

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

***Medición de la actividad de Anticoagulante Lúpico (AL) en personas que
asisten a consulta en la Liga del Corazón***

María Gabriela Oliva del Cid

Química Bióloga

Guatemala, Julio de 2006

ACTO QUE DEDICO

A DIOS: Por su inmenso amor, por ser mi guía y por iluminarme cada día de mi vida.

A MIS PADRES: Gilberto Oliva y Verónica del Cid de Oliva
Por su amor, paciencia, apoyo, confianza y por sus sacrificios, enseñanzas y consejos.

A MIS HERMANOS: Ma. José, Ma. Fernanda y José Alejandro Oliva
Por su amor, apoyo y comprensión.

A MI NOVIO: José Anibal Martínez
Por su amor, apoyo incondicional y por estar junto a mí siempre que lo necesito.

A MIS ABUELITOS, TIOS Y PRIMOS:
Por su entusiasmo y buenos deseos.

A MIS AMIGOS: Jose, Ma. José, Pamela, Rina, Ceci, Evita, Vane, Mitzi, Anita, Ana Gracia y
Especialmente a:
Gaby, Cynthia, Álvaro, Carlos y Chepe, por su cariño, apoyo, confianza y por compartir conmigo una de las experiencias más hermosas y gratificantes de mi vida.

A MI ASESORA: Lda. Margarita Paz de Ramirez,
Por su apoyo y amistad.

MI AGRADECIMIENTO: A Lda. Ana María Taracena y a Dra. Annabella Menéndez de Arroyo.

Al personal de Laboratorio de la Liga Guatemalteca del Corazón.

MIEMBROS DE JUNTA DIRECTIVA

P.H.D. Oscar Manuel Cóbar Pinto	Decano
Lda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona	Secretaria
Lda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo	Vocal I
Lda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Juan Francisco Carrascoza Mayen	Vocal IV
Br. Susana Elizabeth Aguilar Castro	Vocal V

ÍNDICE

I. Resumen.....	1
II. Introducción.....	4
III. Antecedentes.....	6
A. Síndrome Antifosfolipídico.....	6
1. Historia.....	6
2. Definición.....	6
B. Anticuerpos Antifosfolipídicos.....	7
1. Fosfolípidos.....	9
2. Beta-2-Glicoproteína I.....	10
C. Anticoagulante Lúpico.....	12
1. Diagnóstico del Anticoagulante Lúpico (AL).....	14
D. Trombosis en el Síndrome Antifosfolipídico.....	16
1. Mecanismos potenciales de trombosis.....	18
2. Clasificación del SAAF asociado a Trombosis.....	20
E. Pruebas de Laboratorio.....	21
1. Pruebas de Tamizaje.....	21
2. Identificación de un Inhibidor.....	22
3. Pruebas de Confirmación.....	22
F. Tratamiento.....	23
IV. Justificación.....	25
V. Objetivos.....	26
VI. Hipótesis.....	27
VII. Materiales y Métodos.....	28
A. Universo.....	28

B. Muestra.....	28
C. Recursos Humanos e Institucionales.....	28
1. Recursos Humanos.....	28
2. Recursos Institucionales.....	28
D. Materiales.....	29
E. Métodos.....	29
1. Tiempo de Protrombina.....	30
2. Tiempo de Tromboplastina Parcial.....	30
3. Corrección de Tiempos Prolongados.....	31
4. Interpretación del Índice de Corrección.....	31
F. Análisis Estadístico.....	32
1. Variable Independiente.....	32
2. Variable Dependiente.....	32
G. Diseño de Muestreo.....	32
H. Análisis de Resultados.....	32
VIII. Resultados.....	34
IX. Discusión de Resultados.....	36
X. Conclusiones.....	38
XI. Recomendaciones.....	39
XII. Referencias.....	40
XIII. Anexos.....	45
I. Ficha de Control.....	46
II. Consentimiento Informado.....	47
III. Tablas.....	48
IV. Gráficas.....	53

I. RESUMEN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) es un desorden caracterizado por un estado de hipercoagulabilidad adquirido de origen autoinmune, que favorece las trombosis arteriales, venosas o ambas; puede causar pérdida fetal recurrente, trombocitopenia y la presencia -en el suero- de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Estos anticuerpos no son solamente marcadores serológicos del síndrome, sino al parecer, juegan un papel patogénico importante, así como de pronóstico.

Debido a que los problemas tromboembólicos son los responsables de más de la mitad de las muertes de los adultos en países occidentales, el presente estudio tuvo como fin determinar si existe alguna relación entre pacientes guatemaltecos con afecciones cardíacas y la presencia de actividad de anticoagulante lúpico en suero sanguíneo de estos pacientes.

El estudio incluyó un total de 202 muestras de sangre provenientes de pacientes (con problemas vasculares, trombóticos o de hipertensión), que asistieron a consulta a la Liga Guatemalteca del Corazón. Cada muestra fue analizada por con el equipo WeinerLab Fibratimer II para pruebas de coagulación.

Entre los síntomas que presentaron los pacientes se observó que la mayoría padecía de hipertensión (61.39 por ciento) y dolores de cabeza (47.52

por ciento); los síntomas menos frecuentes fueron infartos (7.43 por ciento) y trombosis (9.40 por ciento).

Las muestras analizadas revelaron que solamente uno de los pacientes presentó los tiempos de coagulación prolongados, tiempo de protrombina (TP, 43.85%) y tiempo de tromboplastina parcial (TTP, 53.2 seg). Para definir si la prolongación de los tiempos de coagulación se debía a la actividad de anticoagulante lúpico, se hizo una mezcla del plasma del paciente con un plasma normal (con tiempos de coagulación normales según valores de referencia: TP= 70 – 110% y TTP= 25.0 – 42.0 seg) en relación 1:1 y con la mezcla se obtuvo la corrección de los tiempos de coagulación, ya que éstos llegaron a valores de 83.4% (TP) y 28.1seg (TTP) los cuales entran dentro del rango de los valores de referencia.

Para confirmar la ausencia de actividad de anticoagulante lúpico, se obtuvo el índice de corrección de la mezcla del plasma del paciente y del plasma normal (para descartar la presencia de anticoagulante lúpico en título bajo), el resultado de éste índice dio un valor de 9.77. Según la literatura un índice menor de 10 se considera como corrección de los valores de los tiempos de coagulación con ausencia de actividad de anticoagulante lúpico (18).

Con estos resultados la hipótesis del estudio se rechazó y no se pudo establecer ningún tipo de asociación específica entre la edad, género, sintomatología y actividad de anticoagulante lúpico, ya que solamente uno de

los pacientes presentó prolongación en los tiempos de coagulación, pero no debida a actividad de anticoagulante lúpico.

Se recomienda realizar estudios posteriores en los que se incluya un número mayor de muestras para la medición de actividad de anticoagulante lúpico y utilizar, tanto el equipo para la medición del **tiempo de tromboplastina parcial**, como otras pruebas alternativas para confirmar la positividad de la actividad de anticoagulante lúpico como la **prueba del tiempo del veneno de víbora de Russell diluido**.

II. INTRODUCCIÓN

A través de varios estudios se ha determinado que, en algunas personas la presencia del anticoagulante lúpico (AL) es responsable de causar eventos tromboembólicos tanto en pacientes jóvenes como en personas menores de 40 años. El anticoagulante lúpico es un marcador serológico de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y está asociado al síndrome antifosfolípido (SAAF) que es un desorden caracterizado por un estado de hipercoagulabilidad, que favorece las trombosis arteriales, venosas o ambas, y puede cursar con abortos a repetición y trombocitopenia.

El anticoagulante lúpico se asocia con enfermedades autoinmunes, neoplasias, infecciones, tratamiento con drogas y también en personas sin ninguna patología asociada.

El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina que interfiere *in vitro* con una o más de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, por lo que la alteración de alguna prueba de coagulación es útil en el diagnóstico de la actividad del mismo.

El diagnóstico temprano de la actividad del anticoagulante lúpico es muy importante ya que permite la administración del tratamiento adecuado (anticoagulantes orales o heparina de bajo peso molecular), evita complicaciones cardiovasculares como afección de las válvulas cardíacas, disfunciones valvulares o eventos embólicos y a su vez reduce la probabilidad de riesgo en personas adultas jóvenes de desarrollar infarto agudo del miocardio.

Para llevar a cabo este estudio se tomará una muestra de sangre de pacientes de 18 años en adelante, que asistan a consulta a la Liga del Corazón Guatemalteca. A la muestra de sangre se le hará una determinación de tiempos de tromboplastina y de protrombina, empleando una prueba de coagulación *in vitro*.

