

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (AAF)  
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR OBSTRUCTIVA  
DE LA RETINA QUE ASISTEN A LA UNIDAD NACIONAL DE  
OFTALMOLOGIA**

**JOSE ISABEL RANCHO BENITO**

**QUÍMICO BIÓLOGO**

Guatemala, Agosto 2008

## INDICE

Resumen. . . . .	4
I. Introducción. . . . .	7
II. Antecedentes. . . . .	8
A. El Síndrome Antifosfolípido. . . . .	8
1. Generalidades . . . . .	8
2. Reseña Histórica. . . . .	9
3. Diagnóstico de Laboratorio. . . . .	10
a. Anticoagulante Lúpico (AL). . . . .	11
b. Anticuerpos Anticardiolipina (aCL). . . . .	12
4. Tratamiento. . . . .	14
B. Enfermedad vascular obstructiva de la retina. . . . .	15
1. Enfermedad vascular obstructiva de la retina y el SAF. . . . .	15
2. Conceptos Básicos. . . . .	15
3. Epidemiología. . . . .	18
III. Justificación. . . . .	20
IV. Objetivos. . . . .	21
A. General. . . . .	21
B. Específicos. . . . .	21
V. Materiales y Métodos. . . . .	22
A. Universo de Trabajo. . . . .	22
B. Materiales. . . . .	22
C. Metodología. . . . .	24

VI. Resultados. . . . .	29
VII. Discusión de Resultados. . . . .	36
VIII. Conclusiones. . . . .	38
IX. Recomendaciones. . . . .	39
X. Referencias Bibliográficas. . . . .	40
XI. Anexos. . . . .	45

## RESUMEN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden caracterizado por un estado de hipercoagulabilidad, que favorece las trombosis venosa o arterial, las pérdidas fetales recurrentes, el descenso de plaquetas, cambios neurológicos inespecíficos y la presencia en el suero de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos (1).

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 en pacientes guatemaltecos si existe alguna relación entre la enfermedad vascular obstructiva de la retina y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

El estudio incluyó un total de 90 muestras provenientes del mismo número de pacientes con enfermedad vascular obstructiva de la retina, que asistieron a la Unidad Nacional de Oftalmología. En los 90 pacientes se determinó que 64% padecían obstrucción vascular central de la retina, 32% obstrucción de la rama venosa y 4% presentó obstrucción de la arteria central. Este diagnóstico fue realizado por el clínico especialista, auxiliado por estudios angiográficos.

Cada muestra fue analizada para determinar la presencia de anticoagulante lúpico y de anticuerpos anticardiolipina IgG por el método de ELISA.

Las muestras analizadas revelaron que dos pacientes presentaron las pruebas de coagulación alteradas y ninguno de ellos fue positivo a los anticuerpos anticardiolipina IgG. A las muestras de pacientes que presentaron tiempos de coagulación prolongados se les procedió a determinar la actividad de anticoagulante lúpico mezclando plasma del paciente con plasma normal en relación 1:1; al hacer esta mezcla los tiempos de coagulación se corrigieron, por lo que se descartó la actividad de anticoagulante lúpico.

No se encontró ningún caso de AAF en los pacientes con obstrucción de retina que asisten a la Unidad Nacional de Oftalmología incluidos en este estudio. Se recomienda realizar estudios posteriores incluyendo un número mayor de pacientes tratando de establecer si existe una relación entre la presencia de AAF y la obstrucción de la retina.

## I. INTRODUCCION

Estudios de inmunología en todo el mundo han demostrado que varias enfermedades trombóticas son causadas o están relacionadas con el Síndrome Antifosfolipídico (SAF), el cual es diagnosticado tanto por criterios clínicos como por pruebas de laboratorio.

La enfermedad vascular obstructiva de la retina es una enfermedad trombótica que ocurre con pérdida de agudeza visual súbita, unilateral e indolora.

El propósito del presente estudio fue establecer si existe alguna relación entre la enfermedad vascular obstructiva de la retina y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

En Guatemala éste es el primer estudio que se realiza para establecer alguna relación entre la enfermedad vascular obstructiva de la retina y el SAF, aunque en países como España y Estados Unidos ya se han realizado estudios y se han reportado casos. Por lo tanto, los datos generados en el presente estudio proporcionan una información preliminar sobre el problema.

En este estudio se realizaron dos pruebas inmunológicas de laboratorio a muestras de pacientes que consultaron a la Unidad Nacional de Oftalmología por enfermedad vascular obstructiva de la retina. Dichas pruebas consistieron en la medición de anticuerpos séricos anticardiolipina (aCL) por el método de ELISA y la determinación de anticoagulante lúpico (AL) en plasma.

## II. ANTECEDENTES

### B. El Síndrome Antifosfolipídico

#### 1. Generalidades

Los anticuerpos son proteínas que se encuentran en los seres vivos y cuya misión es defender al organismo frente a agentes externos. En algunas ocasiones, el organismo produce anticuerpos frente a estructuras propias que se denominan auto anticuerpos y dan lugar a ciertas enfermedades tales como lupus eritematoso sistémico (LES), anemia perniciosa, glomerulonefritis, etc.

