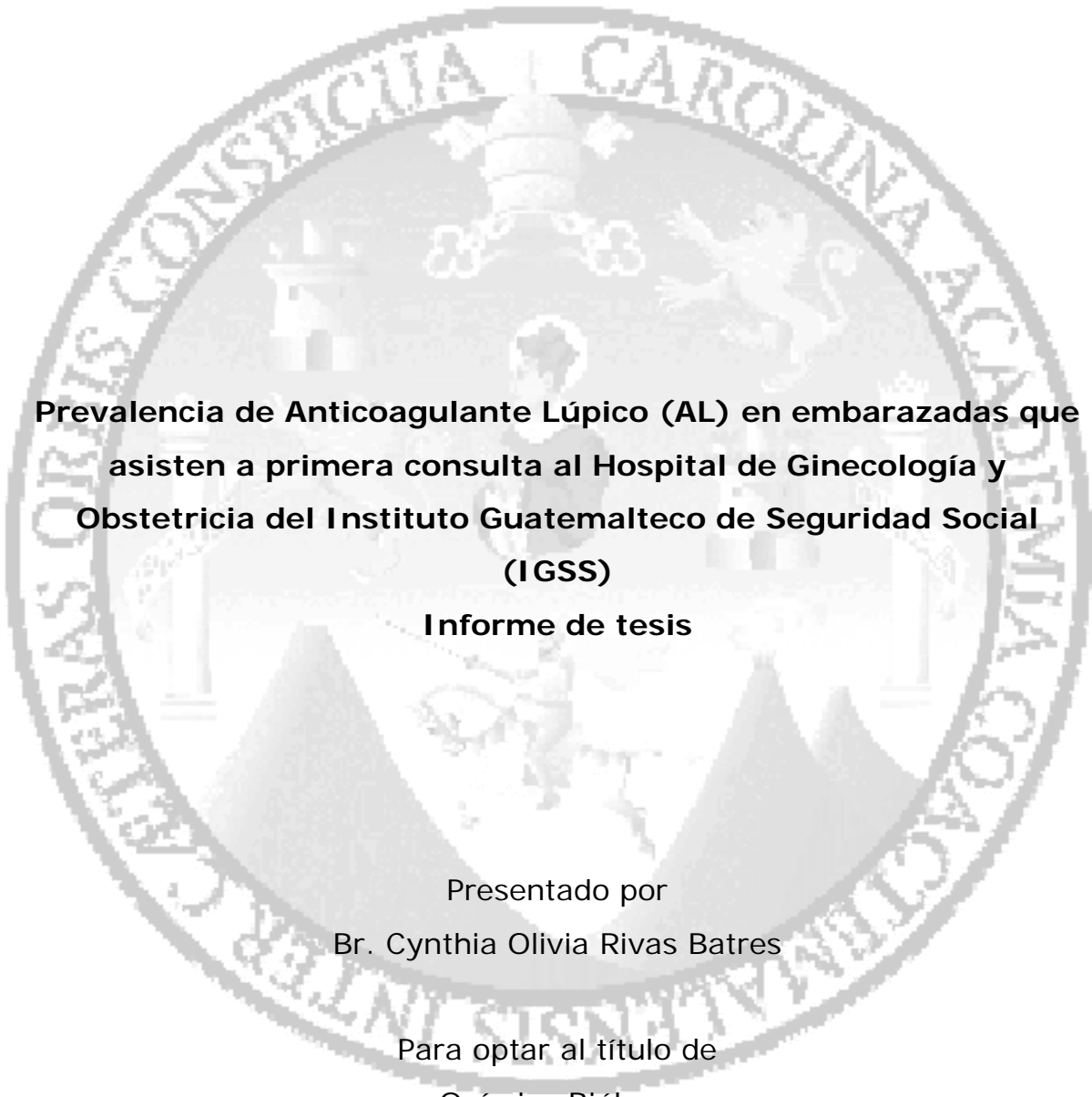


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**Prevalencia de Anticoagulante Lúpico (AL) en embarazadas que
asisten a primera consulta al Hospital de Ginecología y
Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
(IGSS)**

Informe de tesis

Presentado por

Br. Cynthia Olivia Rivas Batres

Para optar al título de
Químico Biólogo

Guatemala, enero de 2005

ÍNDICE

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCIÓN	3
III.	ANTECEDENTES	4
	A. Historia	4
	B. Factores asociados con aborto espontáneo	7
	C. Anticuerpos antifosfolipídicos (AAF)	8
	D. Síndrome Antifosfolipídico (SAF)	9
	1. Tipos de SAF de acuerdo a su asociación o no a otras patologías	10
	2. Signos y síntomas	10
	3. Patogénesis	12
	4. Diagnóstico	13
	5. Diagnóstico diferencial	18
	6. Epidemiología	19
	7. Tratamiento	20
	8. Profilaxis	20
IV.	JUSTIFICACIÓN	22
V.	OBJETIVOS	24
	A. Generales	24
	B. Específicos	24
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS	25
VII.	RESULTADOS	35
VIII.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	45
IX.	CONCLUSIONES	49
X.	RECOMENDACIONES	50
XI.	REFERENCIAS	51
XII.	ANEXOS	56

I. RESUMEN

El Síndrome Antifosfolipídico (SAF) es un desorden caracterizado por la pérdida de embarazos a repetición, desórdenes tromboembólicos y por la persistencia de Anticuerpos Antifosfolipídicos (AAF) circulantes. Entre los AAF mayormente asociados con abortos se encuentran el Anticoagulante Lúpico (AL) y los Anticuerpos Anticardiolipina (AAC).

Este estudio pretendió determinar la prevalencia de AL en una población normal de embarazadas.

Previo a la obtención de muestra las pacientes fueron entrevistadas por medio de una ficha epidemiológica que incluyó preguntas relacionadas con algunos hábitos, terapéutica, antecedentes clínicos y características demográficas.

La obtención de muestra se llevó a cabo al momento que la paciente realizó su procedimiento de rutina, el cual consistía en la extracción de una muestra sanguínea para hematología y otra para serología; esto con el objetivo de no afectar a la paciente respecto al tiempo de permanencia en el laboratorio clínico. En cuanto a la extracción de muestra, la dirección del mismo asignó a una técnico laboratorista que estuvo a cargo de la extracción sanguínea de la totalidad de muestras de las pacientes participantes.

La metodología utilizada fue la determinación de tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina (TTPa), utilizando para ello el equipo Sysmex CA-500 con reactivos de Dade Behering. Se tomó como resultados prolongados para TP los iguales o mayores a 14 segundos, mientras que para TTPa los mayores o iguales a 40 segundos.

La muestra de estudio fue conformada por 200 embarazadas seleccionadas al azar que asistieron a primera consulta al Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) entre el 29 de agosto y 28 de septiembre del 2005.

Entre las características obtenidas a partir de la ficha epidemiológica se pudo determinar que las pacientes se encontraban en el rango etáreo entre 19-27 años (69%), eran alfabetas (99%), de etnia no indígena (88%), originarias del Departamento de Guatemala (60%) y residentes en este mismo (100%), que se encontraban en el primer trimestre de embarazo (48%), no poseían antecedente de aborto (85%); no presentaron asociación con patología adyacente (90%), no utilizaban drogas de carácter ilícito (100%), su resultado de serología para sífilis fue no reactivo (100%), no utilizaban anticonceptivos (53%) y no se encontraban bajo tratamiento farmacológico (79%).

De la totalidad de muestras evaluadas (n=200) se observó que el 2% (n=3) presentaron TP mayor o igual a 14 segundos y ninguno (0%) mayor al punto de corte ($\geq 100\%$) para el porcentaje de actividad del TP. En cuanto a TTPa el 4% (n=7) de las pacientes presentaron prolongación, al mezclar el plasma problema con plasma normal, se obtuvo una corrección del 100%, por lo que no fue necesario realizar Inmunoensayo Ligado a Enzimas (ELISA) para AAC.

La intervención médico profiláctica no fue necesaria ya que no se obtuvo resultados patológicos, por lo que se procedió a archivar los registros de los resultados obtenidos.

Por lo anterior se concluye que para esta población la prevalencia existente es del 0%, por lo que la implementación del protocolo para determinación de AL en pacientes de rutina no es necesaria.

II. INTRODUCCIÓN

La relación entre los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) y la pérdida de embarazos fue establecida hace más o menos 25 años. Esta asociación fue dada por Harris y colaboradores, proponiendo la pérdida fetal como el primer criterio clínico de este síndrome autoinmune. Afortunadamente, un tratamiento adecuado de la paciente embarazada con síndrome antifosfolipídico (SAF) disminuye la morbimortalidad materno-fetal (1,2-5).

El anticoagulante lúpico (AL) es miembro de la familia heterogénea de anticuerpos antifosfolipídicos que se dirigen básicamente contra las proteínas de membrana protrombina y β_2 -glicoproteína I (β_2 -GPI). El AL actúa inhibiendo pruebas de coagulación *in vitro* tales como el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) y tiempo de protrombina (TP) (1, 6-10).

La persistencia de pruebas positivas para AL y/o títulos altos de anticuerpos anticardiolipina (AAC) aunada a un cuadro clínico caracterizado por trombosis venosa y/o arterial, abortos a repetición o pérdidas fetales y trombocitopenia se define como SAF. Las complicaciones obstétricas son las más comunes en pacientes con SAF, por lo que es una de las patologías autoinmunes que mayormente se asocia al embarazo (2-6,11).

En el período de agosto a octubre de 2005 se determinó la prevalencia de AL en embarazadas que asistieron a primera consulta al Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social a partir de la medición de tiempos de coagulación (TP, TTPa) en pacientes seleccionadas al azar hasta completar la muestra de estudio (n =200), a los sueros cuyos resultados fueron altamente sospechosos de AL se les realizó un ensayo inmunoenzimático (ELISA) para determinar AAC.

III. ANTECEDENTES

A. Historia

En 1906 Wassermann y colaboradores realizaron la primera detección de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) en pacientes con sífilis, utilizando solución salina con extracto de hígado y bazo de un feto con sífilis congénita; la mezcla produjo reacción positiva al combinarse con suero de otro paciente con sífilis. El anticuerpo fue llamado Reactivo de Wassermann y la prueba fue introducida para el serodiagnóstico de sífilis (5,11).

La primera descripción de AAF fue dada por Conley y Hartman en 1952, a partir de un trastorno de la coagulación en dos pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), cuyos plasmas mostraban actividad anticoagulante en los ensayos de coagulación *in vitro*. Ambos pacientes presentaban serología para sífilis falsa positiva. Dichos pacientes mostraban una prolongación de TTPa que no corregía con la adición de plasma normal. Posteriormente este agente se encontró asociado a otras enfermedades autoinmunes, trastornos mieloproliferativos, neoplasias, reacciones a drogas e inclusive en ausencia de enfermedad. Por muchos años se le dio poca importancia, sin embargo se reconoció su presencia en pacientes con LES y se estableció su relación con mal pronóstico durante la gestación; años más tarde dicho agente sería llamado AL. En estudios posteriores pudieron observar que este agente producía prolongación de las pruebas de la coagulación dependientes de fosfolípidos: TTPa, tiempo de veneno de víbora de Russel (TVVR) y a veces el TP. Muchos de estos pacientes también presentaban reacción serológica falsa positiva para sífilis. En un principio se planteó que se trataba de un solo anticuerpo que se detectaba en tres formas distintas; posteriormente con los avances de la

inmunología pudieron detectarse otros anticuerpos a los cuales se les llamó AAC y más tarde se encontraron pacientes con niveles moderados de AAC sin evidencia de AL y viceversa, por lo que actualmente se considera que hay más de un AAF (5, 11-16).

En 1957, Laurell y Nilsson llevaron a cabo el primer reporte de asociación entre serología para sífilis falsa positiva y alteración de la coagulación y aborto recurrente.

El término AL es utilizado por primera vez por Feinstein y Rapaport en 1972 en una revisión sobre anticoagulantes y aunque reiteradamente se ha señalado como incorrecto, el uso de este término ha permanecido por años. El nombre de AL se atribuye al hecho que *in vitro* prolonga las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos y como se mencionó anteriormente fue descrito por primera vez en LES (11,17-20).

Así mismo en 1972 Lechner publica la incidencia de trombosis arterial o venosa en pacientes con AL (11).

En 1980 Firkin sugiere relación entre aborto recurrente y AL; dicho hallazgo fue confirmado por Deme, quien con un grupo de colaboradores realiza un estudio en 40 pacientes con LES con antecedente de uno o más embarazos; los resultados obtenidos fueron muy interesantes, ya que 23 de las 40 pacientes manifestaron tener antecedentes de aborto y a la vez presentaron alta frecuencia de AL y AAC (11).