III. ANTECEDENTES

A. SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

1. Historia

A comienzo de los años 80, Graham R.V. Hughes desarrolló en Inglaterra numerosos estudios en torno a pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que presentaban trombosis, abortos a repetición y enfermedad cerebral. Estos estudios llevaron a la detección de un grupo de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos en estos enfermos. Posteriormente se demostró la asociación entre estos autoanticuerpos y la presencia del anticoagulante lúpico (AL). Adicionalmente, se encontró que algunos de estos enfermos mostraban resultados positivos para la prueba inespecífica para sífilis (VDRL: venereal disease research laboratory), que usa como sustrato un antígeno compuesto de cardiolipina-fosfatidil colina y colesterol. Estudios clínicos posteriores permitieron agrupar estos enfermos como pertenecientes a un nuevo síndrome que se llamó Síndrome Antifosfolipídico (SAAF) o Síndrome de Hughes en reconocimiento al Dr. Hughes. También se hizo evidente que este síndrome no era exclusivo de pacientes con LES o de otras enfermedades autoinmunes sistémicas como esclerodermia, artritis reumatoidea o síndrome de Behçet, sino que se podía diagnosticar en ausencia enfermedades del tejido conectivo, por lo que se llamó Síndrome Antifosfolipídico Primario (1-5).

2. Definición

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídico (SAAF) es un desorden caracterizado por un estado de hipercoagulabilidad adquirido de origen autoinmune que favorece las trombosis arteriales, venosas o ambas, puede

causar pérdida fetal recurrente, trombocitopenia y la presencia en el suero de AAF, ya sea AL que es identificado por un tiempo de tromboplastina parcial prolongado que no corrige con la adición de plasma normal, anticuerpos anticardiolipina (AAC) que son medidos por ELISA, o ambos. Estos anticuerpos no son solamente marcadores serológicos del síndrome, sino al parecer, juegan un papel patogénico importante, así como pronóstico (3-9).

B. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS

El descubrimiento de los AAF se atribuye a Wasserman y colaboradores, quienes describieron la reacción serológica resultante a la infección sífilítica, en donde la cardiolipina participa como antígeno conjuntamente con la lecitina y el colesterol. La denominación de AAF incluye al anticoagulante lúpico (AL) y a los AAC, así como anticuerpos contra otros fosfolípidos tales como fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol o ácido fosfatídico. El anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipinas son inmunoglobulinas séricas policlonales (IgG, IgM, IgA, o mezclas) (3,4).

El AL retarda la generación de trombina y la formación del coágulo *in vitro* y el criterio de positividad es el aumento del tiempo de coagulación, con corrección incompleta del mismo al agregar plasma normal. En cambio, la actividad anticardiolipina es detectada por ensayos inmunoenzimáticos en microplacas sensibilizadas con el fosfolípido aniónico cardiolipina. En el síndrome antifosfolipídico es esencial realizar ambos tipos de ensayos en forma combinada. El mecanismo exacto por el cual los AAF pueden dar lugar a trombosis es desconocido. Se han propuesto varias teorías para explicar la naturaleza protrombótica de este síndrome. Varias proteínas plasmáticas se

han propuesto como cofactores de los AAF, estas incluyen no sólo la beta-2-glicoproteína I (b2GPI), sino también la protrombina, proteína C, proteína S, kininógenos de alto y bajo peso molecular, anexina V, trombomodulina, factor X y factor XI, los cuales cumplen una función en el sistema hemostático. En 1990 tres grupos independientes de investigación demostraron que la unión de los anticuerpos antifosfolipídicos depende de una proteína plasmática, la apolipoproteína H o beta-2-glicoproteína I. Esta proteína se une a los fosfolípidos aniónicos y también posee propiedades anticoagulantes débiles (10-15).

Los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) se clasifican 4 tipos diferentes:

1. Anticuerpos antifosfolipídicos que dan falsos positivos para sífilis, que posteriormente fueron asociados con enfermedades autoinmunes e infecciosas.
2. Anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con predisposición a la hemorragia o sin ella, y aparente predisposición a la trombosis. Para estos se propuso el término anticoagulante lúpico, aunque la mayoría de pacientes que presentan este anticoagulante, no tienen lupus.
3. Anticuerpos anticardiolipina que son identificados por ensayos en fase sólida (RIA o ELISA), el antígeno usado es cardiolipina bovina.
4. Anticuerpos detectados por ensayos inmunoenzimáticos ELISA, el antígeno usado son fosfolípidos aniónicos (6,7,10-15).

1. Fosfolípidos

Los fosfolípidos son compuestos polares con una estructura simple con 3 componentes básicos: una porción glicérida (diacilglicerol), un grupo fosfodiéster y una porción sustituida. La porción sustituida identifica a cada fosfolípido en particular de acuerdo a las bases sustitutivas que se agreguen (colina, serina, etanolamina, inositol, entre otros). El grupo fosfodiéster liga la porción sustituida al diacilglicerol y es compartido por todos los fosfolípidos aniónicos. Estos grupos fosfodiéster se consideraron por mucho tiempo como los epitopos ligados por los AAF (12).

Los fosfolípidos aniónicos (cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico), tienen la capacidad de ligar los AAF, a diferencia de los fosfolípidos neutros. La célula endotelial en reposo expresa hacia afuera fosfolípidos neutros (esfingomielina y fosfatidilcolina) y hacia adentro fosfolípidos aniónicos (fosfatidilserina). La activación de la célula endotelial induce translocación de estos por acción de una aminotranslocasa específica dependiente de calcio. Esta enzima invierte parcialmente el sentido de la disposición de la bicapa fosfolipídica. La consecuencia de esto es una asimetría en la distribución fosfolipídica de la superficie externa de la membrana de la célula endotelial. La presencia de fosfatidilserina acelera la "reacción en tenaza" (activación del factor X por acción de los factores IXa, VIIIa y protrombinasa). La expresión permanente de fosfolípidos aniónicos aumenta la adhesión de proteínas catiónicas (β 2GP-1 por ejemplo); este concepto explicaría la naturaleza del "receptor" de β 2GP-1 en la célula endotelial no conocido hasta ahora. Los fosfolípidos son estructuras poco antigénicas y aunque

tradicionalmente se consideró que los fosfolípidos aniónicos eran los blancos de los AAF la situación es más compleja. El planteamiento actual es que los AAF ligan complejo fosfolípidos/proteínas séricas o proteínas que sufren cambios conformacionales al unirse a fosfolípidos aniónicos (especialmente, pero no exclusivamente β 2GP-1 y protrombina) (8-12).

2. Beta-2-Glicoproteína I

La beta-2-glicoproteína-1 (β 2GP-1) es una proteína con un peso molecular de 50 kD, es altamente glicosilada y con un alto contenido de prolina. Su concentración plasmática en humanos es de 200 ug/ml y en forma circulante se encuentra asociada a lipoproteínas en un 40%. Su secuencia ha sido caracterizada tanto a nivel proteico como de nucleótido. Pertenece a la superfamilia de proteínas de control del complemento (CCP); posee cinco dominios repetidos, de los cuales el 5° tiene una región carboxiterminal aberrante y es altamente catiónico por su gran contenido de lisina y arginina; además son críticos los residuos de cisteína en las posiciones 281 y 288. La sustitución de estas moléculas de cisteína o del quinto dominio por ingeniería genética anula la unión de la β 2GP-1 a fosfolípidos aniónicos. En este dominio se ha determinado el sitio de unión tanto de fosfolípidos como de los AAF. El gen humano de la β 2GP-1 ha sido localizado en el cromosoma 17. Aunque su papel fisiológico permanece incierto, es conocido que la β 2GP-1 se une a sustancias con carga negativa como fosfolípidos, heparina, lipoproteínas, y plaquetas activadas. La β 2GP-1 es un anticoagulante natural ya que inhibe la vía intrínseca de la coagulación, la actividad de protrombinasa, y la agregación plaquetaria dependiente de ADP (8-12).

La heterogeneidad de los AAF comenzó a postularse cuando se demostró que éstos reaccionaban no solamente con el suero de pacientes con sífilis sino también con el de pacientes con enfermedades autoinmunes como el LES (12).

En 1990 tres grupos de investigadores de manera independiente y prácticamente simultánea reportan por primera vez que el antígeno para el anticuerpo en el sistema de ELISA no era la cardiolipina sino una proteína plasmática unida a ésta: la β 2GP-1. El hallazgo se basó en la observación luego de la purificación de los AAF (a través de cromatografía de intercambio de iones o de afinidad de fosfolípidos), que estos no se unían a los fosfolípidos a menos que adicionara plasma, suero humano o suero bovino. Posteriormente se determinó que los AAF asociados a infecciones no requieren de la presencia de la β 2GP-1 para ligar la cardiolipina a diferencia de los encontrados en pacientes con LES, este hallazgo generó mucho interés ya que estos últimos son los que se han relacionado con fenómenos tromboembólicos (12).

Desde entonces los AAF han sido vinculados con la cascada de la coagulación. Hoy en día se piensa que los AAF están dirigidos contra epitopos conformacionales que están presentes en la molécula de β 2GP-1 que se exponen sólo al unirse esta a fosfolípidos aniónicos o a superficies oxidadas (epitopos crípticos) o que reaccionan directamente con la molécula nativa de β 2GP-1 pero que necesitan estar en altas concentraciones debido a la baja afinidad de esta unión. Diversos estudios han demostrado que los anti- β 2GP-1 tienen mayor sensibilidad y

especificidad en la evaluación clínica de los pacientes con el síndrome; es así como han sido descritos pacientes con SAAF con valores no detectables de AAF en suero pero positivos para anti- β 2GP-1. También se ha reportado que los niveles de anti- β 2GP-1 se disminuyen de manera significativa durante el evento trombótico lo que sugiere que además que su medición seriada ayudaría a predecir a los pacientes que estarían propensos a desarrollar trombosis (12).