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) son un tipo de auto anticuerpos que reaccionan frente a sustancias sanguíneas que están unidas a fosfolípidos. Se ha planteado que el mecanismo de la trombosis obedece a que los anticuerpos inhiben reacciones en la cascada de la coagulación catalizadas por fosfolípidos cargados negativamente, presentando además interacción entre estos y activadores antigénicos sobre las plaquetas, células endoteliales y componentes de la cascada de la coagulación. Su presencia afecta la activación del factor X, la conversión protrombina-trombina, activación de la proteína C y la inactivación del factor Va induciendo un estado protrombótico. La  $\beta_2$ -glicoproteína 1 ( $\beta_2$ -GPI, o apolipoproteína H) es un anticoagulante natural que demuestra afinidad selectiva por estos auto anticuerpos, que al unírsele inducen trombosis al neutralizar su efecto anticoagulante (1-4).

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un desorden caracterizado por un estado de hipercoagulabilidad, que favorece las trombosis ya sea venosa, arterial o ambas, pérdidas fetales recurrentes, descenso de plaquetas, cambios neurológicos

inespecíficos y la presencia en el suero de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos, que son determinadas por las pruebas de laboratorio (anticuerpos anticardiolipina (aCL) por el método de ELISA y la detección de anticoagulante lúpico (AL)). Este síndrome también es llamado Síndrome de Hughes en honor al médico que hizo la descripción clínica de ésta (1-4).

El SAF puede estar asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, especialmente LES, o no presentar evidencias clínicas de otra enfermedad, denominándose entonces SAF primario (3, 5).

## 2. Reseña Histórica

El primer AAF se descubrió en 1906 por el grupo de Wassermann, como un anticuerpo asociado a la sífilis. En 1983, GRV Hughes y su grupo de investigadores en Londres describieron el síndrome clínico complejo caracterizado por trombosis, abortos a repetición, cambios neurológicos inespecíficos y la presencia en el suero de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos, en particular anticardiolipina y es en esta investigación que se da por primera vez la descripción clínica de los pacientes con el síndrome llamado en años anteriores como síndrome anticardiolipina (2, 7, 4).

Entre los años 1983 y 1986, en la literatura mundial comenzaron a aparecer trabajos relacionados con el síndrome anticardiolipina, posteriormente denominado SAF. Desde 1987 se dejó de hablar del síndrome anticardiolipina debido a la observación de Harris y Gharavi de que los AAF también reaccionaban con otros fosfolípidos. Estos anticuerpos se han asociados a enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoide) y también a fármacos, enfermedades infecciosas, drogas o

tumores, aunque existe un porcentaje de individuos sanos que presentan estos anticuerpos (7, 9).

En 1990, otros grupos de investigación reportaron que los AAF asociados a trombosis requerían de la presencia de un co-factor, identificado como  $\beta_2$ -glicoproteína 1 ( $\beta_2$ -GPI), que se une a la cardiolipina en las placas de ELISA, y que funciona como un anticoagulante natural. Esto abrió el campo a la descripción de otras características como la unión a la protrombina, a la proteína C y a la proteína S por parte de los AAF con actividad de anticoagulante lúpico (AL) (1, 9).

### 3. Diagnóstico de Laboratorio

Desde 1986 se ha aceptado que el AL y los aCL son exámenes confirmatorios del síndrome. La prueba de aCL es más sensible y es positiva en 80-90% de los casos. Este bajo porcentaje de positividad aparentemente no depende de la prueba, sino que no todos los pacientes desarrollan los aCL.

El principal problema es su especificidad, ya que puede ser positiva en una cantidad importante de entidades diferentes (sífilis, enfermedades virales, parasitarias, artritis reumatoide y otras auto inmunes). Entre más alto es el punto de corte para su detección, mejor es su especificidad.

La prueba de AL es positiva en menor número de pacientes, pero es más específica que los aCL. El AL puede ser positivo entre el 10 y 20% de pacientes con SAF que tiene anticardiolipina negativa, de allí que se recomienda hacer ambas pruebas para una mejor aproximación diagnóstica.

El diagnóstico del SAF se puede hacer con plena confianza, si el paciente tiene bien documentado el cuadro clínico típico, con una prueba positiva de anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina IgG positiva por encima de 40 Unidades de Anticuerpos IgG contra fosfolípidos (GPL) (1, 7).

a. Anticoagulante Lúpico (AL)

El AL es un grupo heterogéneo de auto anticuerpos del tipo IgG o IgM dirigido contra fosfolípidos cargados negativamente que intervienen en la coagulación. El AL se determina mediante pruebas que ponen de manifiesto de forma indirecta la presencia de anticuerpos dirigidos contra la fracción fosfolipídica del complejo activador de la 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. Se sospecha de la presencia de AL ante la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TPTa) en 6-10 segundos con respecto al control y no se corrige al agregar plasma normal, lo que hace excluir la deficiencia de factores de coagulación.

La potencia del AL puede expresarse como la razón entre el TPTa del paciente y el del control, o como la máxima dilución del plasma del enfermo que es capaz de prolongar el TPTa.

Otras técnicas para determinar AL son la prueba del tiempo de inhibición de la tromboplastina hística, la prueba de veneno de serpiente de Russel o el tiempo de caolín y la prueba de saturación con fosfolípidos plaquetarios (3, 9-11).

Si alguna de estas pruebas es anormal, se repite utilizando una muestra en la cual el plasma del paciente se mezcla con la de un sujeto normal. Si el paciente tuviese déficit de algún factor de la coagulación, la prueba debería normalizarse, contrariamente ante el AL, donde el tiempo permanece prolongado (3).

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, además estas pruebas carecen de valor si el paciente se encuentra en tratamiento con anticoagulante (3).

b. Anticuerpos Anticardiolipina (aCL)

Los aCL están presentes en porcentaje variable en población sana. Una prevalencia del 7.5% fue reportada inicialmente en mujeres californianas del sureste, en población sana con edad media de 70 años ha sido reportado en 12% comparado con 2% en población joven. Estos datos pueden sugerir que los aCL pueden estar asociados a un defecto del sistema inmune relacionado con la edad. Los aCL pueden también estar presentes en algunas enfermedades infecciosas o relacionadas con fármacos, pero en estas condiciones no se asocia a trombosis.