El SAF es descrito por primera vez 1983 por Huges y en el mismo año Harris y colaboradores realizan radioinmunoensayos utilizando cardiolipina como antígeno. A finales de 1983 Love y Santoro presentan estudios en pacientes con LES positivos para AAC con un 59 por ciento pérdida fetal y AAC negativos con un 5 por ciento pérdida fetal (5,11).

En 1990 se descubre que los AAC necesitan de una proteína que actúa como cofactor, la β_2 -GPI del plasma.

Nueve años más tarde Kupfermine y colaboradores determinan que el estado de hipercoagulabilidad aumenta el riesgo de preeclampsia, desprendimiento de placenta y trombofilias hereditarias. Además analizó, las alteraciones genéticas y mutaciones, importancia del infarto placentario y evaluó la Anexina V, anticoagulante natural potente que actúa previniendo la trombosis y manteniendo la fluidez de la circulación (14).

La asociación entre la serología falsa positiva para sífilis y la presencia de AAC no pudo estudiarse a profundidad hasta el desarrollo de métodos mucho más sensibles como lo son el radioinmunoensayo (RIA) y el método inmunoenzimático (ELISA) (21,22).

En la actualidad se ha establecido relación entre SAF y pérdidas fetales intrauterinas o aborto diferido, es decir la retención del producto de la gestación sin vida por un período prolongado, que se fija en dos meses o más. Se ignoran las causas de este tipo de aborto espontáneo y sus mecanismos patogénicos, pero a través de múltiples estudios se ha logrado establecer asociación entre éste y algunos factores predisponentes (4).

B. Factores asociados con aborto espontáneo

1. Genéticos

Mediante la exploración genética de material de abortos tempranos espontáneos, se ha detectado que 50 al 60 por ciento presentan anomalías cromosómicas, siendo las trisomías, las poliploidías y las monosomías, en ese orden, las principales causas (4).

2. Infecciosos

Distintas infecciones pueden afectar al feto y provocarle la muerte y a su vez provocar contracciones uterinas. Las infecciones que mayormente se relacionan con aborto espontáneo son: Rubéola, Citomegalovirus y otras virosis en general (4).

3. Físicos y químicos

Los traumatismos, en especial los directos, a los que les sigue una hemorragia, pueden desencadenar un aborto espontáneo (4).

4. Anticuerpos antifosfolipídicos

La hipótesis de mayor aceptación en la actualidad es la de niveles elevados de anticuerpos antifosfolipídicos en la embarazada, principalmente AL y AAC acompañados de disminución de las prostaciclina y aumento del tromboxano y en consecuencia trombosis (4).

C. Anticuerpos antifosfolipídicos (AAF)

La denominación de AAF incluye AAC, AL y Anti β_2 -glicoproteína I (Anti β_2 -GPI), así como anticuerpos contra otros fosfolípidos tales como fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol o ácido fosfatídico (12).

La diversidad y variabilidad de los diferentes AAF, condujo a muchos expertos de diferentes centros del mundo como Gharavi, Harris, Hughes, Khamashta, Lockshin, y Piette, entre otros, a desarrollar nuevos criterios para la clasificación del SAF mediante un consenso internacional, recientemente publicado (Anexo 1). Dicho consenso destaca que para el diagnóstico de SAF deben realizarse ensayos tanto para la determinación de AL como para AAC (13).

A pesar que existe una amplia variedad de AAF los que se encuentran mayormente asociados al SAF son:

1. Anticoagulante lúpico (AL)

Se define como un grupo heterogéneo de autoanticuerpos de tipo IgG o IgM que interfiere *in vitro* con una o más de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Se dirige básicamente contra las proteínas de membrana β_2 -GPI y la protrombina que son fosfolípidos cargados negativamente (9,10). En múltiples ocasiones se ha dicho que el término AL es claramente erróneo ya que está asociado a fenómenos tromboembólicos, más que con sangrados, pero debido a la ausencia de alguno que se adapte más a la naturaleza del AL se sigue utilizando (2).

2. Anticuerpo anticardiolipina (AAC)

Este anticuerpo actúa principalmente contra el fosfolípido cardiolipina, es útil para detectar pacientes con AL positivo, trombosis y pérdidas fetales. Se recomienda su determinación principalmente en embarazadas o previo al embarazo y en pacientes con LES que presentan historia de trombosis. Puede estar asociado a drogas y otras enfermedades como sífilis, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), enfermedades malignas o cancerosas y en personas de edad avanzada (3). Los AAC interaccionan con β_2 -GPI, protrombina, proteína C, proteína S, anexina, cininógeno de alto peso molecular, factor XI y complemento C4 (9,10).

3. Anti β_2 -Gliproteina I (Anti β_2 -GPI)

Estos anticuerpos no son habitualmente incluidos en el consenso internacional para determinación del síndrome, sin embargo están fuertemente asociados con trombosis y otras manifestaciones del SAF. Generalmente se recomienda su

detección en pacientes con diagnóstico presuntivo de SAF con resultados para AAC y AL negativos (3,13).

D. Síndrome antifosfolipídico (SAF)

El SAF o Síndrome de Hughes es un estado de hipercoagulabilidad caracterizado por procesos trombóticos vasculares, pérdidas fetales únicas o a repetición asociada a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos principalmente a AAC y AL. La trombocitopenia descrita como criterio diagnóstico, es hasta la fecha considerada como parte de un secuestro esplénico, de un consumo periférico o destrucción secundaria a enfermedades autoinmunes (6).

1. Tipos de SAF de acuerdo con su asociación o no a otras patologías:

a. SAF primario

Se define así a la variante de SAF sin patología autoinmune subyacente, la cual se presenta en más de la mitad de las pacientes obstétricas (7).

b. SAF Secundario

Ocurre en pacientes con una enfermedad autoinmune de base, por lo general LES (7).

La mayoría de las mujeres con SAF primario no progresan a un LES y pueden presentar períodos de remisión (clínica y de laboratorio) con escaso riesgo de manifestaciones trombóticas. Sin embargo, el embarazo se relaciona con estrés especial siendo poco común que una paciente que presenta SAF y que no sea tratada tenga un embarazo a término normal (7).

2. Signos y síntomas

Entre las manifestaciones clínicas mayormente relacionadas podemos citar: fenómenos trombóticos venosos y/o arteriales, interrupciones espontáneas del embarazo (IEE) y

trombocitopenia, que no necesariamente aparecen de forma simultánea (23-25).

a. Trombosis

Los pacientes presentan episodios de oclusiones de vasos arteriales y venosos, trombóticas y no inflamatorias. Puede ocurrir en grandes vasos como en las trombosis arteriales y venosas profundas de las extremidades y de pequeños vasos como en el corazón, retina, hígado, riñón, cerebro; también hay enfermedad hepática venooclusiva, infarto suprarrenal e hipertensión pulmonar (23).

b. Afecciones comunes durante el embarazo

Los accidentes cerebrovasculares, coágulos sanguíneos y la hipertensión inducida por el embarazo son los signos clínicos más frecuentes en pacientes en periodo de gestación. La elevación de la presión sanguínea durante el embarazo, ocurre en un 50 por ciento de las mujeres con SAF (26).

Otros efectos que se pueden mencionar son retardo en el crecimiento intrauterino, nacimiento prematuro, que se evidencia en un 33 por ciento de las mujeres con SAF, las cuales pueden dar a luz antes de las 32 semanas de gestación; sin dejar de mencionar abortos a repetición, los cuales han sido relacionados con la presencia de AAF circulantes, principalmente AAC y AL. Las pérdidas fetales por lo general ocurren en el primer y segundo trimestre de embarazo. Según estudios de flujo placentario con Doppler el mecanismo de las pérdidas parece ser por insuficiencia placentaria. En el examen de anatomía patológica de dichas placentas se observan las vellosidades hipertróficas y trombosis (23, 26).

c. Trombocitopenia

Leve, de 70,000 a 120,000 plaquetas por mm³, benigna, y no requiere terapia específica (23).

d. Livedo reticularis

En la piel se observa infiltrado con la apariencia de una red de color azul en piernas, muslos y antebrazos (23).

e. Otras manifestaciones

Corea gravídica o movimientos irregulares de los miembros y músculos faciales. En la hipertensión pulmonar pueden encontrarse vegetaciones valvulares, úlceras de las piernas, migraña, mielopatía transversa, cardiopatías vasculares, que se asocian a lesión del endocardio valvular, especialmente válvula mitral y aórtica, llevando a la insuficiencia de las mismas; es frecuente además la presencia de trombos intracavitarios (Anexo 2: a-d) (24, 27-30).

3. Patogénesis

El mecanismo fisiopatológico por el cual actúan los AAF se desconoce, sin embargo se han formulado varias hipótesis entre ellas

a. Mecanismo propuesto para pacientes en general

Los anticuerpos antifosfolípidos interfieren en la función normal *in vivo* de los fosfolípidos y de las proteínas ligadoras de fosfolípidos que son cruciales en la regulación de la coagulación. Evidencias experimentales sostienen otras teorías, como que los AAF activan células endoteliales, evidenciado por el aumento de expresión de moléculas de adhesión, la secreción de citoquinas, y la producción de metabolitos del ácido araquidónico.

El hallazgo de reacción cruzada entre AAC y lipoproteínas de baja densidad oxidadas, sumado al hecho que los AAC

oxidan la cardiolipina, sugiere que los AAF pueden actuar por medio de mecanismos oxidativos sobre el endotelio vascular (23).

b. Mecanismo propuesto durante el embarazo

El efecto negativo del síndrome antifosfolipídico en el embarazo está mayormente ligado a una función placentaria anormal y este mecanismo podría ser muy distinto a los mecanismos relacionados con trombosis.

Algunos autores han focalizado la atención sobre las arterias espiraladas encontrando ciertas anomalías en las mismas. En embarazos no complicados, la porción terminal de las arterias espiraladas que abastecen la placenta se hallan dilatadas, carecen de la capa muscular y su endotelio es de tipo fenestrado; estas características resultan en una mínima resistencia al flujo de sangre y facilitan un adecuado intercambio gaseoso materno-fetal.

En las embarazadas afectadas por síndrome antifosfolipídico, se ha encontrado estenosis de las arterias espiraladas, debilidad de la íntima, aterosclerosis aguda y necrosis fibrinoide. La histopatología placentaria muestra necrosis extensa, trombosis y áreas con infartos (Anexo 3) (23, 31).

4. Diagnóstico

Los criterios internacionales para el diagnóstico de SAF se dividen en criterios clínicos y de laboratorio; el diagnóstico definitivo de SAF requiere la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio (10).

A continuación se listan los criterios preliminares internacionales, para el diagnóstico del síndrome antifosfolipídico en pacientes ginecobstétricas.

Criterios clínicos

- a. Trombosis vascular: Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano.
- b. Complicaciones del embarazo: Una o más muertes inexplicables con feto morfológicamente normal, después de la 10ª semana de gestación.
- c. Uno o más nacimientos prematuros con neonatos morfológicamente normales después de la 34ª semana de gestación.
- d. Tres o más abortos inexplicables, consecutivos, espontáneos después de la 10ª semana de gestación (10).

Criterios de laboratorio

Las alteraciones inespecíficas de laboratorio que se pueden encontrar en el SAF son: serología para sífilis falsa positiva, trombocitopenia, velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada, anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antiácido desoxirribonucléico (anti ADN) positivos (principalmente en el SAF secundario) (10).

El AL es identificado *in vitro* por pruebas de coagulación, las cuales se encuentran anormalmente prolongadas. Los AAC y los anticuerpos anti β_2 -GPI son detectados por inmunoensayos ligados a enzimas (ELISA) que miden la unión del anticuerpo a la cardiolipina o al complejo fosfolípido- β_2 -glicoproteína respectivamente (2,11).

a. Primer criterio de laboratorio

Un de los criterios de laboratorio positivos es la determinación de AAC IgG o IgM en moderados o altos niveles en dos o más ocasiones con diferencia mínima de seis semanas entre cada medición.

Según el título de la reacción para AAC por ELISA, isotipos IgG e IgM la reacción puede clasificarse en:

- Positivo débil > 16U. GPL ó > 18 U. MPL
- Positivo intenso > 30U.GPL ó MPL.
- Positivo muy intenso > 45U.GPL ó MPL.

b. Segundo criterio de laboratorio

Anticuerpos tipo AL detectados en dos o más ocasiones con un lapso de 6 semanas entre medición y medición, también constituyen un criterio de laboratorio positivo.

La prueba de tamizaje para la determinación de AL se basa en la determinación del tiempo parcial de tromboplastina activada, el cual se encuentra prolongado cuando el paciente posee AL circulante.

i. Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)

También llamado Tiempo de coagulación de Caolín, es la prueba de elección para descubrir anomalías en la vía intrínseca. Mide todos los factores de coagulación excepto el VII y el XIII. En el análisis se utiliza una sustancia activadora como caolín, celite o ácido elágico, se incuba con el plasma para activar los factores de contacto. La activación va seguida por adición de un sustituto de fosfolípidos y de calcio. Luego de agregar estos últimos reactivos se forma un coágulo, que por lo general se forma entre 25 y 45 segundos después. Un TTPa anormal sugiere una alteración de la vía intrínseca o común. Evalúa la conversión del factor X al Xa, y de protrombina a trombina (32,33).