C. ANTICOAGULANTE LÚPICO

El anticoagulante lúpico (AL) debe su nombre al hecho de que fue determinado en pacientes con LES. Se define como una inmunoglobulina adquirida de tipo IgG o IgM que interfiere *in vitro* con las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, provocando la prolongación de las mismas. Se asocia con enfermedades autoinmunes, neoplasias, tratamiento con drogas (como la clorpromazina), también en personas sin ninguna patología asociada y puede presentarse en forma transitoria en infecciones. Se ha comprobado que los pacientes con AL tienen tendencia a presentar fenómenos trombóticos y no hemorrágicos. La acción de estos anticuerpos es dependiente de cofactores plasmáticos como la protrombina y la β 2GP-1 (4-6).

Se ha demostrado que el AL tiene capacidad de inhibir la activación por contacto de la cascada de coagulación y de la actividad de protombinasa de las plaquetas humanas activadas, al inhibir la cascada de coagulación se aumentan los niveles plasmáticos de protrombina lo cual

provoca una mayor incidencia de eventos trombóticos venosos, así como una excesiva formación de coágulos de fibrina y un aumento en la activación plaquetaria (7,13).

El AL tiene especificidad por los fosfolípidos aniónicos (cargados negativamente), al unirse con estos fosfolípidos interfiere en el ensamble de los factores de la coagulación sobre micelas o superficies fosfolipídicas en diferentes etapas de la coagulación lo que puede favorecer la activación plaquetaria. El anticoagulante lúpico sólo puede unirse a los fosfolípidos cuando están presentes en fase hexagonal (por ejemplo, reacciona con la fosfatidiletanolamina, fosfolípido neutro, cuando adopta una configuración hexagonal), pero no reacciona al presentarse en fase lamelar fisiológica. Los fosfolípidos *in vivo* pueden adquirir una configuración hexagonal, como resultado del daño de la membrana celular podrían representar anticuerpos producidos en respuesta a la injuria celular (13).

Los AAF tienen reacción cruzada con diferentes fosfolípidos aniónicos. Estos reaccionan con el grupo fosfodiéster de los fosfolípidos pero no reaccionan en moléculas de heparina o ADN. La porción glicérido es también importante en la unión del anticuerpo ya que la reducción en la longitud de la cadena de ácidos grasos a menos de 16 átomos de carbono parece disminuir la reacción antígeno-anticuerpo (13).

Las actividades de anticuerpo anticardiolipina y anticoagulante lúpico en plasma pueden ser separadas en diferentes fracciones de inmunoglobulinas. Ciertos cofactores proteicos modulan la interacción fosfolípido-anticuerpo, uno de ellos es la beta 2 glicoproteína 1 (β 2GP-1) o

apolipoproteína H. El hecho de que estos cofactores modulan la interacción anticuerpo-antifosfolípidos, indica que los AAF no están simplemente dirigidos a estructuras fosfolípídicas, sino más bien a epitopos que contienen proteínas plasmáticas y fosfolípidos (13).

1. Diagnóstico del Anticoagulante Lúpico (AL)

El AL se determina mediante pruebas que ponen de manifiesto de forma indirecta la presencia de anticuerpos dirigidos contra la fracción fosfolípídica del complejo activador de protrombina. Estas pruebas han sido difíciles de estandarizar. Inicialmente se utilizan pruebas que puedan evidenciar alteraciones de los tiempos de coagulación: mediante la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina (TPT), el tiempo de veneno de víbora de Russel o el tiempo de caolín (1).

Si alguna de estas pruebas es anormal, se repite utilizando una muestra en la cual el plasma del paciente se mezcla con la de una persona normal. Si el paciente tuviese un déficit en algún factor de la coagulación, la prueba debería normalizarse, y en caso de que esté presente el AL, la prueba permanece prolongada. Así mismo, la presencia del AL se confirma con la normalización de la prueba al añadir plaquetas o un exceso de fosfolípidos. La determinación del AL, debe hacerse en plasma pobre en plaquetas y debe tomarse en cuenta que estas pruebas carecen de valor si el paciente se encuentra en tratamiento con anticoagulante (1,2).

Al igual que en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, el diagnóstico del SAAF se basa en el cumplimiento de criterios clínicos y criterios de laboratorio, siendo los más conocidos los propuestos por el grupo de Harris y Donato Alarcón Segovia (Tabla 1 y 2, anexos). Para el diagnóstico definitivo se requiere la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio. Se recomienda además que los AAF sean positivos en dos ocasiones separadas por un período mínimo de 8 semanas (4).

Para diagnosticar la actividad del anticoagulante lúpico y diferenciarlo de los inhibidores específicos de factor se utilizan los siguientes criterios:

- a) Detección de una anomalía en las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos (10).
- b) Demostrar que un inhibidor es la causa de la alteración de las pruebas de tamizaje, esto se hace cuando no se observa corrección en las mezclas de plasma normal (10).
- c) Probar que un inhibidor está dirigido contra fosfolípidos y no contra factores específicos de la coagulación, esto se hace basado en ensayos con tres características diferentes: concentración reducida de fosfolípidos para acentuar el efecto del inhibidor, concentración alta de fosfolípidos para neutralizar al inhibidor y configuración alterada de fosfolípidos para neutralizar al inhibidor (10).

D. TROMBOSIS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Dos observaciones en relación con los autoantígenos en el SAAF, sugieren un papel trombogénico de esos anticuerpos. En primer lugar, los antígenos están presentes en el plasma o en las superficies celulares expuestas a éste y de esta forma son accesibles a los anticuerpos circulantes; en segunda instancia un número de antígenos, como la protrombina, están involucrados en los mecanismos de trombosis y hemostasia. Por otra parte la observación clínica de que los títulos de anticuerpos correlacionan fuertemente con el riesgo de desarrollar trombosis es evidencia indirecta de la patogenicidad de los anticuerpos (12).

La asociación entre el estado protrombótico y la presencia de autoanticuerpos con efecto anticoagulante *in vitro* no está totalmente comprendida. Las oclusiones arteriales ocurren como episodios aislados, usualmente afectando un solo vaso, sea éste de cualquier tamaño o región (mesentérico, cayado aórtico, renal, retiniano, coronario, etc.), aunque predominantemente se afectan las arterias cerebrales. Respecto a las oclusiones venosas, el diagnóstico es más difícil, ya que son muchas las causas probables y los estados de hipercoagulabilidad que los producen. En el síndrome antifosfolipídico, la oclusión vascular se debe al tromboembolismo más que a la vasculitis. Uno de los posibles mecanismos de la trombosis es la interferencia con las propiedades anticoagulantes de la beta-2-glicoproteína 1, pero también se han propuesto la inhibición de la fibrinólisis y la inhibición por anticuerpos de

los mecanismos anticoagulantes dependientes de antitrombina y de proteína C activada (11).

Algunos estudios indican que el factor tisular podría estar involucrado, ya que se han encontrado niveles elevados de la forma soluble de este factor y de su expresión por monocitos en pacientes con síndrome antifosfolípido. La activación plaquetaria también podría cumplir un papel en esta patología, particularmente en la trombosis arterial. Si bien se ha observado que en el síndrome las plaquetas circulan en estado activado, se desconoce si tal activación es la causa o el efecto de la trombosis o el daño vascular (11,12).

Con lo anterior, podría considerarse que los anticuerpos antifosfolípidos, causarían la isquemia miocárdica por oclusión arterial y que ésta en forma crónica provocaría fibrosis miocárdica. Las lesiones valvulares están presentes entre el 5.8 y 38% de los casos, siendo más frecuentes en el SAAF secundario. Las alteraciones ecocardiográficas son mucho más frecuentes que las clínicas y a veces el diagnóstico diferencial con endocarditis infecciosa, puede ser difícil, ya que los pacientes con SAAF también pueden presentar hemorragias subungueales, por ejemplo. La patogenia del SAAF no es clara, se discute si es sólo por efecto trombótico, por acción directa de los anticuerpos sobre el endotelio vascular o bien por depósito de inmunocomplejos (11).

El compromiso valvular del SAAF, es similar a la enfermedad reumática crónica, siendo la principal válvula afectada la mitral. Los hallazgos típicos son el engrosamiento, nodularidad, mala captación y

regurgitación. En el LES, los anticuerpos antifosfolípidos podrían aumentar la probabilidad de daño valvular por lo que hay que diferenciar la lesión valvular causada por el SAAF de la causada por la endocarditis de Libman Sacks. En pacientes con SAAF, también se producen trombos intramurales tanto de ventrículo izquierdo como de ventrículo derecho o auriculares (pudiendo confundirse estas últimas con mixoma debido a las imágenes ecocardiográficas), siendo otra fuente de embolia a repetición (11).