De los aCL en los últimos años ya se pueden detectar de forma directa mediante radioinmunoensayo (RIA), y más recientemente, por enzimoimmunoensayo (ELISA); estos métodos tienen la ventaja de ser más rápidos, estandarizables, cuantificables y además, discriminan la naturaleza de los anticuerpos (IgG y/o IgM). La asociación de títulos altos o moderados persistentes

de IgG con los fenómenos trombóticos le confiere gran importancia a la prueba (3, 9).

El método de ELISA permite la identificación del isotipo y la cuantificación de los títulos, es la técnica habitual para detectar los aCL en la que el antígeno es la cardiolipina.

Este método detecta un grupo de anticuerpos heterogéneos, que incluyen aquellos dirigidos contra la cardiolipina y también los dirigidos hacia proteínas plasmáticas y séricas, con capacidad de unirse a la cardiolipina en la placa de ELISA particularmente los dirigidos contra  $\beta_2$ -glicoproteína 1 ( $\beta_2$ -GPI), esta es necesaria para que la unión de los aCL a su antígeno se produzca. En consecuencia, existen aCL dependientes de  $\beta_2$ -GPI, que están asociados a procesos trombóticos y anticuerpos anticardiolipina no dependientes de  $\beta_2$ -GPI, que se identifican principalmente en el curso de diferentes infecciones y no tienen relación con las manifestaciones clínicas del síndrome (3).

Según datos presentados Pierangeli SS, Stewart M, Silva LK, Harris en el 7th Taller Internacional de AAF han mostrado que las pruebas de ELISA más nuevas y que utilizan como antígeno a la  $\beta_2$ -GPI, son aún más específicas y sensibles. Dependiendo del estudio, la sensibilidad está entre el 40 y el 90%, lo cual está relacionado con la técnica empleada, y el origen de los sueros probados.

Según González H, la especificidad de esta prueba es del 82% y la sensibilidad del 74%. No obstante, el mismo autor ha colaborado en el desarrollo de una nueva prueba, utilizando una mezcla de fosfolípidos contra los que reaccionan los anticuerpos presentes en personas sanas y en pacientes con el síndrome, la cual

permite discriminar entre los normales (falsos positivos para anticardiolipina) y los verdaderos pacientes con el síndrome.

Esta prueba se llama ELISA para antifosfolípidos mezclados (AphL - Elisa Kit, Louisville APL Diagnostics, Inc) y según los resultados publicados en el 7th Taller Internacional de AAF tiene una especificidad y sensibilidad mayor de 99.5% y 90.9% respectivamente (Tal como se presenta en anexo 1; Tabla 1) (6,7).

#### 4. Tratamiento

El tratamiento sigue en controversia y se sigue considerando empírico por falta de estudios bien controlados con grandes números de pacientes. Este va a estar relacionado con los niveles de los anticuerpos, con el tipo de evento trombótico y características propias del paciente. El tratamiento del síndrome ha evolucionado a través del tiempo creándose guías que se han cambiado conforme se ha ido conociendo la enfermedad. Se sugirió inicialmente ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis de 75-100mg al día para pacientes asintomáticos, con las pruebas de laboratorio positivos (AL y aCL), anticoagulación por tiempo corto con warfarina en casos de un solo episodio de trombosis y heparina en situaciones de riesgo, si había antecedentes de múltiples trombosis se da AAS y warfarina, y si se presentaba oclusión arterial el tratamiento es el AAS y la educación del paciente es necesaria para el éxito del tratamiento. El diagnóstico temprano es fundamental y en el manejo de la trombosis agudo se requiere inmediata anticoagulación. Es necesario tener un diagnóstico certero para dar el tratamiento adecuado y tener en cuenta si se trata de una trombosis leve o grave (1, 4, 12).

## B. Enfermedad vascular obstructiva de la retina

### 1. Enfermedad vascular obstructiva de la retina y el SAF

Los ojos pueden estar afectados en el SAF y producir una trombosis tipo III (Tal como se presenta en el anexo 1; Tabla 2), por lo que deben ser evaluados con regularidad. Aunque existen pocos casos registrados en la literatura sobre enfermedad vascular oclusiva ocular en pacientes con SAF, los pacientes con AAF, con y sin enfermedad autoinmune asociada, presentan un riesgo aumentado de oclusiones vasculares retinianas (13, 14).

Las oclusiones vasculares retinianas de origen inexplicable, pueden deberse a los AAF, teniendo un rol importante en la patogénesis, por lo que su detección ayudaría a determinar el tratamiento apropiado con anticoagulación oral a largo plazo. Existen personas con AAF asintomáticos, estas personas generalmente son detectados debido que son familiares de pacientes con el SAF diagnosticado o por presentar alguna alteración en las pruebas de laboratorio (VDRL).

Estas personas no tienen el síndrome, pero se debiera conocer cuál sería el pronóstico de las mismas a largo plazo y las personas asintomáticas con títulos altos, deberían tener un seguimiento cercano pues son de mayor riesgo de presentar el síndrome (13).

### 2. Conceptos Básicos

La retina es la capa interna del ojo que recibe y transmite imágenes enfocadas, la cual normalmente es de color rojo debido a su abundante suministro de sangre. Por lo

tanto puede ser afectada por el SAF y causar la enfermedad vascular obstructiva de la retina que es la obstrucción del suministro de sangre hacia la retina (15).