Ante el hallazgo de un TTPa alterado, deben realizarse estudios mezclados para confirmar la presencia del AL y con esto descartar déficit de factores de coagulación.

ii. Tiempo de protrombina (TP)

Es la mejor prueba de sondeo para anomalías de la vía extrínseca. Mide la activación del factor X por el factor tisular y el complejo del factor VIIa, así como también las reacciones restantes de la vía común. Es decir, mide los factores I, II, V, VII y X (Anexo 4). En esta prueba se agrega al plasma una concentración óptima de tromboplastina tisular comercial para proporcionar el factor tisular necesario y con esto activar la vía extrínseca. Después de incubación breve, se agrega calcio a la mezcla y se mide el tiempo requerido para la formación del coágulo. El tiempo normal aproximado es de 12 segundos (32,33).

iii. Tiempo de veneno de víbora Russel diluido (TVVRd)

El plasma se preactiva con veneno de víbora (pitón), que contiene activadores específicos del factor X y V. En la actualidad esta prueba se utiliza más como método confirmatorio que como prueba de tamizaje. El ensayo se realiza agregando una muestra purificada de fosfolípidos y calcio y se mide el tiempo de coagulación. Tiene falsos positivos en presencia de inhibidores o déficit de los factores VIII y IX (Anexo 5) (5,6, 32).

iv. Prueba de inhibición de tromboplastina tisular diluida (ITTd)

Aunque menos utilizada esta prueba puede servir para confirmar el diagnóstico, ya que evalúa los 4 pasos de la coagulación dependientes de fosfolípidos (activación del factor X por el VIIa y activación de la protrombina por el factor Xa). También puede tener falsos positivos con inhibidores o deficiencias (5,6).

v. Identificación de un inhibidor

Cuando las pruebas de tamizaje son anormales, es necesario demostrar la presencia de un inhibidor, descartando la deficiencia de algún factor como responsable de la prolongación de la primera prueba, esto se logra por la adición de una porción de plasma normal al plasma problema. El plasma normal a utilizar debe ser pobre en plaquetas y fosfolípidos. La mezcla de plasma del paciente con plasma normal se incuba entre 1-2 horas y se realiza luego un TTPa (5,6).

vi. Prueba confirmatoria

Una vez que se confirma la presencia de un inhibidor su identificación es necesaria ya que si hubiera anticuerpos antifactor VIII, V o IX, se asociarán a un aumento en el riesgo de sangrado, mientras que si la prolongación se debe a AL ocurrirá lo contrario. Se puede utilizar el TVVRd (que también se emplea como método de tamizaje) o el procedimiento de neutralización plaquetaria (PNP) (6).

Si se encuentra una prueba positiva para AL se deben realizar ensayos mezclados antes de realizar pruebas confirmatorias (34).

Los resultados pueden evidenciar alteraciones tanto de TP como de TTPa, ya sea de forma simultánea o por separado por lo que es necesario correlacionar dichas alteraciones (Anexo 6) (33).

Se sabe que la detección de los AAC es la prueba de mayor sensibilidad para el SAF, mientras que la detección de AL es mucho más específica. La especificidad en la determinación de los AAF se incrementa con el aumento del título de los mismos.

La sensibilidad en la determinación de AAC es aún mayor para los anticuerpos de tipo IgG que para los de tipo IgM (2,11).

Como no existe una asociación definitiva entre un cuadro clínico específico y un tipo particular de AAF el diagnóstico debe basarse en múltiples pruebas comúnmente AL y AAC del tipo IgM e IgG.

5. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del SAF depende de las manifestaciones clínicas con las que los enfermos cursan al momento de su inicio. Cuando la trombosis es la manifestación principal, deficiencias de proteína C, proteína S, AT III y otros estados procoagulantes como policitemia, trombocitosis, disfibrinogenemia, hemoglobinuria paroxística nocturna, hiperhomocisteinemia o uso de anticonceptivos orales deben ser descartados. En los casos de pérdidas fetales frecuentes deben descartarse previamente otras causas ginecológicas como miomatosis uterina, endometriosis e incluso alteraciones hormonales sin pasar por alto las alteraciones genéticas en el feto tanto cromosómicas como anatómicas, infecciones intercurrentes, etc.

6. Epidemiología

El aborto antes del segundo o tercer mes de embarazo es la complicación más frecuente de la gestación. Esto ocurre en casi el 75 por ciento de las mujeres que intentan quedar embarazadas. La mayoría de estas pérdidas no se diagnostican y ocurren antes o durante el siguiente período menstrual. El otro 20 a 25 por ciento son abortos espontáneos o embarazos ectópicos diagnosticados luego del reconocimiento clínico de embarazo después del tercer mes (34,35).

Aproximadamente el 80 al 90 por ciento de mujeres con un solo aborto espontáneo tendrán un embarazo normal en la siguiente oportunidad. La probabilidad de tener un embarazo exitoso es mayor si la mujer tiene el antecedente de hijos vivos previos y es menor si la paciente es mayor de 35 años (36,37).

Estudios realizados en Guatemala por Galich y Franco, demuestran que las embarazadas con un aborto previo tienen aproximadamente 78 por ciento de probabilidad de llevar su embarazo a término, mientras que mujeres con tres abortos previos tienen tan solo 25 por ciento de probabilidad de llevarlo a término (38-40).

Las enfermedades autoinmunes como el LES se asocian con un aumento en el riesgo de aborto y se sabe que más del 30 por ciento de mujeres con LES tienen AAF circulantes (Anexo 7) (13,37).

Alrededor del 80 por ciento de las pacientes con AAF y muerte fetal muestran evidencia de trombosis e infarto placentario (41).

El SAF es más frecuente en mujeres (80%) y se puede presentar a cualquier edad, aunque es más frecuente entre los 20 y los 40 años. El 5 al 8 por ciento de la población aparentemente sana puede presentar AAF (6).

7. Tratamiento

En estudios recientes en mujeres con AAF en muestras de sangre y antecedentes de pérdidas de embarazos o mujeres con análisis positivos para AL y AAC, se encontró que la combinación de heparina y bajas dosis de aspirina resultan ser más efectivas que bajas dosis de aspirina sola para alcanzar embarazos de término. En el 70 al 75 por ciento de las pacientes tratadas con la combinación aspirina-heparina (80

mg/día - 5000 U^c/12 horas) se ha logrado alcanzar gestaciones a término, mientras que cuando se emplea solo aspirina (100 mg/día) apenas el 40 al 45 por ciento lo logra (42,43).

Otros estudios demuestran que dosis de 40mg/día de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) no atraviesan la placenta humana, por lo que no producen efectos teratogénicos o mutagénicos en el feto por lo tanto su uso es recomendable (43-46).

8. Profilaxis

La profilaxis es aún tema de controversia pero se sugiere el uso de aspirina a dosis bajas (100 mg/día) a pacientes con altos títulos de AAF; también se recomienda heparina profiláctica durante situaciones de alto riesgo (cirugía, puerperio). La hidroxiclороquina posee propiedades antiplaquetarias e hipolipemiantes; además mejora algunos síntomas lúpicos y reduce el riesgo de trombosis en mujeres con LES y en modelos murinos. La warfarina a dosis bajas (INR 1.5) puede ser otra alternativa profiláctica para pacientes de alto riesgo y con altos títulos de AAF, excepto en embarazadas. Como el riesgo de pérdida fetal en primigestantes es relativamente bajo, algunos investigadores recomiendan la sola observación, pero otros, sugieren la administración de aspirina. En la actualidad se llevan a cabo estudios comparando aspirina con dosis bajas de warfarina en la prevención de trombosis de pacientes con AAF (45,47).

IV. JUSTIFICACIÓN

Se estima que el 25 por ciento de embarazos terminan como abortos espontáneos, de los cuales tres cuartas partes suelen suceder en el primer trimestre de embarazo y lastimosamente las causas no siempre son determinadas (34,35, 48-50).

La pérdida recurrente de embarazos representa un problema frecuente y de compleja resolución. Algunas pacientes tienen cierta predisposición a incurrir en aborto, que puede presentarse repetidamente incidiendo en la disminución sucesiva de llevar un embarazo a término. La probabilidad de llevar un embarazo a término es inversamente proporcional al número de abortos previos. Según estudios, las embarazadas con un aborto previo tienen aproximadamente 78 por ciento de probabilidad de llevar su embarazo a término, mientras que mujeres con tres abortos previos tienen tan sólo 25 por ciento de probabilidad de llevarlo a término (38-40).

En Guatemala la tasa de defunción materna por aborto espontáneo en la década pasada fue de ocho por cada mil mujeres en edad productiva (21-30 años) por lo que estas defunciones no afectan solamente en lo social sino también a la economía del país (38-40).

El monitoreo de AL por medio de la determinación de rutina de TP y TTPa (en etapas tempranas del embarazo), sumado a un cuadro clínico característico, permite determinar la presencia o ausencia de SAF y como consecuencia lógica conlleva a la disminución de efectos no deseados como el aborto o la defunción materna (6).

Globalmente este fenómeno biológico (SAF) ha sido poco estudiado y en Guatemala en particular no existen registros de esta naturaleza. Por tal razón se cree que su pronto estudio es necesario, ya que su identificación en sinergia con el empleo racional de agentes terapéuticos en etapas tempranas del embarazo o como profilácticos, permitirá lograr la culminación satisfactoria del período gestacional (45,47).

V. OBJETIVOS

A. General

1. Determinar la prevalencia de pruebas positivas para AL en pacientes gestantes que asisten a primera consulta al hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS.

B. Específicos

1. Identificar las principales características clínicas asociadas a la existencia de pruebas para AL positivas.
2. Generar información que conduzca a establecer la determinación de rutina de AL en mujeres gestantes que asisten a consulta al hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS.
3. Informar a las pacientes que formarán parte de la muestra y a su médico tratante de los resultados obtenidos de la determinación de AL.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo

Mujeres gestantes que asisten a consulta al Hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS.

B. Muestra:

Doscientas (200) embarazadas que asistieron a primera consulta y que fueron citadas al laboratorio clínico del Hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS, seleccionadas al azar de acuerdo con el momento de su ingreso al laboratorio clínico tomando las pacientes con turno impar.

C. Recursos:

1. Recursos Humanos

- a. Tesista: Br. Cynthia Rivas
- b. Asesores: Licda Margarita Paz de Ramírez
Licda. Doris Oliveros

2. Recursos Institucionales

- c. Laboratorio clínico del Hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS
- d. Departamento de Citohistología, Facultad Ciencias Químicas y Farmacia, USAC

3. Recursos Materiales

- e. Reactivos para TP marca Weiner lab.
 - Tromboplastina hística
 - Cloruro de calcio (CaCl_2)
- f. Reactivos para TTPa marca Weiner lab.
 - Emulsión de fosfolípidos
 - Calcio

- g. Reactivos para determinar AAC marca SIGMA DIAGNOSTICS
- Microplaca ELISA de poliestireno con pocillos recubiertos con antígeno cardiolipina purificado.
 - Control negativo AAC, solución con preservante y suero humano sin AAC
 - Control AAC IgG ELISA, solución con preservante y suero humano con AAC
 - Calibradores AAC IgG ELISA, solución con preservante y suero humano con AAC
 - Diluyente de muestra AAC
 - Conjugado anti-IgG de cabra marcado con enzima HRP
 - Cromógeno TMB
 - Solución de parada HRP, ácido sulfúrico 0.344 M
- h. Equipo
- Tubos de extracción al vacío con citrato
 - Aguja para tubo de extracción al vacío (21 x 1½)
 - Baño maría a 37°C
 - Coagulómetro
 - Enfriador a 4°C
 - Centrífuga
 - Calculadora
 - Cronómetro
 - Pizeta
 - Puntas amarillas descartables
 - Puntas azules descartables
 - Pipetores automáticos para aspirar volúmenes de 100, 200 y 1000 µL
 - Microtubos con tapón hermético (Eppendorf)
 - Material de oficina (hojas, lapiceros, marcadores, etc)
 - Encuesta epidemiológica

- Computadora, impresora, disquetes, etc.
- Material de bioseguridad (bata, mascarilla, guantes, etc.)

D. Metodología:

1. Se adquirió firma de consentimiento informado de estudio y se aplicó la ficha epidemiológica (Anexos 8, 9).

La obtención de consentimiento informado de estudio permitió el acceso a la historia clínica de la paciente. La ficha epidemiológica contenía un número definido de preguntas que permitieron establecer relación entre los signos y síntomas, historia clínica y los resultados de pruebas para AL o AAC.