1. Mecanismos potenciales de trombosis

Un número de características tanto del anticuerpo (concentración, clase/subclase, valencia, afinidad, carga) como del antígeno (concentración, valencia, localización, carga, propiedades químicas) son determinantes para definir las interacciones ocurren *in vivo*. Hay cuatro posibilidades por medio de las cuales los anticuerpos producirían la trombosis:

- a) Anticuerpos neutralizantes que inhiban la función del antígeno y/o disminuyan sus niveles plasmáticos a través de la depuración de complejos antígeno/anticuerpo. Dichas propiedades son cumplidas no obstante por anticuerpos de alta afinidad y los anticuerpos asociados al SAF son de baja afinidad y no disminuyen los niveles plasmáticos del antígeno, con excepción del pequeño subgrupo de pacientes con anticoagulante lúpico e hipoprotrombinemia (7,12).
- b) A través de la formación de complejos inmunes y su depósito subsecuente en las paredes de los vasos lo que conllevaría a

inflamación y daño tisular, tal como ocurre en la enfermedad del suero y algunas vasculitis. Lo anterior no parece ocurrir con los inhibidores adquiridos o con los anticuerpos del SAAF. Sin embargo dos estudios recientemente publicados, manifiestan resultados divergentes. El primero, recopilado por Siobhán (7), indica que a un grupo de 28 pacientes con SAF secundario, se les encontró niveles altos de complejos inmunes, conteniendo β 2GP-1 (β 2GP-1/IC), la mayoría de los cuales eran anti - β 2GP-1 negativos. Además se encontró asociación estadísticamente significativa entre dichos inmunocomplejos (IC) y trombosis del lecho venoso mas no con el arterial, lo cual sugiere que los IC tienen efectos distintos en las células endoteliales del lecho venoso en comparación con las arteriales. También se encontró asociación estadísticamente significativa de los IC con trombocitopenia. El segundo estudio no demostró diferencia en los niveles de IC de los pacientes con SAF y el grupo control (12).

- c) Unirse a los antígenos de membrana celular y causar alteración de las reacciones dependientes de fosfolípidos (7,12).
- d) Unirse a antígenos de membrana o a antígenos unidos a receptores de membrana y activar señales de transducción y activación celular (7,12).

Debido a que los dos últimos mecanismos incluyen la unión de anticuerpos a antígenos de membrana, pueden ser particularmente

importantes para anticuerpos de baja afinidad que son específicos para epitopos de membrana (12).

2. Clasificación del SAAF asociado a Trombosis

Los pacientes pueden dividirse en uno de los siguientes grupos:

Tipo I: comprende pacientes con trombosis venosa profunda y tromboembolismo de pulmón (12).

Tipo II: involucra pacientes con arteriopatía coronaria o periférica (incluye trombosis de aorta y arteria carótida) (12).

Tipo III: involucra pacientes con trombosis retiniana o cerebrovascular (12).

Tipo IV: tienen manifestaciones de los otros grupos (12).

Este último grupo es de baja frecuencia de presentación con distinto tipo de superposición. Aunque parece no haber correlación con el subtipo o título de anticuerpo, la subclasificación en los distintos grupos (I a IV) con respecto a la localización de la trombosis, es importante desde el punto de vista terapéutico (12).

Debido a que el SAAF esta asociado a trombosis y diversos estudios han determinado la presencia de AAF tanto en pacientes mayores de 40 años como en pacientes jóvenes con infarto agudo del miocardio es necesario que el laboratorio determine la actividad del AL como prueba de rutina, ya que esto permite dar un buen diagnóstico y un tratamiento a tiempo y evita complicaciones como afección a las válvulas cardíacas, disfunciones valvulares o eventos embólicos (11).

E. PRUEBAS DE LABORATORIO

La búsqueda de anticuerpos antifosfolípidicos ha aumentado considerablemente en los últimos años debido al interés creciente de las diferentes especialidades por este síndrome. Numerosos autores sostienen la necesidad de buscar otros anticuerpos contra fosfolípidos distintos de la cardiolipina, al publicarse casos de pacientes con SAAF y anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (AAC) negativos, pero con antifosfatidilserina (aPS) o antifosfatidiletanolamina (aPE) positivos. Entre las alteraciones inespecíficas de laboratorio se pueden encontrar: VDRL falsamente positiva, trombocitopenia, velocidad de sedimentación globular acelerada (VSG), ANA y anti ADN positivo (fundamentalmente en el SAF secundario) (11).

1. Pruebas de Tamizaje

Las más utilizadas son: TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activada), TVVRd (tiempo de veneno de víbora Russel diluido) y TTId (test de inhibición de tromboplastina tisular diluida). La prueba de TTPa evalúa la conversión del factor X al Xa, y de protrombina a trombina. No es una buena prueba de tamizaje en el embarazo, porque se afecta con el aumento del factor VIII (10).

El dRWT se usa como prueba de tamizaje y confirmación. El plasma se preactiva con veneno de víbora (pitón), que contiene activadores específicos del factor X y V. Se agrega una muestra purificada de fosfolípidos y calcio y se mide el tiempo de coagulación. Tiene falsos positivos en presencia de inhibidores o por déficit de los factores VIII y IX.

El TTId 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. Si las pruebas de tamizaje salen alteradas se procede a la identificación del inhibidor, se asume la presencia de un inhibidor cuando el valor elevado obtenido de la muestra pruebas no se corrige al adicionar mezclas de plasma normal (14).

2. Identificación de un Inhibidor

Si la prueba de tamizaje fue anormal, es necesario demostrar la presencia de un inhibidor, descartando la deficiencia de algún factor como responsable de la prolongación de la primera prueba. El plasma normal a utilizar debe ser pobre en plaquetas y fosfolípidos. La mezcla plasma paciente/plasma normal se incuba (entre 60-120') y se realiza luego un APTT. La prueba se corregirá inmediatamente si hay un inhibidor del factor VIII, pero seguirá prolongada si hay anticoagulante lúpico (11,13, 17).

3. Pruebas de Confirmación

Una vez que se confirma la presencia de un inhibidor es imperativo su identificación ya que si por ejemplo hay anticuerpos antifactor VIII, V o IX, se asociarán con un aumento en el riesgo de sangrado, en cambio en presencia de anticuerpos con actividad de anticoagulante lúpico se observará lo contrario. Se puede utilizar el TVVRd (que también se utiliza como método de tamizaje) o el PNP (procedimiento de neutralización plaquetaria) (11).

Para caracterizar al anticoagulante lúpico y diferenciarlo de los inhibidores de factor específico, se pueden utilizar ensayos basados en tres características diferentes:

- a) Concentración reducida de fosfolípidos para acentuar el efecto del inhibidor.
- b) Concentración alta de fosfolípidos para neutralizar al inhibidor.
- c) Configuración alterada de fosfolípidos para neutralizar al inhibidor (17).

F. TRATAMIENTO

Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos a bajos títulos, sin historia previa de trombosis o asintomáticos, no tendrían incrementado el riesgo, por lo tanto la anticoagulación profiláctica no estaría justificada. Aquellos pacientes asintomáticos pero con altos títulos de anticuerpos tendrían indicación de aspirina a bajas dosis. En los pacientes con historia previa de trombosis y sintomatología asociada, se debe instaurar tratamiento anticoagulante oral o mediante heparina de bajo peso molecular. En enfermos con trombosis venosa profunda, sobre todo si está afectados de LES, hay que proceder a la anticoagulación a largo plazo, porque la recurrencia es alta. La misma indicación es válida para aquellos pacientes con recurrencia precoz de la trombosis luego de suspender el tratamiento (11,17).

El SAAF debe ser tenido en cuenta como causa de infarto agudo del miocardio en pacientes jóvenes. La angioplastia transluminal percutánea (PTCA) asociada como tratamiento anticoagulante ha demostrado ser efectiva. Desde el punto de vista de la clasificación de trombosis asociada a síndrome antifosfolipídico se ha propuesto el siguiente esquema terapéutico para la fase aguda (11).

Tipo I: tratamiento con heparina subcutánea a largo plazo. No usar warfarina.

Tipo II: tratamiento con heparina subcutánea a largo plazo.

Tipo III: es más efectivo el tratamiento con warfarina a bajas dosis asociada a aspirina en dosis pediátricas, para la trombosis vascular cerebral y a pentoxifilina para la trombosis vascular retiniana.

Tipo IV: depende de las distintas localizaciones de la trombosis.

IV. JUSTIFICACIÓN

Los problemas tromboembólicos son los responsables de más de la mitad de las muertes de los adultos en países occidentales, porque cuanto más se prolonga la vida del hombre, más incidencia e importancia toman esos trastornos vaso oclusivos. Después de los 40 años, la posibilidad de presentar un accidente tromboembólico aumenta, por lo que es importante conocer la relevancia clínica de los diversos tipos de trombosis para poder dar un tratamiento adecuado y a tiempo (4).