La obstrucción vascular de la retina causa pérdida de la agudeza visual súbita, unilateral, indolora y se han descrito variadas formas de afectación, como son la oclusión venosa de la retina y oclusión de la arteria de la retina y menos frecuentemente, oclusiones capilares extensas y retinopatías proliferantes, y generalmente están asociados a otros trastornos neurológicos.

La oclusión venosa de retina se da más frecuente en personas con edad avanzada, hipertensión arterial, discrasias sanguíneas, glaucoma, hipermetropía y otras más raras, dado que la circulación retiniana es de tipo terminal, la oclusión venosa origina estancamiento del flujo sanguíneo, hipoxia y extravasación.

La clínica consiste en pérdida visual unilateral (total si se ocluye la vena central de la retina, y parte del campo visual si se ocluye una rama), venas dilatadas y tortuosas, hemorragias y exudados en la retina a la oftalmoscopia que tardan de medio a un año en desaparecer (16-18).

La oclusión de la vena central de la retina (OVCR) no isquémica es la más frecuente (3/4 de los casos), en ella hay pérdida visual y defecto pupilar aferente moderado. Los hallazgos en el fondo de ojo también son moderados y el pronóstico es relativamente bueno, ya que cerca del 50% de los casos recupera una visión aceptable. La OVCR isquémica es menos frecuente, la pérdida visual es severa y el defecto pupilar aferente es marcado. En el fondo del ojo las hemorragias y exudados son importantes. El

pronóstico es malo, no existe tratamiento cerca del 50% y se desarrolla neovascularización y glaucoma neovascular en los 3 meses siguientes (16, 17).

La oclusión de la arteria de la retina es de causa principalmente embólica, procedente sobre todo del corazón y las carótidas. La sintomatología clínica de la oclusión de la arteria central de la retina se caracteriza por pérdida súbita y profunda de agudeza visual con defecto pupilar aferente. En el fondo del ojo se ve una retina más pálida de lo normal (el edema no deja ver el tono rojo de la coroides excepto en la fóvea, donde la retina es más delgada y a través se ve el color coroideo normal en forma de mancha rojo cereza) y las arterias están adelgazadas.

En un 20% de los pacientes existen vasos papilomaculares procedentes de la circulación ciliar que permiten conservar la visión central. En la oclusión de una rama arterial ocurre un defecto visual sectorial e intenso, en el fondo del ojo se ve una zona de la retina más pálida, con el tiempo los vasos se recanalizan y el edema se reabsorbe pero la pérdida visual persiste con un fondo del ojo compatible con la normalidad (17,19).

Descartar enfermedades cardiacas, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo y alteraciones de la coagulación es la medida más importante para evitar la repetición del cuadro. El tratamiento antiagregante con 300mg de ácido acetilsalicílico reduce en un 20-30% el riesgo de accidente cerebro vascular (ACV) en enfermedad carotídea (17).

### 3. Epidemiología

La enfermedad vascular obstructiva de la retina es una enfermedad típica asociada a la edad, habiéndose descrito en más del 90% de los casos en pacientes mayores de 50 años y con factores de riesgo bien establecidos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular e hiperlipidemia). Por lo tanto la incidencia de afectación ocular en los pacientes jóvenes es baja y la mayoría de los estudios se han realizado en la población general con trombosis, en los que se ha obtenido un escaso número de pacientes menores de 50 años (20-22).

La sociedad española de oftalmología realizó una investigación para conocer la prevalencia de AAF y se llevó a cabo por dos años y medio, comprendidos entre septiembre 1996 a febrero 1999. Se seleccionaron en consultas externas del Servicio de Retina a 22 pacientes consecutivos menores de 50 años, que presentaban un episodio agudo de oclusión vascular retiniana (venosa o arterial), a los que se les realizó prospectivamente una exploración clínica, oftalmológica e inmunológica especialmente la detección de AAF (aCL y AL). En este estudio se concluye que la elevada prevalencia de 23% de aCL y de alteraciones inmunológicas encontradas en los pacientes más jóvenes, llevan a recomendar el estudio sistemático inmunológico en una población en la que no se asocian factores de riesgo evidentes y cuyo cuadro oftalmológico presenta una mayor gravedad (20).

En Estados Unidos en un estudio realizado en 24 pacientes con enfermedad de oclusión venosa de la retina se obtuvo una prevalencia significativa de aCL en

pacientes jóvenes. De los 24 pacientes incluidos en 10 de ellos (43%), se obtuvo títulos elevados de aCL y todos los pacientes dieron negativo con el AL (16).

En un reporte de caso de una mujer de 40 años con oclusión venosa y arterial central de la retina, se cita que fue causado por el SAF primario, en los exámenes de laboratorio el aCL es normal, pero el examen del AL dio positivo y a la paciente se le inicio tratamiento con warfarina y aspirina (22).

Las infecciones y algunas drogas pueden inducir la producción de AAF. Los inducidos por drogas serían auto inmune y las asociadas a infecciones neoplasias, son alo inmunes. Con respecto a las neoplasias, se detectan AAF fundamentalmente relacionados con la tricoleucemia y otros trastornos linfoproliferativos.

En la enfermedad vascular obstructiva de la retina los fármacos también se le han encontrado asociación, se han efectuado reportes de casos en la que se puede mencionar que el interferón-alfa se encuentra asociado con obstrucción de la vena central de la retina y la rama de la arteria de la retina (18, 23).