2. Toma de muestra

- a. Procedimiento (Anexo 10)

- i) La muestra fue obtenida por venopunción utilizando un tubo con citrato como anticoagulante y un tubo sin aditivos para estudio de AAC.
- ii) Se eligió la vena de la cual se extrajo la muestra, la cual pudo ser una vena de la parte interior del codo o la parte posterior de la mano.
- iii) Se limpió el sitio de la punción con etanol como antiséptico.
- iv) Se colocó el torniquete o banda elástica alrededor del antebrazo para aplicar presión y limitar el flujo sanguíneo a través de la vena permitiendo así que las venas debajo del torniquete se dilaten.
- v) Se introdujo la aguja en la vena y se recogió la sangre en los tubos antes mencionados, en una en proporción de 1:9 volúmenes de anticoagulante-sangre para el tubo con citrato y 5mL para el tubo sin aditivos.

- vi) Próximo a finalizar el procedimiento, se retiró el torniquete para restablecer la circulación.
- vii) Una vez que se recolecto la sangre, se retiró la aguja y se cubrió el punto de punción para detener cualquier sangrado (32,51).

3. Forma y condiciones de transporte de la muestra

- a. La muestra con citrato, fue transportada al laboratorio, se separó el plasma y fue procesado antes de dos horas después de su obtención. A causa que las pruebas de coagulación se realizaron en el mismo sitio de su obtención no fue necesario utilizar refrigeración para su transporte.
- b. El suero fue separado de la muestra sin aditivos y se congeló posteriormente fue trasladado en hielera al laboratorio de Citohistología para su análisis.

4. Evaluación de muestras

a. Tiempo de Protrombina (TP) o Quick

i) Finalidad

Medir la actividad coagulante del sistema extrínseco, controlar efectos de terapia con cumarina.

ii) Fundamentos

Al mezclar calcio y extracto hístico, el factor VII reacciona con el factor hístico y se convierte el factor X en factor X activado al cual en conjunto con el factor V y el calcio, por medio de la protrombinasa extrínseca hacen que la protrombina se convierta en trombina, la que a su vez permite que el fibrinógeno se convierta en fibrina. Explora fundamentalmente la función de la vía extrínseca de la coagulación (factores V, VII, X), así como de la protrombina y el fibrinógeno.

iii) Principio

Es el tiempo necesario para la coagulación de un plasma recalcificado en presencia de un exceso de tromboplastina hística.

iv) Método

- Se preparó plasma pobre en plaquetas, centrifugando la muestra obtenida previamente, por 10 minutos a 3000 rpm.
- Se encendió el coagulómetro y se esperó a que estabilizara a 37 °C.
- Se colocó una cubeta y el reactivo que contenía tromboplastina hística más calcio y se preincubó por 15 minutos.
- Se colocó dentro de la cubeta precalentada, 100 µL de plasma citratado.
- Se incubó por 60 segundos.
- Se agregó 200 µL del reactivo y fue activado el cronometro al mismo tiempo.
- El aparato midió el tiempo en segundos que tardó en aparecer el coágulo.

v) Registro de resultados

El coagulómetro reportó:

- El tiempo obtenido en segundos que tardó en aparecer el coágulo
- El porcentaje de anacronismo calculado por el coagulómetro (Valor de referencia 70-130%), pero que también puede ser obtenido a través de una curva de calibración realizada a partir de diluciones en tampón citratado de plasma testigo, considerando como 100% el plasma sin diluir (Anexo 11).

- PR que es igual a la relación TP paciente/ TP control
- INR que es el PR^{ISI} en donde ISI es el Índice de Sensibilidad Internacional, específico para cada lote de reactivos.

vi) Interpretación de Resultados

Si la protrombina es adecuada el valor correspondiente al plasma testigo debe oscilar entre 12 y 14 segundos.

El TP elevado indica déficit de factores V, VII, X o protrombina, además puede indicar que existe heparina circulante o policitemia (32,51).

b. Tiempo de Tromboplastina parcial activada (TTPa)

i) Finalidad

Determinar anomalías en el sistema intrínseco, puede utilizarse para monitorear terapia con heparina.

ii) Principio

Tiempo necesario para la coagulación de un plasma recalcificado en presencia de cefalina, que es un fosfolípido similar al factor III que actúa como sustituto de plaquetas.

iii) Método

- Se preparó plasma pobre en plaquetas (PPP), centrifugando la muestra obtenida previamente, por 10 minutos a 3000 rpm.
- Se encendió el coagulómetro y se esperó a que estabilizara a 37 °C.
- Se colocó una cubeta y el calcio. La emulsión de fosfolípidos debía estar a temperatura ambiente.
- Dentro de la cubeta precalentada, se colocó 100 μ L de plasma citratado y 100 μ L de emulsión de fosfolípidos en la cubeta.

- El cronómetro fue activado y se incubó por 120 segundos.
- Se agregó 100 μ L de calcio.
- El aparato midió el tiempo en segundos que tardó en aparecer el coágulo.

iv) Interpretación de resultados

Los valores de referencia oscilan entre 30 y 40 segundos. Una prolongación de 8 segundos respecto al testigo expresa una alteración de factores antihemofílicos (VIII y IX), de los del sistema de contacto (factor XI y factor XII) o de los factores pertenecientes a la vía común (Anexo 12) (32,51).

c. Estudios mezclados para determinación de AL e inhibidores de factores

i) Finalidad

Detectar inhibidores y distinguirlos de las deficiencias de factores.

ii) Método

- Fue identificada la prolongación *in vitro* del TTPa.
- Se mezcló el PPP del paciente en proporción 1:1 con plasma normal.
- Se realizó el procedimiento de TTPa a la mezcla y se interpretó.
- Fue tomada una segunda porción de PPP normal y plasma problema en relación 1:1.
- Se incubó de 1 a 2 horas a 37°C.
- Se realizó un TTPa nuevamente y se interpretó nuevamente (Anexo 13).

iii) Interpretación de resultados

Ver anexo 13 (52).

d. Título de AAC por técnica de ELISA

i) Principio

Los pocillos de la microplaca contienen antígeno cardioplipina altamente purificado que se ha unido en condiciones que mantienen su estado nativo y que reacciona con el anticuerpo circulante en el suero del paciente.

ii) Método

- Se preparó la solución de lavado, diluyendo diez veces el concentrado de solución, con agua destilada.
- Se determinó el número de pocillos necesarios para el ensayo. Además de las muestras, se reservó 1 pocillo para el blanco del sustrato, 3 para el control negativo y 2 para el control positivo.
- Se preparó una dilución 1:21 de los controles, calibrador y muestras, en una placa separada, posteriormente se dispensó 200 μL de diluyente y 10 μL de suero, controles o calibrador, según fue el caso.
- Se dispensó 100 μL de reactivo diluyente en el pozo A1 que fue el pozo blanco.
- Se dispensó 100 μL de las diluciones en los pozos previamente asignados de control negativo y lo mismo de control positivo.
- Se cubrió la placa con lámina adhesiva, se mezcló suavemente e incubó de 20 a 22 minutos a temperatura ambiente (20-25 °C).
- Se quitó y desechó la lámina adhesiva. El contenido de los pocillos fue aspirado y se llenaron completamente con solución de lavado. El proceso fue repetido cinco veces. Después del último lavado se golpeó la placa en papel absorbente.

- Se agregó 100 μ L de anti-IgG humana a cada pocillo.
- Se cubrió la placa con la lámina adhesiva y se incubó de 20 a 22 minutos a temperatura ambiente (20-25 °C).
- Se lavó como se mencionó anteriormente y se eliminó el conjugado sobrante.
- Se agregó 100 μ L de substrato a todos los pocillos.
- Se cubrió la placa con la lámina adhesiva y se incubó de 10 a 12 minutos a temperatura ambiente (20-25 °C).
- Se agregó 50 μ L de solución de parada.
- El lector fue ajustado a 450nm y la lectura se realizó en un plazo no mayor de 30 minutos.
- Una vez que se detuvo la producción enzimática del producto coloreado, se determinó la presencia o ausencia de AAC por medio de la comparación de la densidad óptica de la muestra con la de una curva de calibración de cinco puntos. Los resultados se dieron a conocer de forma semicuantitativa en unidades estándar de anticardiolipina IgG (GPL) (Anexo 14) (53).

iii) Interpretación

La actividad enzimática presente en el pocillo es proporcional a la intensidad de color desarrollado.

iv) Control de calidad

- La media del Calibrador, control positivo y negativo debe ser:

Control Negativo ≤ 0.25

Calibrador ≥ 0.30

Control positivo ≥ 0.50

- La media del control negativo dividido la media del calibrador debe ser ≤ 0.09 .

- La media del control positivo dividido la media del calibrador debe ser ≥ 1.25 .
- Si los controles no se encuentran en estos rangos el ensayo debe considerarse inválido.

E. Diseño experimental:

1. Análisis descriptivo para estimación de la prevalencia con IC de 95% usando la aproximación a la distribución normal de la distribución binomial (Z).
2. Tipo de muestro: El muestreo fue por cuota hasta completar el número "n" de 200.

VII. RESULTADOS

En el período comprendido entre el 29 de agosto al 28 de septiembre de 2005 se realizó el muestreo al azar de 200 embarazadas que asistieron a primera consulta al Hospital de Ginecología y Obstetricia (8 a 12 mujeres diarias).

Posterior a la selección de las pacientes se procedió a obtener el consentimiento de estudio, al momento que la paciente aceptaba participar en el estudio se aplicaba la ficha epidemiológica; la cual contenía un total de 20 preguntas incluyendo la edad, esta fue utilizada para obtener datos clínicos, personales y terapéuticos que pudieran correlacionarse con los resultados de la determinación de AL. Las respuestas obtenidas fueron clasificadas en diferentes categorías.

Todos los datos obtenidos, incluyendo la ficha epidemiológica y los resultados obtenidos del estudio de los tiempos de coagulación, fueron procesados en los paquetes estadísticos Epi info-6 y Epi info 2000.

Las características demográficas asociadas a la muestra de estudio se presentan en la Tabla 1. Entre las características relevantes puede mencionarse que el 3% (n=6) de las pacientes poseían 18 o menos años de edad, el 62% (n=124) de las pacientes se encontraban en edad reproductiva (19-27 años) y el 37% (n=70) eran mayores de 27 años; la totalidad de las pacientes era residente del Departamento de Guatemala; el lugar de origen fue variable, siendo el más frecuente el Departamento de Guatemala (60%), seguido de San Marcos (6.5%), los Departamentos de Santa Rosa, Escuintla, Jutiapa, El Progreso y Retalhuleu presentaron resultados entre 6 y 9 pacientes por Departamento. En la categoría de otros (15.5%) se incluyó a los Departamentos con frecuencia menor a 5 pacientes por Departamento (Quetzaltenango, Jalapa, Chimaltenango, Baja Verapaz, Alta Verapaz, Sololá, Quiche, Suchitepequez y Huehuetenango). Se incluyó otras preguntas como el grupo étnico al que

la paciente pertenecía, siendo el 88% de origen no indígena y se observó que 99% eran alfabetas.

Tabla 1

Características demográficas de embarazadas participantes en el estudio
(n=200)

Característica	Número (n)	Porcentaje (%)
Edad (años) ¹		
≤ 18 años	6	3
19-27 años	124	62
≥ 28 años	70	35
Residencia		
Guatemala (Depto.)	200	100
otros	0	0
Lugar de origen		
Guatemala	120	60.0
Santa Rosa	9	4.5
San Marcos	13	6.5
Jutiapa	8	4.0
Escuintla	7	3.5
Retalhuleu	6	3.0
El Progreso	6	3.0
otros	31	15.5
Etnia		
ladina	175	88
indígena	25	12
Escolaridad		
alfabeta	198	99
analfabeta	2	1
Estado laboral		
no asalariado	0	0
asalariado	200	100

¹Edad: Mínima =16 Máxima =40, DE =+/- 7.46, <30 años 87%

Otros factores incluidos en la ficha epidemiológica fueron los meses de gestación actuales, embarazos previos, presencia o ausencia de abortos, número de éstos, incluyendo el período de ocurrencia. Además se indagó sobre la atención médica preventiva durante el embarazo y la utilización de drogas.

La evaluación de estos factores arrojó una distribución ampliamente heterogénea (Tabla 2), se observó que la mayoría de pacientes se encontraban en el primer trimestre de gestación (48%), seguido por las pacientes que se encontraban en el segundo trimestre (35%) y el resto

(17%) en el último trimestre. El 56% (n=113) había tenido embarazos previos. De las 113 mujeres que habían estado embarazadas previamente el 85% no presentó antecedente de aborto, el 79% tuvo atención médica preventiva durante el embarazo y en su totalidad no habían utilizado drogas de carácter ilícito.