Debido a que el SAAF es una patología que afecta a una población relativamente joven y que existe una alta probabilidad de recurrencia y posibilidad de prevenirla, es conveniente que el laboratorio clínico realice la determinación de la actividad del anticoagulante lúpico como prueba de rutina, ya que el AL está relacionado con una serie de desórdenes tromboembólicos que afectan hasta el 2% de la población sana y a un 14% de pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos con cuadros de trombosis (5). Además, existe evidencia de que no sólo pacientes mayores de 40 años con anticuerpos antifosfolipídicos están en riesgo de sufrir eventos tromboembólicos: ya que se ha documentado que pacientes jóvenes con anticuerpos antifosfolipídicos han sufrido de un infarto agudo del miocardio (5).

V. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

1. Medir la actividad del anticoagulante lúpico en muestras de sangre completa de pacientes que asisten a consulta en la Liga del Corazón.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la frecuencia de la actividad del anticoagulante lúpico en las muestras de sangre completa de los pacientes incluidos en el estudio.
2. Establecer características comunes en los pacientes que presenten actividad de anticoagulante lúpico mediante una encuesta epidemiológica.
3. Establecer si existe relación entre la presencia de actividad del anticoagulante lúpico y la edad de los pacientes.

VI. HIPÓTESIS

Al menos el 2% de los pacientes que asisten a consulta en la Liga del Corazón presentan actividad de anticoagulante lúpico.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. UNIVERSO

Muestras de sangre completa de pacientes que asistieron a consulta en la Liga Guatemalteca del Corazón.

B. MUESTRA

Doscientas dos (202) muestras de sangre completa de pacientes que asistieron a consulta en la Liga Guatemalteca del Corazón.

C. RECURSOS HUMANOS E INSTITUCIONALES

1. Recursos Humanos:

- a) Dr. Marco Tulio Amado Aragón (Director Médico Interno de la Liga Guatemalteca del Corazón).
- b) Lda. Ana María Taracena Ríos (Jefe de Laboratorio Clínico de la Liga Guatemalteca del Corazón).
- c) Dra. Annabella Menéndez de Arroyo (Coordinadora de la Unidad de Investigación de la Liga Guatemalteca del Corazón).
- d) Lda. Margarita Paz de Ramírez (Asesora de Tesis).
- e) Br. Ma. Gabriela Oliva del Cid (Tesisista).

2. Recursos Institucionales:

- a) Liga Guatemalteca del Corazón
- b) Laboratorio Clínico de la Liga Guatemalteca del Corazón.
- c) Biblioteca del Hospital General San Juan de Dios.

- d) Biblioteca de Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia-CEDOF- de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

D. MATERIALES

1. Equipo:

- a) Refrigeradora
- b) Hielera
- c) Equipo Automatizado WeinerLab Fibrimer II

2. Materiales:

- a) Liga
- b) Tubos con citrato como anticoagulante
- c) Guantes
- d) Algodón
- e) Hielo
- f) Micropipetas
- g) Tips

3. Reactivos:

- a) Alcohol al 70%
- b) Agua destilada

E. MÉTODOS

Se recolectaron muestras de sangre de pacientes que asistieron a consulta externa de la Liga Guatemalteca del Corazón después de haber llenado la hoja de consentimiento y la ficha de control. Luego se extrajeron 5

ml de sangre y se recolectaron en tubos con anticoagulante citrato. Los tubos fueron identificados y los datos se correlacionaron con la ficha del paciente. Las muestras fueron analizadas en un tiempo menor de 2 horas después de haber sido recolectadas.

Se determinó el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial de las muestras empleando una prueba de coagulación *in vitro*, con el equipo WeinerLab Fibratimer II en el laboratorio de la Liga Guatemalteca del Corazón.

1. Tiempo de Protrombina:

A partir de la muestra de sangre con anticoagulante citrato sódico 0.1mol/L en proporción de 1 volumen de citrato y 9 volúmenes de sangre se obtuvo el plasma requerido para la prueba. Se preincubó una cubeta de reacción a 37°C y se le agregaron 100 µl de plasma y se incubaron durante 60 segundos, luego se añadieron 200 µl del reactivo tromboplastina cálcica previamente incubado a 37°C. Finalmente se midió el tiempo de la formación del coágulo en segundos (2,4).

2. Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP):

A partir de la muestra de sangre con anticoagulante citrato sódico 0.1mol/L en proporción de 1 volumen de citrato y 9 volúmenes de sangre se obtuvo el plasma requerido para la prueba. A una cubeta de reacción preincubada a 37°C se añadieron 100 µl de plasma y a continuación se le agregaron 100 µl de una suspensión de cefalina y la mezcla se dejó incubar

durante 180 segundos a 37°C, al terminar el tiempo de incubación se añadieron 100 µl de cloruro de calcio (CaCl₂) y finalmente se midió el tiempo para la formación del coagulo en segundos.

3. Corrección de Tiempos Prolongados:

Para la confirmación de los tiempos de coagulación prolongados, se hizo una corrección de los tiempos. Si el resultado de la prueba del plasma inicial es prolongado, se procede a hacer una mezcla 1:1 del plasma prolongado del paciente y un plasma con tiempos de coagulación normales. La falta de corrección indica la presencia de un título bajo de anticoagulante lúpico y se necesita la complementación con un título elevado de anticuerpo (2, 4, 18).

$$\text{Índice de corrección} = \frac{\text{tiempo de coagulación de la mezcla} - \text{tiempo de coagulación del plasma normal}}{\text{tiempo de coagulación del paciente}} \times 100$$

4. Interpretación del Índice de Corrección:

Un índice menor de 10 se considera corrección, por lo que se descarta la posibilidad de un título bajo de anticoagulante lúpico. Un índice mayor de 13, se considera ausencia de corrección, e indica que existe un título bajo de anticoagulante lúpico. Los resultados entre 10 y 13 son dudosos o indeterminados (18).

F. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Variable Independiente

Anticoagulante lúpico

2. Variable Dependiente

Pacientes que asisten a consulta en la Liga del Corazón

G. DISEÑO DE MUESTREO

Este fue un proyecto descriptivo con un IC de 95% usando la aproximación a la distribución normal de la distribución binomial (z). Por su naturaleza se aplicó el estudio transversal, en el cual la muestra se tomó por conveniencia (no probabilístico) y se determinó la actividad del anticoagulante lúpico en personas que asistieron a consulta externa a la Liga Guatemalteca del Corazón.

H. ANÁLISIS DE RESULTADOS

1. Se obtuvo el porcentaje de pacientes con actividad de anticoagulante lúpico positiva mediante la elaboración de una curva de calibración a partir de diluciones en tampón citratado del plasma testigo, considerando como 100% el plasma sin diluir.

2. Se determinó que ninguno de los pacientes que asistieron a consulta en la Liga Guatemalteca del Corazón presentó actividad de Anticoagulante Lúpico.

3. Correlación de signos y/o síntomas con la actividad de anticoagulante lúpico en pacientes que asisten a consulta en la Liga del Corazón.

VIII. RESULTADOS

Se trabajó un total de 202 muestras de sangre provenientes de pacientes que fueron a consulta a la Liga Guatemalteca del Corazón. Las muestras fueron colectadas durante un período de cuatro semanas. A cada paciente se le hizo una entrevista que incluía nombre, edad, género, signos y/o síntomas. La edad promedio fue de 50 años, comprendiendo edades desde 20 hasta 91 años. En cuanto a la distribución por género, se incluyeron 149 mujeres (73.76%) y 53 hombres (26.23%). El promedio de edades para mujeres fue de 56 años (20 - 91 años), y de 52 años (21-89 años) para hombres.

Con respecto a los signos y/o síntomas que presentaron los pacientes, se observó que la mayoría padecía de hipertensión (61.39 %) y de dolores de cabeza (47.52%) y los síntomas menos frecuentes fueron infartos (7.43%) y trombosis (9.40%). En cuanto a los signos y/o síntomas en mujeres con mayor frecuencia fueron: hipertensión (61.49%) y dolores de cabeza (50.68%) y los signos y/o síntomas menos frecuentes fueron infartos (6.76%) y trombosis (10.81%). Los signos y/o síntomas más frecuentes en hombres fueron: hipertensión (61.11%) y dolores de cabeza (38.89%) y los síntomas menos frecuentes fueron trombosis (5.56%) e infartos (9.26%), (anexo IV, gráfica 2-4).

Las muestras fueron analizadas en el laboratorio de la Liga Guatemalteca del Corazón en el equipo automatizado WeinerLab Fibrítimer II. De los 202 pacientes que se incluyeron en la investigación, solamente uno de

ellos presentó los tiempos de coagulación prolongados, tiempo de protrombina (TP, 43.85%) y tiempo de tromboplastina parcial (TTP, 53.2 seg).

Debido a que los tiempos de coagulación del paciente resultaron prolongados, se procedió a la detección de actividad de anticoagulante lúpico mezclando 50 μ l de plasma del paciente con 50 μ l de plasma normal, al hacer esta mezcla los tiempos de coagulación se corrigieron (TP: 83.4% y TTP: 28.1seg), por lo que se descarta la actividad de anticoagulante lúpico. De la mezcla del plasma del paciente y del plasma normal se obtuvo un índice de corrección de 9.77 (índice menor de 10 = corrección, índice mayor de 13 = ausencia de corrección), lo que confirmó que no hubo un título bajo de anticoagulante lúpico (anexo III, tabla 5).