En Guatemala se tiene un bajo número de pacientes diagnosticados con enfermedad vascular obstructiva de la retina. En la Unidad Nacional de Oftalmología se diagnostican aproximadamente de 40 a 50 pacientes nuevos por año; todo estos con enfermedad avanzada, debido a que no se cuenta con ningún tipo de herramienta clínico o de laboratorio que ayude a realizar un diagnóstico temprano. Por lo tanto, cuando la enfermedad ha avanzado, los pacientes son sometidos a cirugía porque no se cuenta con otro tipo de tratamiento, la cual implica riesgo y alto costo (31).

### III. JUSTIFICACION

En Guatemala no se han realizado estudios sobre el Síndrome Antifosfolípídico (SAF) y su relación con la enfermedad vascular obstructiva de la retina.

Es importante establecer la presencia de SAF como un factor de riesgo en la población que desarrolla un proceso obstructivo de la retina, por lo que el presente estudio estuvo dirigido a una muestra de pacientes que acudieron a la Unidad Nacional de Oftalmología a quienes les fue diagnosticado una enfermedad vascular obstructiva de la retina.

La detección de la presencia de AAF en un paciente con obstrucción en la retina ayuda a establecer el tratamiento apropiado, el cual varía desde anticoagulación oral a largo plazo hasta la intervención quirúrgica, dependiendo el caso.

Los resultados obtenidos en este estudio representan información preliminar y una base para futuras investigaciones en el campo de las enfermedades oculares autoinmunes.

## IV. OBJETIVOS

### A. General

Determinar el título de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en pacientes con enfermedad vascular obstructiva de la retina que asista a la Unidad Nacional de Oftalmología.

### B. Específicos

1. Determinar AAF por aCL y AL en los pacientes que asistan a la Unidad Nacional de Oftalmología.
2. Proporcionar datos confiables acerca del SAF relacionada con la Enfermedad Vascular Obstructiva de la Retina.
3. Proporcionar información para futuras investigaciones en el campo de las enfermedades oculares autoinmunes.

## V. MATERIALES Y METODOS

### A. Universo de Trabajo

La población en estudio estuvo formada por pacientes que asistieron a la Unidad Nacional de Oftalmología en un lapso de tres meses y medio. Durante este tiempo se recolectó un total de 90 muestras sanguíneas de igual número de pacientes atendidos en esa Unidad con diagnóstico clínico de enfermedad obstructiva retiniana.

### B. Materiales

#### 1. Equipo:

- Refrigeradora
- Centrífuga
- Lector de microplacas capaz de medir densidades ópticas a 450nm
- Baño de María

#### 2. Materiales:

- Tubos Vacutainer sin anticoagulante de 3 ml.
- Tubos Vacutainer con citrato de sodio de 3 ml. (Proporción sangre/Anticoagulante 9:1).
- Aguja múltiple Vacutainer
- Liga para extracción de sangre
- Algodón
- Alcohol 70%
- Hielera
- Tips

- Pipeteadores de 100ul, 200ul y 1000 ul.
- Tubos Eppendorf

### 3. Reactivos:

- a. Los siguientes reactivos pertenecen al kit de ELISA de Sigma® diagnostics, Inc.
  - Microplaca ELISA de poliestireno con pocillos recubiertos con antígeno cardiolipina purificado.
  - Control negativo aCL, solución conteniendo preservante y suero humano ausente de anticuerpos humanos anti cardiolipina.
  - Control aCL IgG ELISA, solución conteniendo preservante y suero humano con anticuerpos anti cardiolipina.
  - Calibradores aCL IgG ELISA, solución conteniendo preservante y suero humano con anticuerpos anti cardiolipina.
  - Diluyente de Muestra ACA.
  - Solución de Lavado Concentrada ACA.
  - Conjugado Peroxidasa Picante de Rábano (HRP) IgG, con anti- IgG humana de cabra.
  - Cromógeno TMB.
  - Solución de Parada HRP, Acido Sulfúrico 0.344 M.
- b. Reactivo para tiempos de coagulación
  - Tromboplastina cálcica (Wiener® lab.)
  - Cefalina (Wiener® lab.)
  - CaCl<sub>2</sub> (Wiener® lab.)

## C. Metodología

### 1. Muestra

Las muestras de estudio fueron sueros y plasmas provenientes de un grupo de noventa pacientes con enfermedad vascular obstructiva de la retina que asisten a la Clínica de Retina de la Unidad Nacional de Oftalmología. El diagnóstico clínico de todos los pacientes fue realizado por el personal médico especialista de la unidad oftalmológica.

A dichos pacientes se les informó sobre el estudio realizado y al mismo tiempo se les solicitó su participación por medio de una hoja de consentimiento que le fue leída por el encargado de la recolección de muestras. Luego se procedió a la firma de dicha hoja de consentimiento y a la autorización para la extracción de las muestras de sangre (ver anexo 1).

Se procedió a encuestar al paciente por medio de una ficha de control, que sirvió para un mejor manejo de los datos. Esta incluyó: edad del paciente, género, ocupación, tratamiento farmacológico o tratamiento natural (ver anexo 2).

Se realizó la extracción de sangre del paciente con sistema Vacutainer, la cual fue separada en dos tubos para obtener plasma y suero, respectivamente. Un primer tubo contenía citrato de sodio 0.130 mol/L, en proporción de 1 volumen de citrato y 9 volúmenes de sangre, el cual se mezcló con la sangre suavemente, de la que se obtuvo el plasma para determinar la presencia de anticoagulante lúpico y del segundo tubo que no contenía ningún tipo de anticoagulante fue obtenido el suero. Las muestras séricas fueron congeladas para su posterior determinación de anticuerpos anticardiolipina por el método de ELISA. Todas las muestras fueron debidamente identificadas con el número correlativo correspondiente a cada paciente

Todas las muestras fueron analizadas en el laboratorio del Departamento de Citohistología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

## 2. Detección de Anticoagulante Lúpico (AL)

### a. Tiempo de Protrombina

Se colocó el plasma de la muestra o control en baño de maría a 37°C durante 2-3 minutos (no más de 10 minutos).