Respecto al período de ocurrencia de aborto (n=29) pudo observarse que la frecuencia es mayor (76%) en etapas tempranas del embarazo (1er a 3er mes) seguida del segundo trimestre (20%) y en menor proporción en el último trimestre (4%).

Tabla 2

Factores de riesgo determinados en embarazadas participantes en el estudio (n=200)

Característica	Número (n)	Porcentaje (%)
Meses de gestación ¹		
1-3	96	48
4-6	70	35
7-9	34	17
Embarazos previos ²		
si	113	56
no	87	44
Número de Abortos		
ninguno	171	85
1-2	29	15
≥ 3	0	0
Periodo de ocurrencia aborto (n=29)		
1-3	22	76
4-6	6	20
7-9	1	4
Número de hijos vivos		
ninguno	90	45
1-2	92	46
≥ 3	18	9
Atención médica en el embarazo (n=113)		
si	89	79
no	24	21
Uso de drogas		
si	0	0
No	200	100

¹Media =22 semanas DE: +/- 9.73, Mínimo 2, Máximo 42.

²Media =3 embarazos DE: +/- 2.0

Se obtuvo resultados que se clasificaron por conveniencia como clínicos, algunos a partir de preguntas de la ficha epidemiológica y otros por medio del expediente de la paciente. Entre los criterios clasificados en esta categoría se encuentran los relacionados con cualquier patología que hubiera estado afectando a la paciente y otros análisis de laboratorio que se le hubiesen realizado con anterioridad.

Las patologías evaluadas incluyeron presencia o ausencia de síntomas para enfermedad cardíaca, reumática, sanguínea, enfermedades de tipo infeccioso y signos relacionados con inmunodeficiencia.

La evaluación de pacientes con problemas de presión arterial demostró que el 28% de las pacientes había tenido problemas de presión arterial durante embarazos previos ($n=113$) mientras que el 72% no había presentado esta molestia. Del 28% que presentó problemas de presión arterial ($n=32$) la mayoría no sabía el tipo de problema que padecía (37%) y de las pacientes que sí lo sabían, el 35% padecía hipertensión, mientras que el 28% padecía presión baja.

La serología para sífilis fue negativa para la totalidad de las pacientes, mientras que el 7% ($n=14$) de las pacientes recordó haberse realizado pruebas de coagulación sanguínea en algún momento previo al estudio. En cuanto a esto el 43% de las pacientes respondió que la prueba realizada fue tiempo de coagulación, seguido por el "no recuerda" con 29% y el porcentaje restante dividido en recuento de plaquetas, tiempo de sangría y otros.

El 67% de la población en estudio no presentó síntomas asociados a patología cardíaca y dentro de las que los presentaron (33%), los signos observados con mayor frecuencia fueron dolor de pecho y dificultad para respirar. En cuanto a los síntomas asociados a patología reumática, el 66% de la población en estudio no presentó dichos síntomas y en quienes sí los presentaban (34%) pudo establecerse que los signos mayormente asociados, en orden de frecuencia, son dolor de cabeza, dolor de articulaciones y migraña. En cuanto a patologías sanguíneas,

enfermedades infecciosas y signos asociados a inmunodeficiencia, presentaron un bajo porcentaje de respuestas positivas (7%, 11% y 8%, respectivamente).

Tabla 3

Datos clínicos determinados en embarazadas participantes en el estudio
(n=200)

Característica	Número (n)	Porcentaje (%)
Problemas de presión arterial (n=113)		
si	32	28
no	81	72
Tipo de problema con la presión arterial (n=32)		
presión alta	11	35
presión baja	9	28
no sabe	12	37
Resultado de VDRL		
negativo	200	100
positivo	0	0
Pruebas de coagulación previas ¹		
si	14	7
no	186	93
Prueba de coagulación practicada (n=14)		
recuento de plaquetas	2	14
tiempo de coagulación	6	43
tiempo de sangría	1	7
otros	1	29
no recuerda	4	7
Asociación a patología cardiaca		
si	67	33
no	133	67
Asociación a patología reumática		
si	75	34
no	125	66
Asociación a patologías sanguíneas		
si	14	7
no	186	93
Asociación a enfermedad infecciosa		
si	22	11
no	178	89
Asociación a inmunodeficiencia		
si	15	8
no	185	92

La utilización de fármacos como agentes terapéuticos o anticonceptivos proporcionó resultados sumamente interesantes (Tabla 4) ya que en el caso de la utilización de anticonceptivos el 47% de la

población en estudio los utiliza mientras que el 53% restante nunca los ha utilizado.

A pesar de encontrarse en período de gestación, el 21% (n=43) de las pacientes se encontraba consumiendo medicamentos, siendo los más frecuentes antibióticos (19%) y analgésicos (14%). Entre los antibióticos utilizados ellas mencionaron Amoxicilina, Cefadroxilo, Eritomicina y otras pacientes que no recordaron el nombre del antibiótico utilizado. Entre los medicamentos mencionados en la ficha epidemiológica que pueden inducir SAF únicamente el 2% de las pacientes se encontraban utilizando uno de ellos (Quinidina).

Tabla 4

Datos terapéuticos determinados en embarazadas participantes en el estudio (n=200)

Característica	Número (n)	Porcentaje (%)
Uso de anticonceptivos		
≤ 3 meses	4	7
4-6 meses	26	13
≥ 7 meses	54	27
nunca	106	53
Consumo reciente de medicamentos		
si	43	21
no	157	79
Tipo de medicamento consumido (n=43)		
quinidina	1	2
analgésicos	6	14
inhibidores bomba de protones	3	7
hipotensores	2	5
antibióticos	8	19
otros	13	30
no recuerda	10	23

La evaluación de las muestras obtenidas a partir de sangre venosa de las pacientes proporcionó resultados variados, sin embargo en este caso existió una tendencia elevada hacia los resultados normales.

En el caso del TP y su porcentaje de actividad la mayoría de los resultados se concentraron en los intervalos de 12.0 a 12.9 segundos (63%) para el TP y de 81 a 90 para el porcentaje de actividad (68%). En cuanto a resultados patológicos el 2% (n=3) presentó prolongaciones mayores o iguales a 14 segundos y ninguno (0%) mayor o igual 100% que fueron los puntos de corte utilizados, respectivamente para TP y porcentaje de actividad de TP (Tabla 5).

Tabla 5

Resultados obtenidos de la evaluación de tiempo de Protrombina (n=200)

Intervalo	Número (n)	Porcentaje (%)
TP ¹		
<10	0	0
10.1-10.9	0	0
11.0-11.9	23	12
12.0-12.9	126	63
13.0-13.9	48	24
>14	3	2
Porcentaje de actividad		
<80	50	25
81-85	68	34
86-90	68	34
91-95	11	6
96-99	3	2
>100	0	0

¹Tiempo de protrombina;

Los resultados TTPa, que en este caso en particular son de mayor interés, también presentaron cierta tendencia hacia la normalidad, los resultados mantuvieron mayor frecuencia en el intervalo de 31 a 35 segundos (62%) mientras que resultados prolongados (≥ 40 segundos) fueron observados en 4% (n=7) de la población en estudio. Al mezclar estas últimas con plasma normal se obtuvo una corrección del 100% en las muestras que exhibieron este comportamiento, por lo que no fue necesaria la confirmación por medio de ELISA. A partir de dichos ensayos se dice que el 100% de la población en estudio presenta resultados negativos para AL (Tabla 6).

Tabla 6

Resultados obtenidos de la evaluación de tiempo de Tromboplastina parcial activado (n=200)

Intervalo	Número (n)	Porcentaje (%)
TTPa ¹		
<25	0	0
26-30	38	19
31-35	123	62
36-39	32	16
>40	7	4
Corrección al mezclar con PN ² (n=7)		
si	7	100
no	0	0
Resultados para AL		
positivo	0	0
negativo	200	100

¹ Tiempo de tromboplastina parcial activado; ² Plasma Normal

La dispersión a partir de la media de cada grupo de datos muestra que ésta es mayor cuanto más grande es el valor de la desviación estándar, se observó que los valores más dispersos son los obtenidos a partir del porcentaje de actividad (Tabla 7).

Tabla 7

Evaluación estadística de los resultados de tiempos de coagulación obtenidos (n=200)

Parámetro	TP (%)			
	TP	Actividad	INR	TTPa
Desviación estándar	0.611	5.356	0.129	2.901
Intervalo de confianza 95%	0.003	0.024	0.001	0.013
Coficiente de asimetría	001	-001	002	001
Valor máximo	16.3	96.5	2.1	41.0
Valor mínimo	11.4	56.9	1.1	27.0
Mediana	013	083	001	032
Moda	12.9	81.7	1.29	33.1
Media	12.7	83.0	1.3	32.5

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este estudio contó con un nivel de confianza del 95% (95% de probabilidad de acertar con los resultados verdaderos) por lo que la probabilidad de incurrir en falsos negativos es sumamente baja.

La muestra de estudio fueron pacientes de rutina que asistían por primera vez al laboratorio clínico, no importando los meses de gestación, ya que se cree que esta población cumple con las características necesarias para establecer la prevalencia para una población general. El muestreo fue realizado al azar y a su vez respetando la decisión de la paciente de participar en el estudio. Se desconocen los motivos de la toma de decisión, sin embargo la mayoría de mujeres que decidió no participar se justificó diciendo que era para no perder tiempo. Cabe mencionar que en ocasiones la paciente que decidía participar en el estudio tardaba menos tiempo que el de rutina por que existía un lugar de toma de muestra exclusivo para las pacientes participantes en el mismo.

A causa de la inexistencia de resultados positivos para AL no fue posible correlacionar las características demográficas de las pacientes evaluadas con la presencia de AL, aunque fue posible determinar las características más frecuentes de la población.

El hecho que la mayoría de las pacientes se encontraban en edad reproductiva, pudo deberse precisamente a que son a su vez las mujeres que se encuentran en edad económicamente productiva, por lo tanto en su totalidad son asalariadas y por ende todas pagaban cuota de seguro social por lo que la mayoría asistió a éste para gozar de los beneficios que la institución otorga.

El lugar de origen de las pacientes fue ampliamente heterogéneo, sin embargo pudo observarse que la concentración de dicha migración fue establecida en su totalidad en el Departamento de Guatemala, tanto en la ciudad como en los municipios cercanos, principalmente Mixco, San Juan Sacatepéquez, Villa Nueva, Amatitlán y Chinautla.

En el caso de la migración hacia el Departamento de Guatemala, se observó que San Marcos aporta el mayor número de emigrantes sin embargo es una población muy selecta y pequeña como para poder realizar este tipo de inferencias.

Según censo del año 2000 realizado por el Instituto Nacional de Estadística de Guatemala (INEG) el 12% de la población de Guatemala (Departamento) era de origen indígena y 84% no indígena (54). Los resultados obtenidos en este estudio son muy similares ya que la mayoría de éstas son de origen ladino o no indígena. La diferencia numérica en este caso puede deberse tanto a la tendencia que se mantiene en el Departamento como también al hecho que por lo general las personas de origen indígena se inclinan a trabajar en el comercio informal por lo que no acuden o no tienen acceso a servicios de salud como el IGSS y optan por los hospitales nacionales o centros de salud e incluso aún en el área metropolitana, ocurre la inclinación hacia el uso de comadronas o parteras.

En el caso del alfabetismo el INEG reportó que para el año 2000 el 87% de la población metropolitana era alfabeto, un poco discrepante con el 99% de alfabetismo obtenido en este estudio, esto nuevamente puede deberse a la naturaleza de la población participante y ya que la población evaluada era residente en la capital (54).

Respecto a los signos y síntomas relacionados con el SAF, se puede decir que estos son muy extensos y variados, por lo que establecer relación entre resultados positivos ya sea para AL o AAC y la clínica es un procedimiento complejo. Esto basado principalmente, en el hecho que el SAF es un síndrome que generalmente acompaña a otra enfermedad preexistente.

Entre las características asociadas que han sido establecidas en otros países se encuentran la pérdida fetal recurrente, las anomalías cardíacas, fármacos (procainamida, hidralacina, cloropromacina, quinidina, isoniacida y metildopa) y vinculación a enfermedades infecciosas tales

como sífilis, enfermedades causadas por adenovirus, rubéola, varicela y VIH (55).

Los datos clasificados como factores de riesgo fueron elegidos también, en base a estudios realizados en otros países y su vez factores de riesgo para otras patologías pero que se relacionan con la población de estudio y que en Guatemala han sido incluidos como parte de otros estudios en poblaciones de mujeres gestantes muy similares.

Se sabe que la utilización de anticonceptivos, principalmente los de tipo oral, puede producir resultados falsos positivos para AL; en este caso no pudo ser comprobado, ya que a pesar que el 47% de la población en estudio los utiliza, ninguna de estas pacientes evidenció prolongación en sus tiempos de coagulación (55).