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) es un desorden caracterizado por un estado de hipercoagulabilidad adquirido, de origen autoinmune, que favorece las trombosis arteriales, venosas o ambas, pérdida fetal recurrente, trombocitopenia y presencia de anticuerpos antifosfolípidos (1).

Desde su descubrimiento en 1983, el SAAF ha sido estudiado intensamente en países europeos y se ha determinado que en cuadros de trombosis existe una prevalencia hasta un 14% (5).

Debido a que algunos pacientes con actividad de anticoagulante lúpico presentan factores de riesgo tales como infarto del miocardio y trombosis, en la investigación se incluyeron pacientes que tuvieran algún problema de tipo cardíaco y que asistieran a consulta a la Liga Guatemalteca del Corazón, para así poder tener más probabilidad de detectar actividad de anticoagulante lúpico. Sin embargo, en el estudio no se pudo observar ninguna asociación entre la edad o género de los pacientes, así como entre sintomatología y actividad de anticoagulante lúpico, ya que los pacientes incluidos en el estudio presentaron tiempos de coagulación normales después de realizadas las pruebas de coagulación, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial (TTP).

De los 202 pacientes que se incluyeron en el estudio sólo uno presentó los tiempos de coagulación prolongados, pero se corrigieron al hacer una mezcla del plasma del paciente con plasma normal, por lo que esta

prolongación en los tiempos pudo deberse a la deficiencia de algún factor del sistema intrínseco de la coagulación y no a la actividad de anticoagulante lúpico. Después de haber realizado la mezcla del plasma del paciente y del plasma normal, se realizó el índice de corrección. Para confirmar que no hubiera un título bajo de anticoagulante lúpico, se obtuvo un índice menor del punto de corte (9.77), por lo que se descarta la actividad de anticoagulante lúpico.

Una alternativa metodológica para eliminar las variaciones de sensibilidad es realizar paralelamente al tiempo de tromboplastina parcial, la prueba del tiempo del veneno de víbora de Russell diluído, para confirmar la positividad de la actividad de anticoagulante lúpico, ya que esta otra prueba es más sensible y no se afecta en casos de deficiencia de factores de la coagulación.

Por otra parte, los resultados obtenidos en este estudio no pueden generalizarse a toda la población guatemalteca, debido al número reducido de pacientes incluidos en el estudio y a los criterios de inclusión. Con un mayor número de pacientes y criterios de inclusión más específicos (por ejemplo, pacientes con historia de infartos, trombosis o abortos recurrentes) probablemente los resultados podrían ser comparados con otros realizados en poblaciones europeas y así se podría determinar cual población tiene mayor predisposición para presentar actividad de anticoagulante lúpico y desarrollar el síndrome antifosfolipídico (5).

X. CONCLUSIONES

1. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentó actividad de anticoagulante lúpico.
2. La hipertensión y los dolores de cabeza fueron los síntomas más frecuentes en la población incluida en el estudio (61.39% y 47.52% respectivamente).
3. Los síntomas menos frecuentes de la población estudiada fueron los infartos con 7.43% y trombosis con un 9.40%.
4. Uno de los doscientos dos pacientes que participaron en el estudio presentó tiempos de coagulación alterados, no asociados con actividad de anticoagulante lúpico.
6. La prolongación de los tiempos de coagulación del paciente puede deberse a la deficiencia de algún factor del sistema intrínseco de la coagulación, pero no a la actividad de anticoagulante lúpico.
7. No se pudo establecer algún tipo de asociación específica entre la edad o género del paciente, sintomatología y la actividad de anticoagulante lúpico debido a que ninguno de los pacientes presentó actividad de anticoagulante lúpico.

XI. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios posteriores incluyendo un número mayor de muestras para poder detectar casos de actividad de anticoagulante lúpico y reportar la prevalencia de actividad de anticoagulante lúpico en la población guatemalteca.
2. Se recomienda utilizar paralelamente al equipo de medición del tiempo de tromboplastina parcial, la prueba del tiempo del veneno de víbora de Russell diluído para confirmar la positividad de la actividad de anticoagulante lúpico, ya que esta prueba es más sensible y no se afecta en casos de deficiencia de factores de la coagulación.
3. Se recomienda que en estudios posteriores de medición de actividad de anticoagulante lúpico, se tomen en cuenta como criterios de inclusión, a pacientes con historia de infartos al miocardio, trombosis y abortos a repetición, ya que según la literatura estos criterios representan una importante fuente de información en cuanto a la actividad de anticoagulante lúpico.

XII. REFERENCIAS

1. Gómez, M. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos en la infancia. Clínica Rafael Uribe Uribe. Agosto, 2000.
<http://www.encolombia.com/medicina/reumatología/reuma82-01-sindromedean.htm> Diciembre de 2003.
2. Tafur, A. *et.al.* Síndrome antifosfolípido. Gaceta Dermatológica Ecuatoriana. No.1. Vol 2. Junio, 1999.
<http://www.medicosecuador.com/gde/vol2num,1-1999> Diciembre de 2003.
3. Iragorri, C. y Jiménez, D. Síndrome antifosfolípido. Revista Médica Estudiantil. 2000.
<http://www.members.tripod.com/rmejavieriana/rev002.htm> Diciembre de 2003.
4. Maldonado, C. *et.al.* Síndrome Antifosfolipídico. Revista Reumatología al Día Vol.8. No.1.2000.
<http://www.medicosecuador.com/reumatologia-al-día/rev-vol8-1/síndrome-antifosfolipídico.html>. Diciembre de 2003.
5. Castro-Sansores CJ y Góngora-Biachi RA. Síndrome primario de anticuerpos antifosfolípidos. *Rev. Biomed* 1997:8(3).
<http://www.imbiomed.com.mx> Diciembre de 2003.
6. Massardo, L. Síndrome antifosfolípidos. Departamento de Reumatología Pontífica Universidad Católica de Chile. Mayo, 2002.
<http://www.escuela.med.puc.cl/publ/reumatologia/Apuntes/10Síndrome-Antifosfolipidos.html> Diciembre de 2003.

7. Siobhán, D. Detection and Clinical Assotiations of Antiprothrombin Antibodies. The American Journal of Medicine Association (JAMA). 2001. 110:229-230
8. Greaves, M. Anticuerpos Antifosfolípido y Trombosis. Rev. The Lancet 353: 1348-1353. Abril, 1999.
<http://www.bago.com/Clinired/clmed82web.asp>
9. Lujan, S. Saludalia. ¿Qué son los anticuerpos antifosfolípido? Revista Reumatológica al Día. Enero, 2003.
<http://www.saludalia.com/docs/Salud/web-saludalia/temas-de-Salud/doc/reumatologia/doc/doc-antifosfolipido1.htm> Diciembre de 2003.
10. Balasch, J. *et.al.* Anticoagulante Lúpico. Instituto de Análisis Clínico. Julio, 2003. <http://www.farestaie.com.ar/docs/anticoag.html> Diciembre de 2003.
11. Bick, R. y Barcker W. Síndrome Antifosfolípido en Pacientes Críticos. Revista de Reumatología. Marzo, 2003.
http://www.drwebsa.com.ar/smiba/revista/smiba_03/antifosfolo9.htm Diciembre de 2003.
12. De Castro A. Inmunología y Mecanismos Patogénicos. Estado del Arte. Rev. Reumatología al Día. Vol. 11. 1998
<http://www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma8301sindrome3.htm> Diciembre de 2003.
13. Calvo, A. Enfermedades Reumáticas. Revista Diagnóstico. Número 3. Mayo-Junio. 2002.
<http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2002/mayjun02/114-115.html> Diciembre de 2003.

14. Brandt, JT y Triplett, DA. Veneno de Víbora Diluido de Russell. Análisis Farmacológico. Ecuador. 1999.
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma05/analisis/v1.htm> Diciembre de 2003.
15. The APASS Investigators. Antiphospholipid Antibodies and Subsequent Thromb-occlusive Events in Patients With Ischemic Stroke. The Journal of the American Medical Association (JAMA). 2004. 921:576- 584.
16. Actualidades en el Laboratorio de Homeostasia y Trombosis. Rev. Gaceta Médica de México. 2002. 138:60-67.
<http://www.medigraphic.com/pdfs/gacela/gm-2002/gms021L.pdf> Diciembre de 2003.
17. Martínez Murillo C. y Quintana González S. Manual de hemostasis y trombosis. Bases fisiopatológicas y clínicas de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas. Editorial Prado. México. 1996.
18. Rodak, B. Hematología. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. Segunda Edición. Editorial Médica Panamericana. España. 2005. 44:650-683.
19. Anticuerpos anticardiolipina. Fundación ONCE-FEDER. Diciembre, 2003.
<http://www.discapnet.es/Discapnet/Castellano/Glosario/A/Anticuerpos+anticardiolipinas> Diciembre de 2003.
20. Strusberg, I. *et.al.* Síndrome de poems, necrosis digital y anticuerpos anticardiolipina. 1999.
<http://www.reumatología.org.ar/coronar99/imagen/P81.html> Diciembre de 2003.
21. Yoshida, M. Síndrome antifosfolipídico y embarazo: reporte de un caso. Hospital Fernández. 2003.