En un tubo de hemólisis, se agregó 0.2 ml de soluplastin reconstituido y preincubado a 37°C durante 2-3 minutos (no más de 10 minutos).

Se pipeteó 100 ul del plasma preincubado y se agregó rápidamente al tubo conteniendo 0.2 ml de soluplastin, disparando simultáneamente el cronómetro.

Se mantuvo el tubo dentro del baño y cerca de una fuente de luz. Previo al tiempo estimado de coagulación, se sacó el tubo del baño, inclinándolo suavemente una vez por segundo y deteniendo el cronómetro en el momento de la aparición del coágulo.

El rango de valores obtenidos en pacientes normales osciló entre 10-14 segundos (28).

### b. Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa)

Se precalentó el cloruro de calcio antes de realizar la prueba en baño de agua a 37°C.

En un tubo de hemólisis se colocó 100 ul del plasma y 100 ul de reactivo, se mezcló e incubó 3 minutos a 37°C, luego se agregó 100 ul de cloruro de calcio

(37°C). Se activó simultáneamente un cronometro. Agitando brevemente para homogenizar el contenido, manteniendo en el baño unos 25 segundos. Luego se sacó el tubo del baño, inclinándolo suavemente una vez por segundo y deteniendo el cronómetro en el momento de la formación del coágulo.

El intervalo de valores de referencia observados en individuos normales, empleando la técnica manual mencionada, osciló entre 30-43 segundos. Se consideró fuera de lo normal valores que difirieron en más de 6 segundos. En los casos en que las muestras se obtuvo el tiempo prolongado se prosiguió a realizar una prueba de confirmación; esta consistió en realizar la prueba nuevamente, agregando al plasma en estudio un plasma que tuviera valores normales, esto en proporción de 1:1.

Si el tiempo continuó prolongado se concluyó que es afectado por el AL y si el tiempo es normal se llegó a la conclusión de que el suero estudiado no está afectado por el AL y puede deberse a otros trastornos en la cascada de la coagulación (28).

### 3. Determinación de Anticuerpos Anticardiolipina (aCL)

Fueron usados pocillos de la microplaca conteniendo antígeno cardiolipina altamente purificado unido en condiciones que mantienen su estado nativo. Se añadieron control negativo, control positivo, calibrador con una concentración de 30 GPL (Unidades de IgG anti-fosfolípidos) y muestras convenientemente diluidas en pocillos separados, uniéndose durante la incubación los anticuerpos anti cardiolipina al antígeno que los recubre. El resto de componentes no unidos se eliminó mediante lavado y se agregó conjugado anti IgG humana a cada pocillo. Un segundo paso de

incubación permitió que el conjugado se uniera a los anticuerpos presentes. Tras un lavado que eliminó el conjugado sobrante, se agregó sustrato cromogénico e incubación, la actividad enzimática presente en el pocillo fue proporcional a la intensidad de color desarrollado.

Una vez que se detuvo la producción enzimática de producto coloreado, se determinó la presencia o ausencia de anticuerpos contra la cardiolipina por medio de la absorbancia de cada pocillo de la muestra a una longitud de onda de 450nm en un plazo máximo de una hora.

Se determinó el valor de corte (Cut Off) utilizando un calibrador con una concentración de 30 GPL. Los resultados cuyos valores oscilan entre 15 a 20 GPL, se recomienda que se consideren indeterminados y que los resultados positivos se asignen a las muestras de pacientes con más de 20 GPL. Un resultado negativo indica la ausencia de anticuerpos anti-cardiolipina o niveles inferiores al punto de corte del ensayo (29).

#### 4. Diseño Estadístico

La presente investigación fue un estudio de tipo descriptivo en la cual se realizó un muestreo por conveniencia. El número de muestra fue de 90 pacientes que asistieron a la Unidad Nacional de Oftalmología en un término de 15 semanas.

El criterio de inclusión que se utilizó para obtener una muestra, fue que los pacientes presentaran enfermedad vascular obstructiva de la retina (central y ramas) diagnosticada por el oftalmólogo a cargo de la unidad.

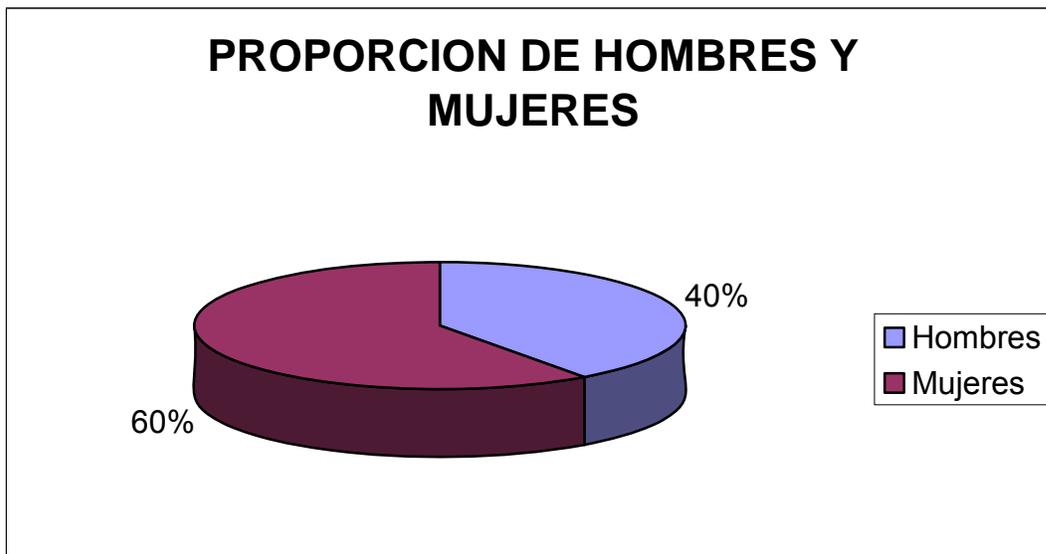
El análisis fue descriptivo, reportándose la media aritmética de la concentración de aCL, además estadística descriptiva del grupo de estudio con relación a género y tipo de obstrucción.