En referencia al uso de fármacos se puede inferir que pese a que las pacientes se encontraban embarazadas y que se recomienda no utilizar fármacos durante este período, las pacientes en este estado se hacen más susceptibles a algunas infecciones o simplemente padecen una patología de base por lo que algunas se encontraban utilizando algún tipo de medicamento. Cabe enfatizar que antes de medicar a la paciente o que ésta se automedique, deben conocerse los efectos teratogénicos que pudiera provocar el uso de estos fármacos. Afortunadamente ninguno de los antibióticos referidos por las pacientes produce efectos teratogénicos.

Pese a que una de las pacientes se encontraba utilizando Quinidina, que es un medicamento inductor de SAF, no mostró prolongación en sus pruebas de coagulación. En el caso de las pruebas de coagulación se clasificó como resultados patológicos los encontrados arriba o incluso en el punto de corte, 14 y 40 segundos para TP y TTPa respectivamente.

Sin embargo la corrección de dichos resultados fue inmediata al adicionar plasma normal por lo que no fue necesario continuar con el protocolo pertinente; las causas de la prolongación moderada no fueron determinadas ya que no era objetivo del estudio por lo que no se pudo inferir o correlacionar esta prolongación con otra patología.

Controles normales y patológicos fueron utilizados en el equipo por lo que se disminuyó el sesgo que pudo ocurrir debido a defectos o errores de tipo sistemático en el estudio.

IX. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de AL en pacientes embarazadas que asisten a primera consulta al Hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS, es cercana a 0%.
2. La implementación de rutina de la determinación de AL en pacientes que asisten a primera consulta al Hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS, no es necesaria ya que la prevalencia de dicho autoanticuerpo no lo justifica.
3. La intervención médica profiláctica no fue necesaria en los casos evaluados.

X. RECOMENDACIONES

1. Realizar otro muestreo tomando en cuenta una población mayor que incluya pacientes de toda la República.
2. Una vez establecida la prevalencia de AL para pacientes gestantes normales, debe determinarse la prevalencia de éste en pacientes de alto riesgo con abortos a repetición y probablemente en pacientes preeclámpticas.
3. Implementar en el laboratorio clínico del Hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS el protocolo establecido por la *Internacional Society for Trombosis and Haemostasis* para la determinación de AL en embarazadas de alto riesgo y principalmente en las que presentan antecedente de aborto a repetición.

XI. REFERENCIAS

1. Anticoagulante lúpico y Ac anticardiolipina en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, *Unidad de reumatología Colombia*. Disponible en <<http://www.encolombia.com/reumatologia/contenido.htm>>. Noviembre de 2003.
2. Síndrome antifosfolipídico y embarazo Marzo 2003. Disponible en: <<http://www.tocogineconet.com.ar/bibliografia/antifosfolipidico.htm>>. Noviembre 2003.
3. Parsehian S. Síndrome Antifosfolipídico en Obstetricia y Ginecología. 1999. disponible en: <<http://www.sarda.org.ar>>. Abril 2004
4. Universidad Nacional de Córdoba Facultad de Ciencias Médicas. Aborto Diferido. 2004, Disponible en: <<http://www.fcm.unc.edu.ar/catedras/materno/Aborto.htm>>. Abril 2004.
5. Correa A, *et al*. Síndrome Antifosfolípidos y Embarazo. Marzo 2002. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v67n3/art05.pdf>. Enero 2004.
6. Garzón J, *et al*. Búsqueda de nuevos Criterios para el Diagnostico de Síndrome Antifosfolipídico. *Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires*. 2003. Disponible en: http://www.drwebsa.com.ar/smiba/med_interna/revista_mi.htm. Enero 2004.
7. Instituto de salud publica de Chile. *Utilidad clínica de las determinaciones (exámenes) de laboratorio nacional y de referencia de Inmunología*. Noviembre de 2003. Disponible en: <http://www.ispch.cl/lab_sal/inmunologia/uti_cli.html>. Diciembre de 2003.
8. Anticoagulante lúpico y Ac anticardiolipina en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, *Unidad de reumatología Colombia*. Disponible en <<http://www.encolombia.com/reumatologia/contenido.htm>>. Noviembre de 2003.

9. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thrombosis research* 2003. p. 108 (p.263-271)
10. McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk WP. Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease. *Progress in Lipid Research*, 2003. (p.176-237)
11. Rose N, *et al.* *Manual of clinical immunology*. 6. ed. USA: asmpress 2002. 1322 p.
12. Provost T, *et al.* Antiphospholipid syndrome. En: Stein JH. *Internal Medicine*. 4. ed. St. Louis: Mosby 1994. 2522 p.
13. Molina JF. *Anticuerpos antifosfolípidos y embarazo*. Universidad pontifica boliviana-UPB, Disponible en: http://www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma830_1anticuerpos2.htm. Enero 2004.
14. Conley CL, Hartman RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952. (p.31:621-622)
15. Villeneuve MG. The antiphospholipid syndrome. A review SOGC 1991. (p.11-16)
16. Triplett DA. Protean clinical presentation of antiphospholipid-protein antibodies. *Throm Haemost* 1995. (p.329-337)
17. Orizondo Ansola R. Las pérdidas fetales en el síndrome antifosfolípido: nuevos mecanismos patogénicos y opciones terapéuticas. *Rev cubana obstet ginecol* 1999;25(3): 146-152. 24 de agosto de 1999. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol25_3_99/gin02399.pdf Enero de 2004.
18. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb*. 1972. (p.75-95)
19. Triplett DA, Brandt JP. Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon. *Hematol Pathol*. 1983. (p.121-143)

20. Canciani MT, *et al.* Clinical and laboratory observations in eight patients with lupus-like circulating anticoagulant. 1979. (p.309-321)
21. Shapiro SS, Thiagarajan P. Lupus anticoagulants. *Prog Hemost Thromb.* 1982. (p.263-385)
22. Bowie EJW, *et al.* Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Clin Invest* 1963; 62:416-430.
23. Harris EN, *et al.* Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with trombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;2:1211-1214.
24. Loizou S, *et al.* Measurement of cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay: standarization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62:739-744.
25. Massado Vega L. Síndrome de antifosfolípidos. Departamento de Reumatología pontifica Universidad Católica de Chile. Disponible en: <http://escuelamed.puc.cl/publ/ApuntesReumatologia/SindromeAntifosfolipidos.htm>. Mayo de 2004.
26. Hughes GRV, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13:486-489.
27. Villeneuve MG. The antiphospholipid syndrome: a review *SOGC* 1991; 13(8):11-16.
28. Harris N. Antiphospholipid syndrome. En: Klippel JH, Dieppe PA eds. *Rheumatology*. Mosby Year Book Europe Limited 1994;6.32.1-6.32.6
29. El Embarazo de Alto Riesgo Disponible en: <http://www.mmhs.com/clinical/peds/spanish/hrprenant/online.htm>. Enero de 2004.
30. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA. Association of antiphospholipid antibodies with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 1:1541-1544.
31. Amaya JM, *et al.* Autoinmunidad y Enfermedad autoinmune. 1a ed. Medellin, Colombia: Editorial Corporación para investigaciones Biológicas (CIB) 2005. (p. 276-294)

32. Vives Icorrns J. Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología. Barcelona, España: Ediciones Científicas Técnicas S.A. (p.411-427)
33. Mckenzie S. Hematología Clínica. México: Manual Moderno, 1991. (p.413-419)
34. Campos E. Diagnostico laboratorial del Síndrome Antifosfolipidos (SA) *Laboratorio*. 2004. Disponible en: <http://www.laboratorio.com.mx/index.html>. Enero 2004
35. Aguilar JA, Summerson C. Intracardiac thrombs in antiphospholipid antibody syndrome .JAM Soc Echocardiolog 2000; 13(9):873-875.
36. Granel B, *et al*. Asymptomatic intracardiac thromb and primary antiphospholipid syndrome. *Cardiology* 1999; 92(1):65-67.
37. Boklage CE. Survival probability of human conceptions from fertilization to term. *Int J Fertil*. 1990; 35:189-194.
38. Galich L. El problema del Aborto Hospitalario en Guatemala. Reporte nacional de Ginecobstetricia. Guatemala. 1981.
39. Franco H. Incidencia de Aborto. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1981.
40. Taracena E. Diagnóstico de aborto por Citología; Diferenciación entra aborto espontáneo e inducido. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1984.
41. Wilcox AJ, *et al*. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988; 319:189-194.
42. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos durante el embarazo Enero de 2004. Disponible en: <http://www.tocogineonet.com.ar>. Enero de 2004
43. Branch E, *et al*. Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls and atiphospholipid syndrome. *Obstet Ginecol* 1997; 89:549-555.

44. Omri A, *et al.* LHN-1 Throm haemost 1989; 61:55-56.
45. Khera *et al.* Low Molecular weight heparin as tromboprophylaxis in pregnancy. Haemostasis 1994;24:55-56
46. Investigación de Anticuerpos antifosfolípidos Disponible en: <http://www.farestaie.com>. Enero de 2004.
47. Cuadrado MJ, Khamashta MA. The anti-phospholipid antibody syndrome (Hughes syndrome): therapeutic aspects. Balliere's Clinical Rheumatology. 2000; 14:151-163.
48. Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. Teratology. 1975; 12:11-26.
49. Mintz R, *et al.* Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. J Rheumatol. 1986; 13:732-739.
50. Branch DW, Scott JR. Clinical implications of antiphospholipid antibodies. The Utah experience. In: Harris EN, Exner T, Hughes GRV, *et al.*, eds. Phospholipid Binding Antibodies. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991:335-346.
51. García SM. Manual de Hematología. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Laboratorio Clínico Popular-LABOCLIP, 2000. (p.2-4, 28-34)
52. Rodak BF. Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas. 2ª ed. Madrid, España: Editorial médica 2005. (p. 743-744)
53. Inserto SIGMA DIAGNOSTICS ®, Determinación de Anticuerpos Anticardiolipina por ELISA. 2004
54. UNICEF II SEGEPLAN, Guatemala, Realidad Socioeconómica. Guatemala: Piedra Santa, 2003. (p.127-137)
55. Stites DP, *et a.* Inmunología básica y clínica. 9ª ed. México, DF: Editorial EL Manual Moderno, 1998. (p.613-614)

XII. ANEXOS

Anexo 1

Criterios para diagnóstico del síndrome antifosfolípido

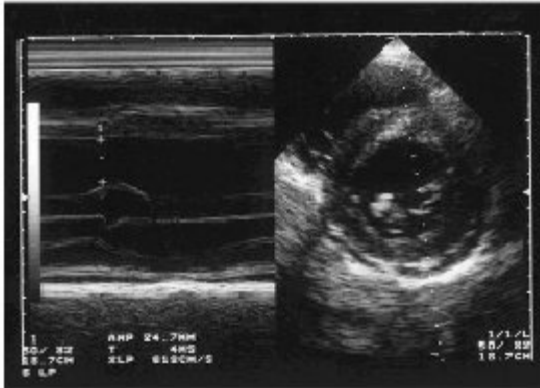
A. CRITERIOS CLÍNICOS
<ol style="list-style-type: none">1. Trombosis vascular (arterial, venosa o de pequeños vasos)2. Morbilidad obstétrica
B. CRITERIOS SEROLÓGICOS
<ol style="list-style-type: none">1. AAC IgG o IgM en títulos moderados o altos2. Anticoagulante lúpico (+), en 2 o más ocasiones; intervalo > 6 semanas

Se establece el diagnóstico en presencia de al menos un criterio clínico y uno serológico.

Extraído de: Molina JF. *Anticuerpos antifosfolípidos y embarazo*. Universidad pontificia boliviana-UPB, Disponible en: http://www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma830_1anticuerpos2.htm. Enero 2004.

Anexo 2 Ecocardiograma

a. Ecocardiograma Trombo Intracavitario.



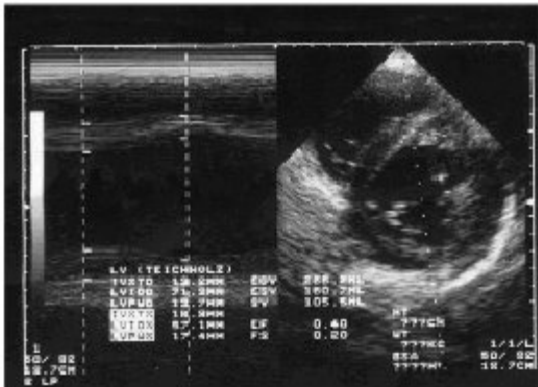
Extraído de: El embarazo de alto riesgo

b. Ecocardiograma Trombo en V.I.



