severa, dándoles únicamente positiva en 6 de 9 pacientes con cuadros clínicos de coagulación intravascular. Ellos comentan que la prueba de sulfato de protamina es difícil de leer y que un gel sólido raramente se encuentra, por lo que la interpretación de ella tiene sus limitaciones. Gurewich, en carta al editor (2), le hace ver a los autores antecitados que los problemas que observaron se debían a que utilizaron plasma oxalitado en vez de citratado, y a que usaron sulfato de protamina de la casa Upjohn en vez de la Lilly. Esto último es de gran importancia ya que el sulfato de protamina es una preparación biológica cuyas propiedades químicas varían con la fuente y el método de preparación. Asimismo, el Dr. Gurewich había comprobado que el reactivo de la casa Upjohn no se debe usar en la prueba ya que no induce fácilmente la paracoagulación.

Pérez (12), en un estudio muy detallado realizado en 45 niños con CIV, con edades que comprendían desde 1 día hasta 12 años 11 meses, encontró la prueba positiva en 26 casos, o sea en el 60% de la casuística, mientras que con otras determinaciones como el tiempo de tromboplastina parcial y el fibrinógeno, estadísticamente sólo encontró 17 valores anormales con la primera y 7 con la segunda.

Por otra parte Landero et al. (7), estudiaron 25 sujetos sanos de ambos sexos y 100 pacientes internados con diferentes condiciones clínicas a los cuales les realizaron la prueba de sulfato de protamina de Gurewich junto con las siguientes otras determinaciones: gelificación con etanol, lisis de euglobulinas, conteo de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, tiempo de coagulación del plasma recalcificado, tiempo de trombina, dosificación de fibrinógeno, investigación de criofibrinógeno, determinación porcentual de anomalías eritrocíticas compatibles con CIV, y las pruebas inmunológicas que emplean sueros específicos antifibrinógeno o antifibrina como son la floculación de Ferrera y Murat y la inmunolectroforesis cruzada para detectar moléculas inmunológicamente semejantes al fibrinógeno (MISFI). Con los resultados que obtuvieron efectuaron un estudio estadístico muy completo en donde encontraron valores de X^2 altamente significativos con "p" menor de 0.001 para las pruebas inmunológicas y para la de sulfato de protamina. Le siguieron en el orden etanol, fibrinógeno y anomalías eritrocíticas.

DISCUSIONES Y CONCLUSIONES

Con base en los resultados de los autores previamente citados y en los obtenidos en nuestro laboratorio, se puede llegar a las siguientes conclusiones:

1. El síndrome de coagulación intravascular es un proceso muy dinámico, que presenta diferentes etapas y cuya intensidad puede variar mucho dependiendo de la entidad primaria que lo esté desencadenando, motivos por los cuales no existe una sola prueba sencilla y adecuada capaz de detectarlo en su totalidad.
2. La prueba de sulfato de protamina en diluciones seriadas (3), es de fácil realización, reproducible y económica, por lo que puede ser llevada a cabo en cualquier laboratorio. Además es una de las más sensibles existentes ya que como lo demuestran sus autores (3,11), es capaz de detectar de 2.5 mg% de monómetros de fibrina y de 5-10% de productos de degradación de la fibrina (X^o), cifras que no son detectables por otros métodos, lo cual explicaría que no siempre se correlacione con esos otros menos sensibles. Esta característica de la prueba es muy importante, pues como es bien sabido el CIV se presenta con mucha mayor frecuencia en su forma crónica —que puede pasar inadvertido—, y no en su forma aguda —que es muy severa y fácil de diagnosticar—, por lo que detectándolo inicialmente con una prueba sensible permite tomar las precauciones necesarias ante la posibilidad de que transforme a la forma aguda.
3. El síndrome de CIV crónico, descrito primeramente por McKay (10), se caracteriza por presentar como únicas pruebas alteradas la presencia de productos de degradación de fibrinógeno/fibrina aumentados y el cómputo de plaquetas ligeramente disminuido. Las demás determinaciones de coagulación están normales o incluso en concentraciones más altas de lo normal como sucede en el fibrinógeno y otros factores de coagulación, las cuales aumentan más en respuesta a una ligera caída de ellos, al producirse el estímulo inicial. De nuevo insistimos en la necesidad de contar con una prueba sensible para detectar esos productos de degradación.
4. Por otra parte está bien demostrado que la prueba que preconizamos da negativa en la etapa de fibrinólisis secundaria, mientras otras como las inmunológicas no diferencian la fase de coagulación intravascular de la de fibrinólisis secundaria, dando positivas en ambas. Esto nos explica por qué la prueba de sulfato de protamina no da positiva en todos los casos agudos.
5. Una desventaja sería de la técnica estriba en el hecho de que utilice plasma y no suero ya que cabe la posibilidad de que por una mala venipuntura introduzcamos tromboplastina tisular y se genere trombina in vitro, sin que realmente el paciente la tenga circulando intravascularmente. Esta podría ser la causa por la cual nosotros obtuvimos resultados positivos en 4 de los 100 donadores de sangre aparentemente normales. Esto se puede obviar haciendo siempre una buena venipuntura o utilizando el método de la doble jeringa.
6. En el diagnóstico del síndrome de coagulación intravascular se debe realizar un número de pruebas entre mayor mejor, con el fin de interpretarlas como un todo en unión de la clínica, con el fin de decidir si el paciente está o no presentando esta patología, en qué magnitud y si es necesario dar o no tratamiento o tomar las precauciones necesarias para evitar que vaya a desencadenar el cuadro en un síndrome agudo. Interpretando los resultados en esta forma, la prueba de sulfato de protamina no debe faltan dentro del grupo de determinaciones escogidas para este fin, fundamentalmente por su sensibilidad, rapidez y facilidad de