<http://www.sogiba.org.ar/trabajos/095TO.htm> Diciembre de 2003.

22. Rodríguez, A. *et.al.* Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y embarazo. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Abril, 2004.

<http://www.tecogineconet.com.ar/bibliografía/antifosfolipídico.htm>

Diciembre de 2003.

23. Alarcon S. y Cabral A. Antiphospholipid Antibodies. Where do they come from? Where do they go?. *J Rheum* 1994; 21(6): 982-89.

24. Avila, L. *et.al.* Anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípidos en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Rev. Reumatología al Día. Colombia.* 1999.

[http://www.encolombia.com/reumatología contenido](http://www.encolombia.com/reumatología_contenido) Diciembre de 2003.

25. Lorca, J. *et.al.* Reproducibilidad de los análisis con proteína C reactiva. *Rev. Española de Cardiología.* 2002. 55:1101-1104.

26. Morillas, P. *et.al.* Infarto Agudo de miocardio en pacientes menores de 45 años. *Rev. Española de Cardiología.* 2002. 55:1124-1131.

27. Vázquez, E. *et.al.* Anticoagulación en la Fibrilación auricular no reumática. *Rev. Española de Cardiología.* 20020. 53:200-205.

28. Pascual, D. *et.al.* Trombosis subaguda con tratamiento antiagregante de *stents* intracoronarios. *Rev. Española de Cardiología.* 2002. 53:791-796.

29. Jiménez, M. *et.al.* Hipercoagulabilidad y disfunción sistólica. *Rev. Española de Cardiología.* 2001. 54:1155-1160.

30. Vázquez, E. *et. al.* Perfil clínico de los pacientes anticoagulados. *Rev. Española de Cardiología.* 2002. 55:55-60.

31. Rangel, A. *et.al.* Endomyocardial fibrosis (Davies Disease) coincidental with systemic lupus erythematosus. *Archivos del Instituto de Cardiología de México.* 2000. 70:66-71.
32. S, A. *et.al.* Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *The Journal of the American Medical Association (JAMA).* 2003. 290:2685-2692.
33. Gandisseur, A. MD. *et.al.* Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the netherlands. *Archives of International Medicine.* 2003. 163:2639-2646.
34. Van der Meer, I. *et.al.* The value of C reactive protein in cardiovascular risk prediction. *Archives of International Medicine.* 2003. 163:1249-1280.
35. Daviglius, M. MD. *et.al.* Favorable Cardiovascular risk profile in middle age and health-related quality of life in older age. *Archives of International Medicine.* 2003. 163:2460-2468.
36. Torn, M. MD. *et.al.* Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy. *Archives of International Medicine.* 2004. 164:577-684.

XIII. ANEXOS

- I. Ficha de Control
- II. Consentimiento Informado
- III. Tablas
- IV. Gráficas

I. FICHA DE CONTROL

Fecha: ____/____/____

Apellidos: _____ Nombre: _____

Registro: _____ Número de caso: _____

1. Edad: _____ años

2. Género: M ___ F ___

3. Ocupación: _____

4. Signos y/o Síntomas:

	Si	No
• Dolores de cabeza	—	—
• Zumbido en oídos	—	—
• Taquicardia	—	—
• Hipertensión	—	—
• Angina de Pecho	—	—
• Infartos	—	—
• Trombosis	—	—
• Colesterol Alto	—	—

Información Clínica

6. No. de Muestra: _____

7. Resultado: Positivo Negativo

Actividad de anticoagulante lúpico: _____ _____

II.

III. TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de SAAF (Harris)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAAF (HARRIS)	
Clínicos	Laboratorio
Trombosis venosa	Anticardiolipina IgG > 10 GPL
Trombosis arterial	Anticoagulante lúpico positivos
Pérdidas fetales recurrentes	Anticardiolipina > 10 GML y anticoagulante lúpico positivo
Se necesita un criterio clínico más uno analítico en al menos dos ocasiones con intervalo no menor de 8 semanas.	

*Fuente: Revista Reumatología al Día Vol. 11

Tabla 2. Criterios diagnósticos de SAAF (Alarcón Segovia)

CRITERIOS DIAGNÓSTICO DE SAAF (ALARCÓN SEGOVIA)	
Criterios Mayores	Pérdidas fetales recurrentes, trombosis venosas o arteriales, úlceras de miembro inferior, livedo reticularis, anemia hemolítica, trombocitopenia, y altos niveles de Anticoagulante lúpico positivo.
Criterios menores	Migraña. Corea.
Diagnóstico definitivo	2 o más síntomas con alto título de anticuerpos antifosfolípidos.
Diagnóstico probable	<ul style="list-style-type: none"> • Una manifestación clínica y altos niveles de anticuerpos antifosfolípidos. • Dos o más manifestaciones clínicas con bajos títulos de anticuerpos antifosfolípidos.
Diagnóstico dudoso	<ul style="list-style-type: none"> • anticuerpos antifosfolípidos altos. • un síntoma clínico más títulos bajos de anticuerpos antifosfolípidos.

*Fuente: Revista Reumatología al Día Vol. 11

Tabla 3. Porcentajes de tiempos de protrombina (TP) y tiempo en segundos de tiempos de tromboplastina parcial (TTP).

Porcentajes de TP	TTP en segundos	Porcentajes de TP	TTP en segundos
100.88	29.0	107.55	27.2
94.21	31.4	93.44	35.6
109.62	32.4	104.59	27.1
103.64	27.6	102.70	28.9
100.88	29.3	80.28	37.6
100.88	29.5	105.56	25.2
82.01	29.7	101.79	29.7
94.21	33.3	121.28	28.5
*43.85	53.2	99.13	28.7
**89.76	28.1	103.64	28.8
93.44	21.9	100.00	23.9
95.00	27.1	95.80	31.7
89.06	29.3	108.57	30.7
99.13	32.1	104.59	27.1
87.69	24.0	103.64	28.5
100.88	24.6	105.56	34.0
99.13	27.5	103.64	31.7
95.80	33.5	100.00	30.0
85.71	29.8	92.68	37.0
95.00	29.1	107.55	25.8
100.88	28.9	97.44	33.1
101.79	27.1	105.56	29.6
104.59	26.0	95.80	37.7
95.80	28.7	107.55	29.3
96.61	29.3	94.21	35.3
92.68	33.5	96.61	30.2
96.61	28.1	106.54	29.0
96.61	29.4	103.64	28.6
80.85	40.8	98.28	27.8
87.02	39.5	101.79	28.0
105.56	23.1	106.54	26.5
91.94	30.9	79.72	27.1
100.00	29.1	87.02	35.2
101.79	25.6	94.21	26.5
103.04	26.9	97.44	28.3
108.57	31.0	88.69	30.7
99.13	30.2	102.70	26.2
105.56	29.8	101.79	29.2
99.13	30.4	105.56	27.7
107.55	23.2	97.44	33.7
102.70	28.5	102.70	27.5
103.04	24.4	103.64	30.2
108.57	28.0	107.55	25.9
102.70	27.5	93.44	25.5
102.70	29.7	103.64	24.6

Porcentajes de TP	TTP en segundos	Porcentajes de TP	TTP en segundos
102.70	25.5	98.28	30.3
102.70	28.1	101.79	30.9
100.00	22.9	102.70	25.2
96.61	32.3	116.33	31.8
94.21	25.0	103.64	31.2
109.62	26.6	123.21	29.8
94.21	24.8	86.36	31.3
87.02	28.3	110.68	37.9
95.80	25.8	99.13	29.1
103.64	28.0	108.57	26.2
83.21	34.2	80.85	32.9
101.79	29.2	89.76	33.1
105.56	25.4	92.68	25.4
109.62	26.9	108.57	28.3
100.88	37.1	107.55	27.2
106.54	25.0	97.44	35.1
80.85	28.5	98.28	26.1
96.61	25.0	100.00	32.2
99.13	28.6	106.54	28.5
95.00	22.9	99.13	35.2
95.00	30.0	105.56	28.8
90.48	30.4	105.56	27.4
95.80	28.7	109.62	23.8
100.88	30.5	98.28	27.2
101.79	33.8	99.13	28.1
89.06	33.5	100.00	30.7
103.64	28.0	100.88	29.3
106.54	30.7	98.28	30.1
98.28	28.6	104.59	31.6
105.56	27.8	94.21	24.6
100.00	25.8	104.59	25.5
88.37	34.6	104.59	25.8
92.68	39.2	101.79	26.6
99.13	26.8	81.43	39.2
100.00	27.9	103.64	33.2
107.55	25.7	98.28	30.5
102.70	26.9	109.62	27.7
100.00	30.5	106.54	24.3
103.64	25.8	98.28	25.9
104.59	29.9	106.54	29.0
100.88	24.3	106.54	31.7
100.00	32.1	103.64	25.9
100.00	31.6	100.88	34.2
103.64	29.5	98.28	29.0
104.59	28.7	96.61	27.2
85.71	36.2	102.70	25.9
99.13	24.6	120.00	39.6
100.88	30.2	102.70	23.0