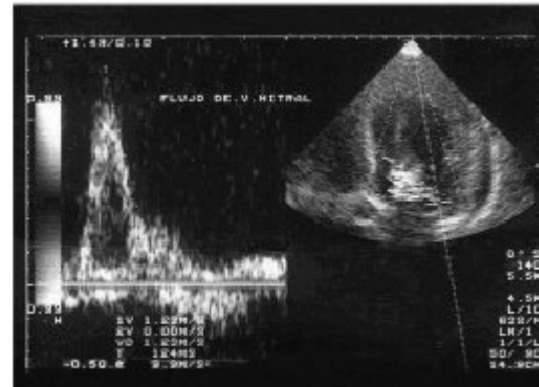
Extraído de: El embarazo de alto riesgo

c. Ecocardiograma Trombo en V.I.



Extraído de: El embarazo de alto riesgo

d. Ecocardiograma. Insuficiencia válvula mitral.

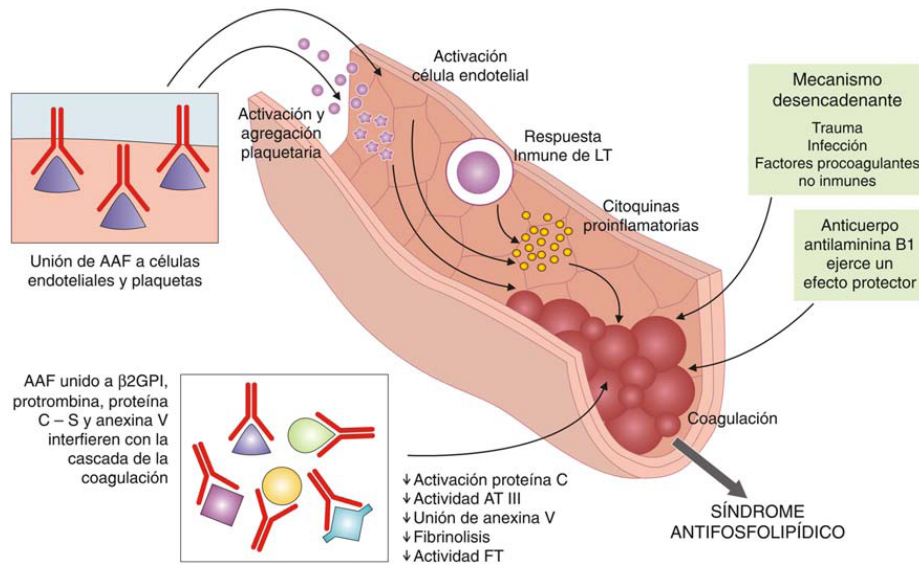


Extraído de: El embarazo de alto riesgo

Extraído de: El Embarazo de Alto Riesgo Disponible en: <http://www.mmhs.com/clinical/peds/spanish/hrprenant/online.htm>. Enero de 2004.

Anexo 3

Mecanismos patogénicos del síndrome antifosfolípido (SAF)



Inicialmente los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) interfieren con la cascada de la coagulación y se unen a células endoteliales y plaquetas, lo que favorece la respuesta inmune y liberación de citoquinas proinflamatorias. No obstante se considera que existe un segundo mecanismo putativo que desencadena el fenómeno trombótico y da lugar al SAF. B₂-GPI: β ₂-glicoproteína I; FT: Factor tisular; AT III: antitrombina III.

Extraído de: Amaya JM, *et al.* Autoinmunidad y Enfermedad autoinmune. 1a ed. Medellín, Colombia: Editorial Corporación para investigaciones Biológicas (CIB) 2005.

Anexo 4
Factores Valorados en las pruebas de coagulación

	Tiempo de sangrado	Retracción del coágulo	TP	TTP	TT	Solubilidad en urea
XII	-	-	-	+	-	-
XI	-	-	-	+	-	-
IX	-	-	-	+	-	-
Calicreina	-	-	-	+	-	-
IIMWK	-	-	-	+	-	-
VIII	-	-	-	+	-	-
X	-	-	+	+	-	-
V	-	-	+	+	-	-
VII	-	-	+	-	-	-
II	-	-	+	+	-	-
I	-	+	+	+	+	-
XIII	-	-	-	-	-	+
Plaquetas	+	+	-	-	-	-

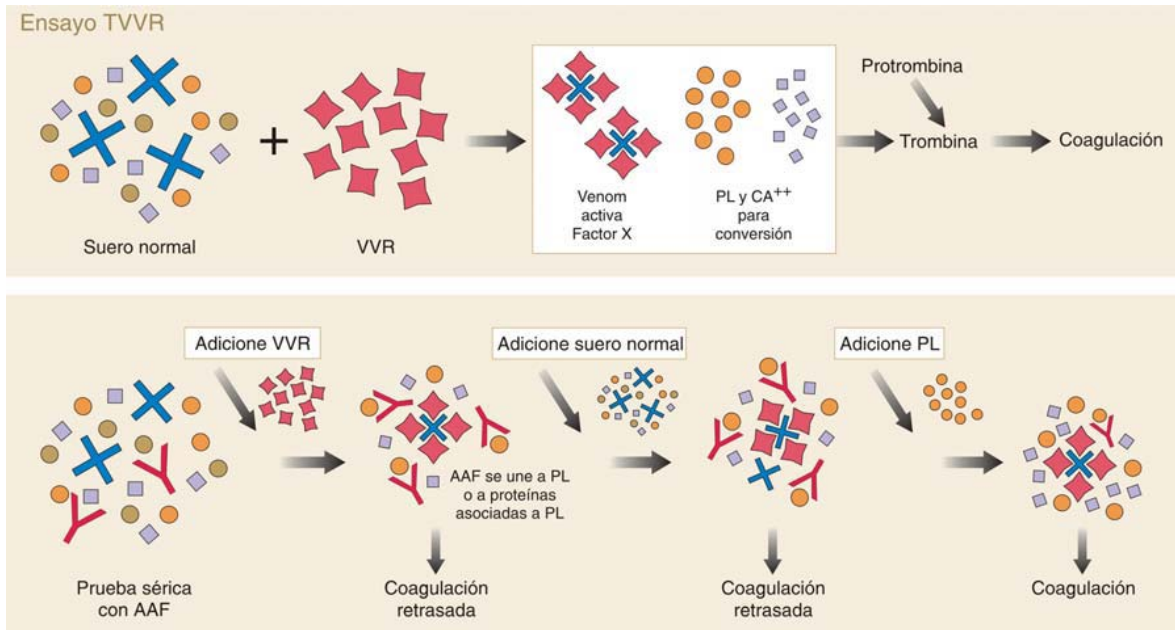
(+) Factores analizados por la prueba

(-) Factores no analizados por la prueba

Extraído de: Vives Icorróns J. Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología. Barcelona, España: Ediciones Científicas Técnicas S.A.

Anexo 5

Determinación de anticoagulante lúpico (AL)



En la parte de arriba se observa una prueba de coagulación con veneno de víbora de Russell (VVR) utilizando un suero normal, obteniendo como resultado una coagulación normal. En la parte de abajo se realiza la prueba utilizando un suero con anticuerpos antifosfolípidicos (AAF), al momento de adicionar VVR, la coagulación se retrasa por la unión de AAF a fosfolípidos (PL), la cual solo se alcanza una vez que se añade un sustrato rico en PL.

Extraído de: Amaya JM, *et al.* Autoinmunidad y Enfermedad autoinmune. 1a ed. Medellín, Colombia: Editorial Corporación para investigaciones Biológicas (CIB) 2005.

Anexo 6

Correlación de resultados obtenidos para pruebas de coagulación *in vitro*

TP	TTPa	Interpretación
Alterado	normal	El TP mide el factor VII mientras el TTPa no, por lo que observar este patrón generalmente indica deficiencia de factor VII.
Alterado	Alterado	Al observar este patrón debe descartarse contaminación con heparina, realizando una neutralización con sulfato de protamina y repitiendo el ensayo, si este continua alterado deberá descartarse la presencia de inhibidores adicionando plasma normal al suero en proporción 1:1 y repitiendo el ensayo nuevamente, si estos se corrigen lo más probable es que el problema sea una deficiencia de factores de la vía común (X, V, II, I) Si no se corrige nos encontramos ante un inhibidor circulante como AL
Normal	Alterado	Este patrón, indica deficiencia de algún factor de la vía intrínseca (XII, XI, IX, VIII, precalicreína y HMWK)

Extraído de: Mckenzie S. Hematología Clínica. México: Manual Moderno, 1991. (P.413-419)

Anexo 7

Prevalencia de AAF en diferentes poblaciones obstétricas

Población	% AAF (+)
Primigestantes normales	5-24
Pacientes con LES	30-40
Pérdida fetal recurrente	16-38
Preeclampsia	25

Extraído de: Boklage CE. Survival probability of human conceptions from fertilization to term. Int J Fertil. 1990; 35:189-194.

Anexo 8 Consentimiento de estudio

Prevalencia de Anticoagulante Lúpico (AL) y Anticuerpo anticardiolipina (AAC) en embarazadas que asisten a primera consulta al Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)

Hospital de Ginecología y Obstetricia (IGSS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia,
Universidad de San Carlos de Guatemala

Identificación: Este estudio está siendo conducido por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Usted está invitada a participar como voluntaria dentro del un estudio que trata sobre pruebas de sangre para determinar anticoagulante lúpico y anticuerpo anticardiolipina que intervienen en un síndrome denominado SAF.

Procedimientos: Durante el estudio será entrevistada acerca de usted, su familia, enfermedad y farmacoterapia. Además se le solicitará consentimiento para revisar su historial médico. La información recolectada será parte de su historia clínica y será confidencial. Su participación en este estudio será completamente voluntaria y confidencial. Se le extraerán 10 mL de sangre que equivalen a 2 cucharaditas y se le pedirá asistir a una plática de información.

Riesgos: No existen riesgos específicos relacionados con su participación en este estudio. Cuando se le realice la extracción de sangre puede sentir un pinchazo o sensación de picadura. Posteriormente puede quedarle morada el área de punción.

Beneficios: Si usted desea participar, recibirá información acerca de su condición, tratamiento y prevención de efectos no deseados. Su participación ayudara a adquirir una mejor perspectiva de dicha enfermedad.

Confidencialidad: Su información será mantenida en la confidencialidad de acuerdo a la práctica médica estándar. Su nombre no será utilizado en ningún reporte o publicación resultante de este estudio. La información de este estudio será codificada y guardada en archivos a los cuales únicamente tendrá acceso el personal médico cuando sea necesario.

Consideraciones financieras: Su participación en el estudio no implicará ningún gasto para usted. No se le dará ninguna compensación directa por participar en el estudio.

Preguntas: Si usted tiene alguna pregunta o problema relacionado con el estudio, por favor no dude en contactar a la Licda. Doris Oliveros encargada de la sección de Inmunología en el Laboratorio clínico del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) o con Cynthia Rivas al teléfono: 55974567.

Participación voluntaria: Su participación en el estudio es voluntaria. Usted puede decidir no ser parte del estudio o salir de el en cualquier momento y sin ningún prejuicio en su tratamiento médico.

Consentimiento:

1. Yo reconozco que mi participación en este estudio es voluntaria. Tengo la libertad para participar o salir del estudio en cualquier momento.
2. Yo doy el permiso a los investigadores de este estudio para usar la información obtenida en el cuestionario y concedo el acceso a mi archivo del hospital.