## VI. RESULTADOS

Se trabajó un total de 90 muestras de sangre provenientes de pacientes que asistieron a consulta a la Unidad Nacional de Oftalmología. Las muestras fueron colectadas durante un período de tres meses y medio. A cada paciente se le realizó una entrevista que permitió a reconocer el tipo de obstrucción que le afectaba, así como una revisión de su ficha clínica para conocer el diagnóstico clínico realizado por el especialista.

La edad promedio de los pacientes fue de 62 años, comprendiendo edades desde 15 hasta 93 años. En cuanto a la distribución por género, se incluyeron 54 mujeres (60%) y 36 hombres (40%). El promedio de edades para mujeres fue de 54 años (15 - 93 años), y de 51 años (19 -83 años) para hombres.

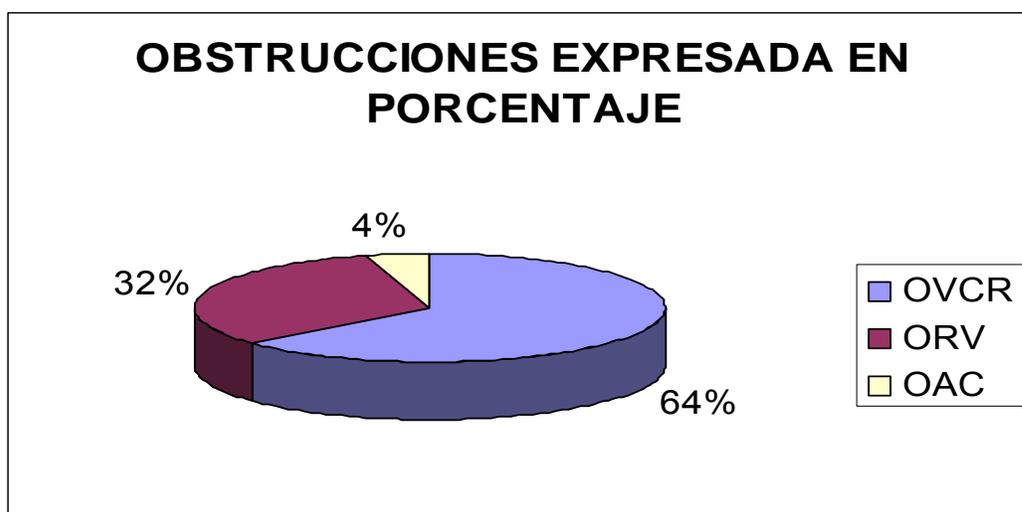
**Gráfica 1:** Relación de mujeres y hombres incluidos en el estudio expresada en porcentaje (n =90).



\* Fuente: Datos experimentales

Respecto al tipo de obstrucción retiniana se encontró que 64% de los pacientes padecía una obstrucción vascular centra (OVCR), 32% tenía obstrucción de la rama venosa (ORV) y la menos frecuente la obstrucción de la arteria central (OAC) en 4% de los pacientes.