Porcentajes de TP	TTP en segundos	Porcentajes de TP	TTP en segundos
101.79	35.2	95.00	34.9
105.56	23.1	109.62	26.0
104.59	23.4	100.88	27.1
99.13	29.2	99.13	25.7
103.64	28.0	102.70	27.1
109.62	30.3	103.64	30.7
98.28	26.2	96.61	31.5
85.71	41.7	92.68	26.7
108.57	25.8	79.17	27.9

* Tiempos de coagulación prolongados

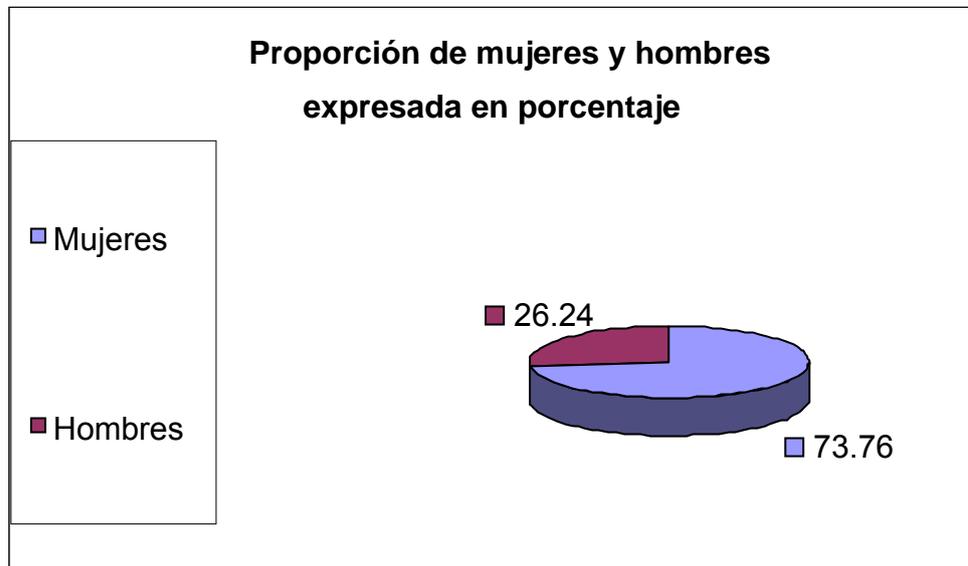
** Tiempos de coagulación corregidos

Tabla 5. Índice de corrección.

$$\text{Índice de corrección} = \frac{28.1 \text{ seg} - 31.67 \text{ seg}}{53.2 \text{ seg}} \times 100 = \mathbf{9.77}$$

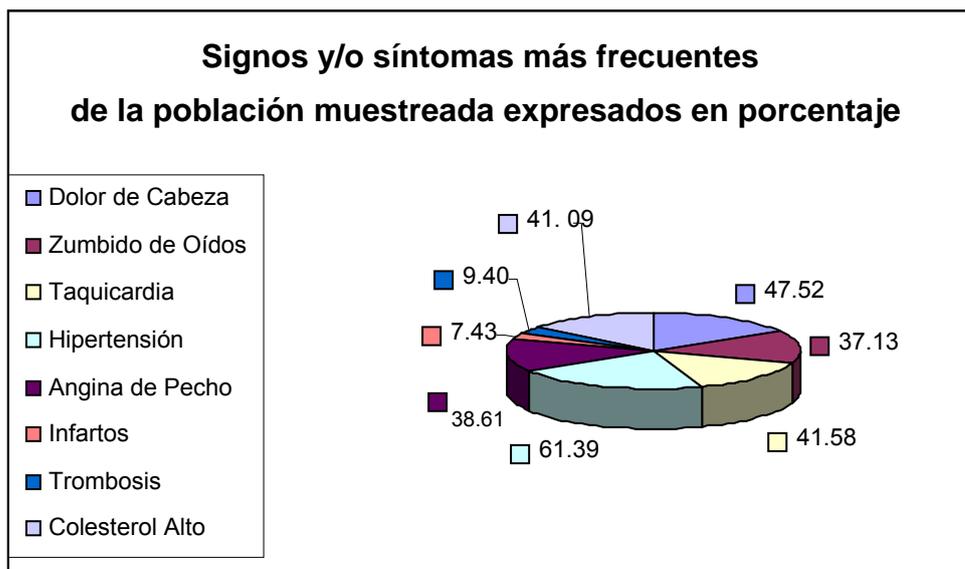
IV. GRÁFICAS

Gráfica 1. Proporción de mujeres y hombres incluidos en el estudio.



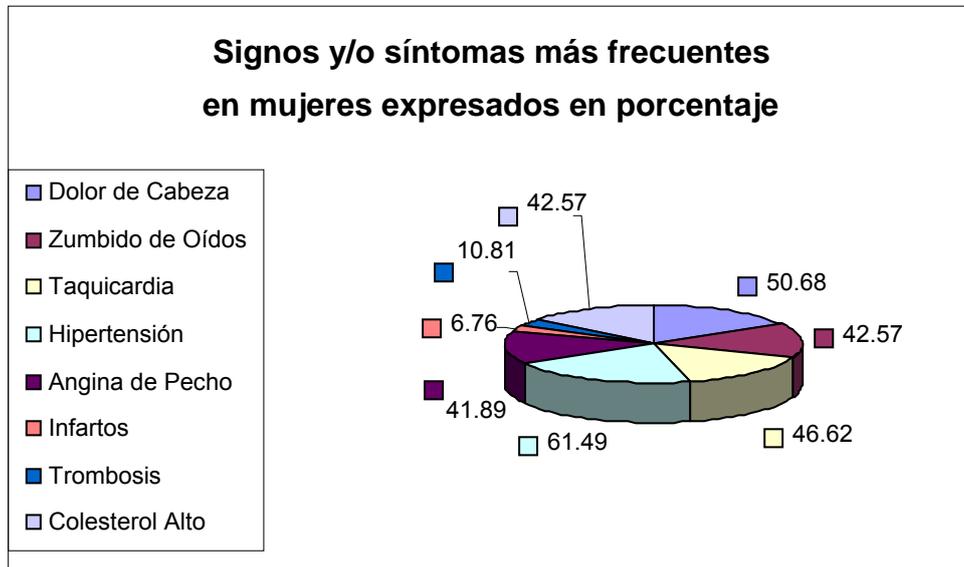
*Fuente: Liga Guatemalteca del Corazón

Gráfica 2. Signos y/o síntomas más frecuentes de la población muestreada.



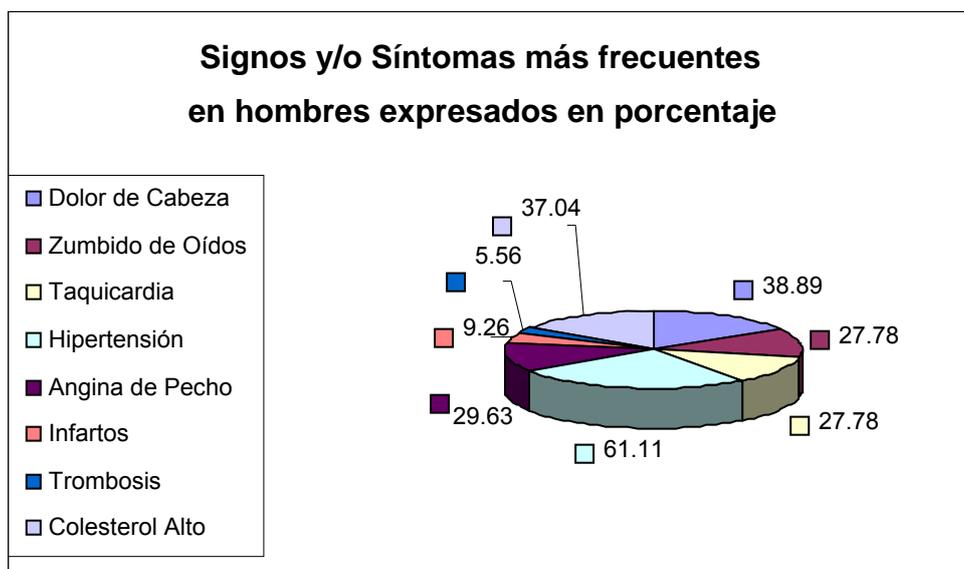
* Fuente: Liga Guatemalteca del Corazón

Gráfica 3. Signos y/o síntomas más frecuentes en las mujeres incluidas en el estudio.



* Fuente: Liga Guatemalteca del Corazón

Gráfica 4. Signos y/o síntomas más frecuentes en los hombres incluidos en el estudio.



* Fuente: Liga Guatemalteca del Corazón