Nombre de quien obtuvo el consentimiento					Firma de quien obtuvo el consentimiento			Fecha	
Nombre de la paciente					Firma o huella digital del Paciente o familiar			Fecha	
No. Cédula Paciente	-	-	-	-	-	-	-	Código	-

Anexo 9 Ficha epidemiológica

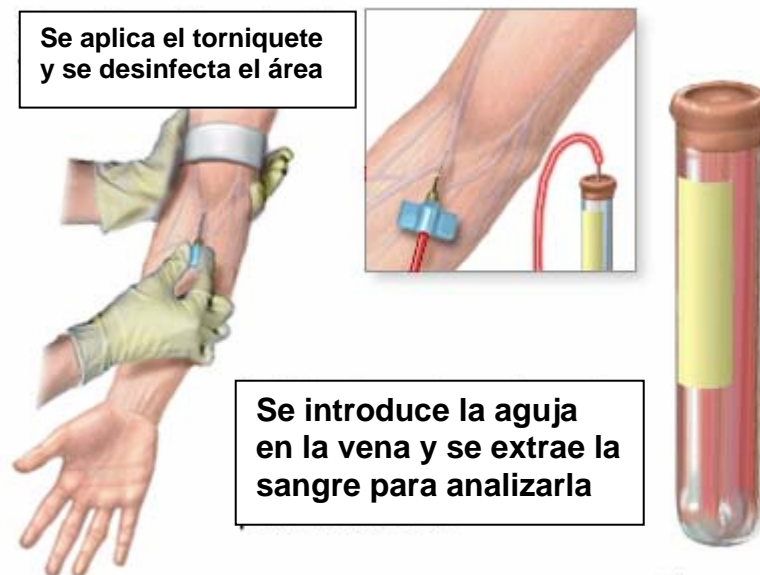
Código				
--------	--	--	--	--

Prevalencia de Anticoagulante Lúpico (AL) y Anticuerpo anticardiolipina (AAC) en embarazadas que asisten a primera consulta al Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)

Marcar con una "X" el cuadro de la opción que considere se adapte a su situación.					
1.	¿Cuántos meses de embarazo tiene actualmente?	1-3 meses <input type="checkbox"/>	4-6 meses <input type="checkbox"/>	7-9 meses <input type="checkbox"/>	
2.	¿Ha estado embarazada antes?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
3.	Si su respuesta anterior fue si, ¿Ha asistido a consultas prenatales?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
4.	¿Número de hijos vivos?	Ninguno <input type="checkbox"/>	1 a 2 <input type="checkbox"/>	3 ó más <input type="checkbox"/>	
5.	¿Cuándo fue la última vez que tomo anticonceptivos? Hace...	1-3 meses <input type="checkbox"/>	4-6 meses <input type="checkbox"/>	7 o más <input type="checkbox"/>	
		Nunca <input type="checkbox"/>			
6.	¿Número de hijos muertos a consecuencia de aborto?	Ninguno <input type="checkbox"/>	1 a 2 <input type="checkbox"/>	3 ó más <input type="checkbox"/>	
7.	¿En qué periodo han ocurrido los abortos?	1º-3º mes <input type="checkbox"/>	4º-6º mes <input type="checkbox"/>	7º-9º mes <input type="checkbox"/>	
8.	Durante su o sus embarazos ¿ha tenido problemás de presión arterial?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
9.	Si su respuesta anterior fue si, ¿Qué tipo?	Presión alta <input type="checkbox"/>	Presión baja <input type="checkbox"/>	No sabe <input type="checkbox"/>	
10.	¿Sabe usted si le han realizado pruebas de coagulación sanguínea?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
11.	Si respuesta anterior fue si, marque las pruebas que cree le han sido realizadas	Recuento plaquetas <input type="checkbox"/>	Tiempo coagulación <input type="checkbox"/>	Tiempo de sangría <input type="checkbox"/>	
		TP <input type="checkbox"/>	TTP <input type="checkbox"/>	TVVRd <input type="checkbox"/>	
	Otras <input type="checkbox"/>				
	¿Cuáles?				
12.	¿Utiliza o ha utilizado drogas por vía intravenosa?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
13.	¿Alguna vez ha tenido dolor de pecho, dificultad para respirar, infarto o alguna enfermedad cardiaca?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
14.	¿Padece usted de dolores de cabeza fuertes, pérdida de conocimiento, migraña o dolor de articulaciones?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
15.	¿Ha tenido enfermedades de la sangre, hemofilia o hemorragias?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
16.	¿Ha tomado algún medicamento en el último mes?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
17.	Si su respuesta anterior fue si, marque si toma alguno de los siguientes medicamentos	Procainamida <input type="checkbox"/>	Hidralacina <input type="checkbox"/>	Cloropromacina <input type="checkbox"/>	
		Quinidina <input type="checkbox"/>	Isoniacida <input type="checkbox"/>	Metildopa <input type="checkbox"/>	
	Otros <input type="checkbox"/>				
	¿Cuáles?				
18.	¿Tuvo o fue tratada por enfermedades infecciosas como sífilis, rubéola o varicela?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
19.	¿Ha tenido pérdida de peso inexplicable, manchas rosadas en la piel, fiebre por más de 10 días, sudores nocturnos, diarreas o manchas blancas en la boca?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		

Anexo 10

Esquema para la realización de una venopunción



Extraído de: <http://www.Adam.com>

Anexo 11

Gráfica empleada para expresar el tiempo de protrombina en tantos por ciento (%)



Extraído de: Vives Icorrns J. Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología. Barcelona, España: Ediciones Científicas Técnicas S.A.

Anexo 12

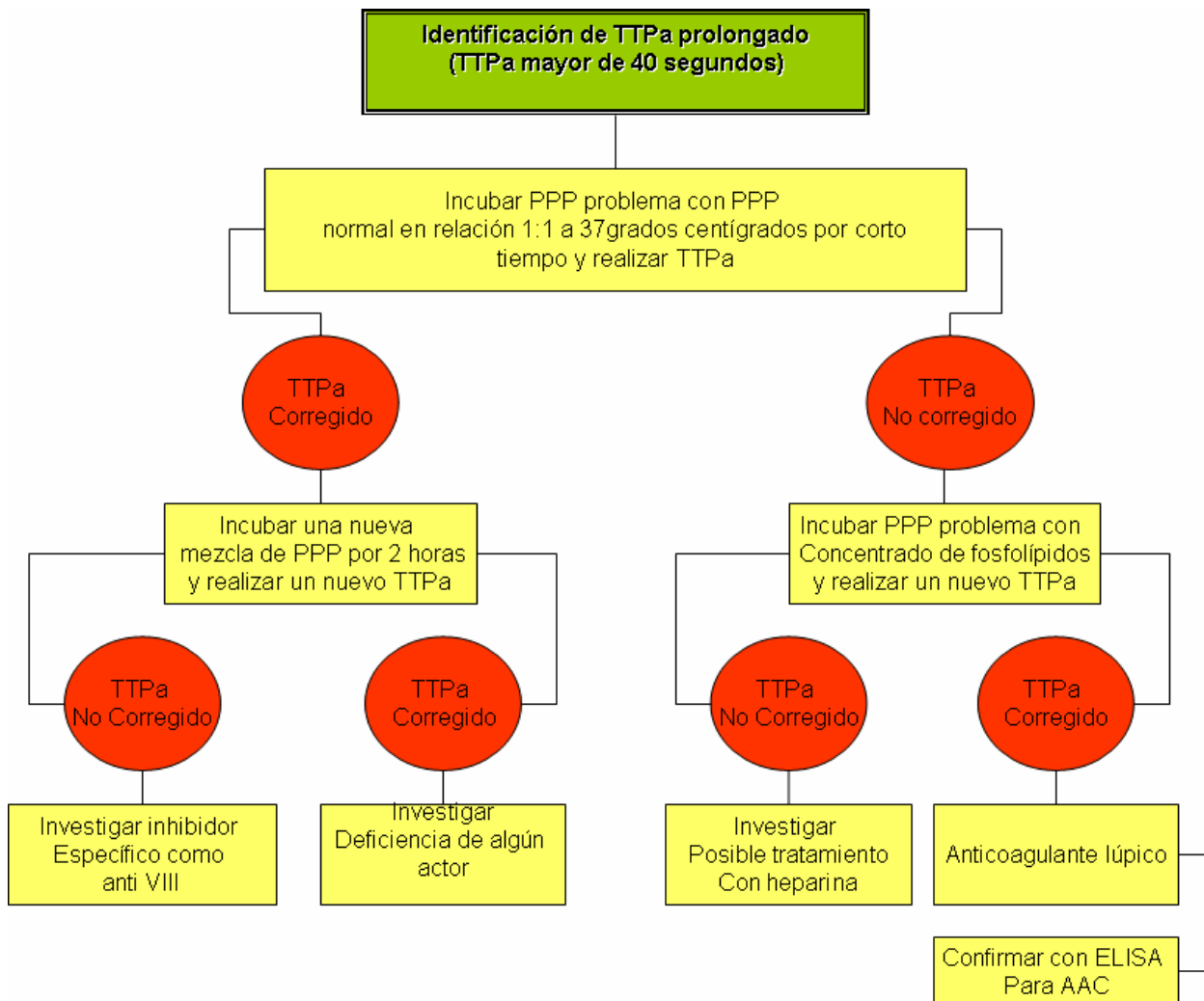
Clasificación de los factores que intervienen en la coagulación.

Factor	Característica
I Fibrinógeno	Procede del hígado y/o del sistema reticuloendotelial: es una globulina, aumenta en los estados inflamatorios y en la disliproteinemias (embarazo, mieloma múltiple, nefrosis) se asocia con VES elevada.
II Protrombina	Se elabora en el hígado y requiere vitamina A como catalizador, es una proteína termoestable del tipo globulina. Es uno de los factores afectados anticoagulantes orales.
III Tromboplastina o Factor tisular	Es una mezcla complicada de sustancias lipoproteicas termoestables y termolábiles de alto peso molecular.
IV Calcio	El calcio ionizado se precisa en diversas fases del proceso de coagulación.
V Proacelerina	Factor lábil o globulina Ac. Es producido en el hígado.
VI	Factor V activado
VII Proconvertina	Factor estable, SPCA o autoprotrombina I. Es una globulina, presente en el suero y destruye o agota el proceso de la coagulación.
VIII Globulina antihemofílica (AHG)	También llamado factor antihemofílico, se halla en el bazo y el sistema reticuloendotelial como lugares de origen.
IX Christmas	Componente tromboplastínico del plasma, PTC o factor B antihemofílico, es probablemente una proteína, disminuye por acción de fármacos cumaricos.
X Stuart	Autoprotrombina III, no se ha definido su naturaleza específica y lugar de acción en la coagulación.
XI Antecesor Tromboplastínico del plasma	PTA o Factor C antihemofílico, es una globulina.
XII Hageman	Factor de contacto o factor vidrio
XIII Estabilizador de la fibrina	FSF o Factor Laki-Lorand, es una globulina activada por la trombina, su función es reforzar la formación de la red del coágulo.

Extraído de: García SM. Manual de Hematología. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Laboratorio Clínico Popular-LABOCLIP, 2000. (p.2-4,28-34)

Anexo 13

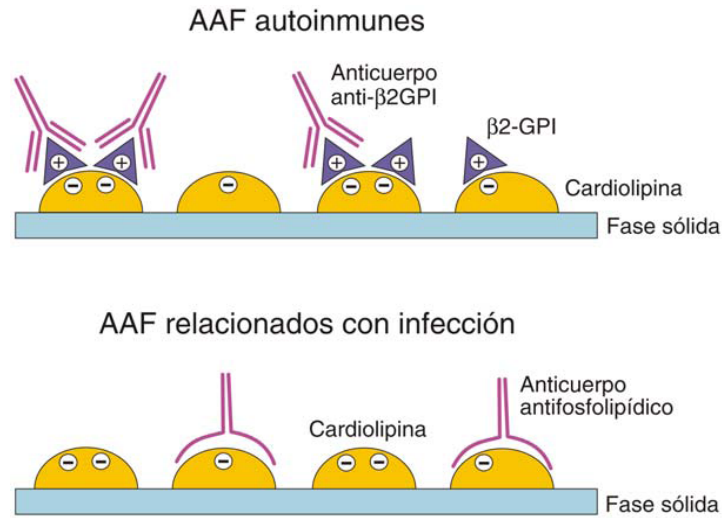
Esquema para la detección e identificación de inhibidores específicos y AL*



*Según la *Internacional Society for thrombosis and Haemostasis*

Extraído de: Rodak BF. Hematología: Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. 2ª ed . Madrid, España: Editorial médica Panamericana 2005. (p. 743-744)

Anexo 14 Determinación de AAC por ELISA.

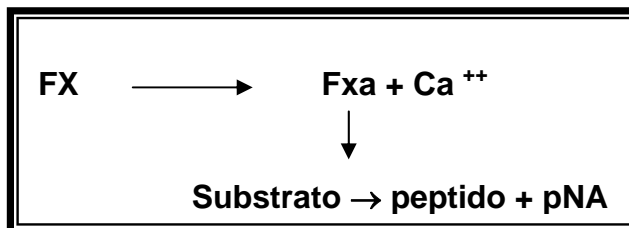


Arriba: unión de AAF autoinmunes a cardiolipina a través del cofactor β_2 -glicoproteína I (β_2 -GPI). **Abajo:** unión de AAF relacionados con infección a cardiolipina no mediada por cofactor.

Extraído de: Amaya JM, *et al.* Autoinmunidad y Enfermedad autoinmune. 1a ed. Medellín, Colombia: Editorial Corporación para investigaciones Biológicas (CIB) 2005.

Anexo 15

Reacción química que se lleva a cabo en la determinación de tiempo de veneno de víbora de Russel.



Extraído de: Vives Icorróns J. Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología. Barcelona, España: Ediciones Científicas Técnicas S.A.

Anexo 16

Esquema general para la prueba de VVRd

Reactivo/ solución	Blanco	Muestra
Plasma problema	0.01mL	0.01 mL
Tampón	0.2 mL	0.2 mL
Substrato cromogénico	--	0.2 mL
VVR-CaCl ₂	--	0.2 mL
Ácido acético al 50%	0.2 mL	0.2 mL
Agua destilada	0.4 mL	--

Extraído de: Vives Icorróns J. Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología. Barcelona, España: Ediciones Científicas Técnicas S.A.

Br. Cynthia Olivia Rivas Batres
Tesisista

Licda. Margarita Paz de Ramírez
Químico Biólogo
Asesor

Licda. Doris Oliveros
Químico Biólogo
Asesor