realizarse, por lo que se considera, con las modificaciones que ha recibido, un buen método para ese objetivo, por lo que el aspecto controversial parece deberse más que nada a aspectos técnicos y analíticos y no a la bondad del mismo.

RESUMEN

Se presenta un análisis crítico de los resultados obtenidos por diferentes autores y por nosotros con la prueba de sulfato de protamina para el diagnóstico de coagulación intravascular.

Se llega a la conclusión de que al no existir una sola prueba adecuada que permita detectar el síndrome en todas sus etapas, la de sulfato de protamina presenta muchas ventajas tales como ser muy sensible, rápida y fácil de realizar, por lo que debería incluirse entre las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de este síndrome.

SUMMARY

A critical analysis of the results obtained by several authors along with those obtained in our laboratory with the protamine sulphate test in the diagnosis of the intravascular coagulation syndrome is presented.

These data had led to the conclusion that since there is not a simple and adequate test to detect this syndrome in all its phases, the one reported in this paper presents many advantages since it is sensitive, fast and easy to perform. Due to these advantages it should be included among the laboratory test for the diagnosis of this syndrome.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ELIZONDO, J., ATMETLLA, F., RAMÓN, MARIETA.
Utilidad de la prueba de sulfato de protamina en diluciones seriadas en pacientes con enfermedades que pueden condicionar coagulación intravascular diseminada. En resúmenes del XV Congreso Médico Centroamericano, San José, Costa Rica, 1973.
- 2.—GUREWICH, V.
Letter to the Editor. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.* 29:753, 1973.
- 3.————, AND ELIZABETH, HUTCHINSON.
Detection of intravascular coagulation by a serial dilution protamine sulphate test. *Annals of Internal Medicine*, 75:895-902, 1971.
- 4.—JACOBSEN, C. D., AND SOUTHERS, NANCY, J.
Tthanol gelation and protamine sulphate test. Comparison and critique. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.* 29:130-134, 1973.
- 5.—KIDDER, W. R., LOGAN, L. J., RAPAPOR, S. I., AND PATCH, MARY JANE.
The plasma protamine paracoagulation test: *Clinical and Laboratory Evaluation. Am. J. Clin. Pathol.* 58:675-686, 1972.
- 6.—KOWALSKI, E.
Fibrinogen derivatives and their biologic activities. *Seminars in Hematology*, 5(1): 45-59, 1968.
- 7.—LANDERO, NORMA, LABASTIDA, H., GAMBOA, I., RUIZ, G.
Evaluación de un grupo de pruebas de laboratorio en el diagnóstico del síndrome de coagulación intravascular diseminada. En resúmenes del Segundo Seminario de Hematología, pág. 65-69. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional, 1975.

- 8.—LATALLO, Z. S., WĘGRZYNOWICZ, Z., TEISSEYRE, E. AND MARÍA KOPEC.
Simple and rapid evaluation of the intravascular coagulation and fibrinolytic states by application of protamine sulphate and reptilase R. *Scand. J. Haematol.* 13:387-388, 1970.
- 9.—LIPINSKI, B. AND WÓROMSKI, K.
Detection of soluble fibrin monomer complexes in blood by means of protamine sulphate test. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 20:44, 1968.
- 10.—MCKAY, D. C.
Blood coagulation and toxemia of pregnancy. Section IX en Kincaid-Smith, Mathew, and Becher, E. L. *Glomerulonephritis, morphology, natural history and treatment.* 1^o Ed. XIII + 1238 pp. John Wiley and Sons, New York, 1973.
- 11.—NIEWIAROWSKI, S. AND GUREWICH, V.
Laboratory identification of intravascular coagulation. The serial dilution protamine sulphate test for the detection of fibrin monomer and fibrin degradation products. *J. Lab. Clin. Med.* 77(4):665-676, 1971.
- 12.—PÉREZ, A.
Heparinoterapia en Pediatría. Tesis de grado, Hospital Infantil de México, 1975.
- 13.—TORRES, A., LUCÍA, J. F., GIRALT, M. AND RAICHS, A.
Los "tests" de paracoagulación en el diagnóstico del síndrome de coagulación intravascular diseminada: análisis crítico. *Sangre* 18:69-79, 1973.
- 14.—YIP, M. L. B., LEE, S. AND SACKS, H. S.
Nonspecificity of the protamine test for disseminated intravascular coagulation. *Am. J. Clin. Pathol.*, 57:487-488, 1972.