**GRAFICA 2:** Obstrucciones encontradas en la población de estudio expresados en porcentaje (n = 90).



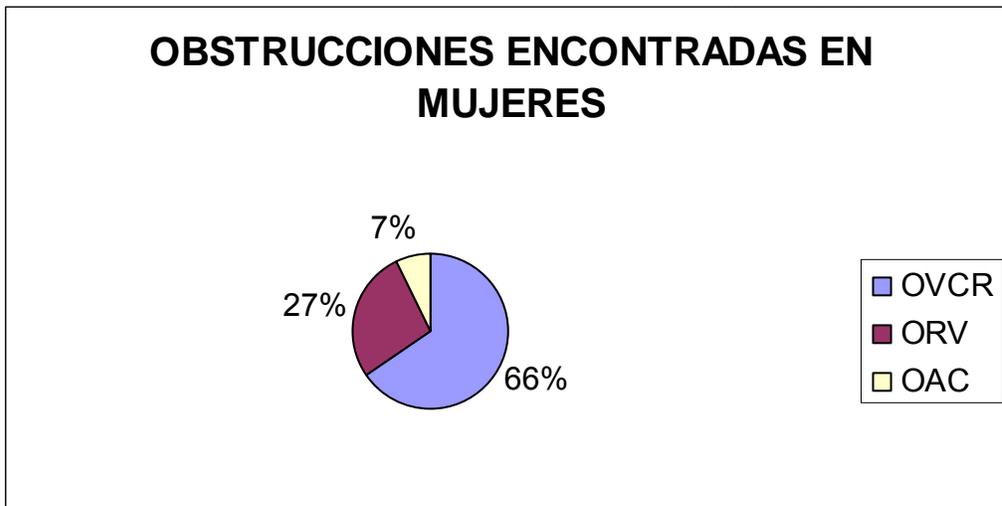
\* Fuente: Datos experimentales

**OVCR:** Obstrucción vascular central de la retina.

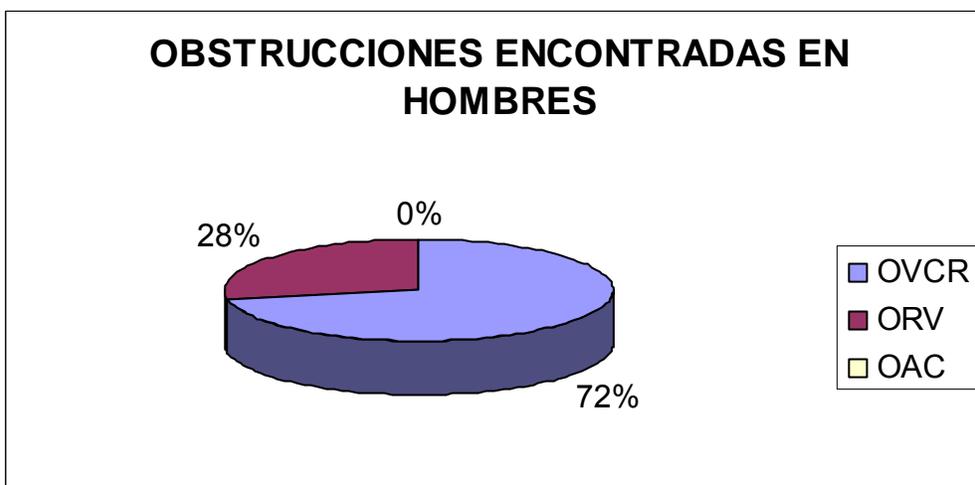
**ORV:** Obstrucción de la rama venosa.

**OAC:** Obstrucción de la arteria central.

En las mujeres los tipos de obstrucción fueron: OVCR 66%, ORV 27% y OAC el 7%, encontrándose diferencia con el género masculino en donde la OVCR ocurrió en 72% y ORV en 28% (Gráfica 3).

**GRAFICA No. 3:** Obstrucciones encontradas en mujeres (expresadas en porcentaje)

\* Fuente: Datos experimentales

**GRAFICA No. 4:** Obstrucciones encontradas en hombres

\* Fuente: Datos experimentales.

De los pacientes que se incluyeron en la investigación, dos de ellos presentaron los tiempos de coagulación prolongados; la primera fue una paciente femenina de 15 años de edad con diagnóstico de OAC e internada en dicho centro asistencial, bajo tratamiento con warfarina de 5 mg cada 24 horas. El segundo fue un paciente ambulatorio, masculino de 80 años de edad, con diagnóstico de OVCR, sin ningún tipo

de tratamiento farmacológico o natural en el momento de la toma de muestra. En ambos pacientes se procedió a la determinación de la actividad de anticoagulante lúpico mezclando 50  $\mu$ L de plasma del paciente con 50  $\mu$ L de plasma normal, la cual resultó negativa. Esto se concluyó porque al realizar esta mezcla los tiempos de coagulación se corrigieron, por lo que se descartó la actividad de anticoagulante lúpico en ambos pacientes.

Ningún caso produjo un resultado positivo a los anticuerpos anticardiolipina IgG ya que todos tuvieron una concentración menor a la del valor de corte (Tabla No.1).

**Tabla No. 1:** Resultado de los tiempos de coagulación del género femenino

No.	TP *	INR	%	TTPa *	TP **	INR	%	TTPa **
1	15	1.30	65	45				
2	13	1.14	80	30				
3	14	1.24	70	36				
4	25	2.19	32	56	13	1.14	80	39
5	14	1.24	70	33				
6	11	0.95	110	25				
7	13	1.14	80	30				
8	14	1.24	70	32				
9	14	1.24	70	36				
10	12	1.03	95	34				
11	12	1.03	95	30				
12	11	0.95	110	29				
13	12	1.03	95	44				
14	14	1.24	70	45				
15	12	1.03	95	31				
16	11	0.95	110	35				
17	14	1.24	70	33				
18	12	1.03	95	29				
19	11	0.95	110	30				
20	15	1.30	65	44				
21	13	1.14	80	40				
22	11	0.95	110	37				
23	11	0.95	110	35				
24	13	1.14	80	35				
25	11	0.95	110	34				
26	13	1.14	80	35				
27	12	1.03	95	39				
28	11	0.95	110	35				
29	11	0.95	110	40				
30	12	1.03	95	35				
31	10	0.90	120	32				
32	11	0.95	110	32				
33	12	0.90	120	31				
34	11	0.95	110	32				
35	10	0.90	120	31				
36	12	1.03	95	45				
37	11	0.95	110	42				
38	12	1.03	95	40				
39	11	0.95	110	35				
40	14	1.24	70	45				
41	12	1.03	95	30				
42	13	1.14	80	45				
43	11	0.95	110	40				
44	10	0.90	120	32				
45	11	0.95	110	32				
46	10	0.90	120	32				
47	12	1.03	95	31				
48	14	1.24	70	44				
49	12	1.03	95	31				
50	13	1.14	80	30				
51	12	1.03	95	29				
52	12	1.03	95	38				
53	15	1.30	65	42				
54	14	1.24	70	40				

Fuente: Datos experimentales

**Tabla No. 2:** Resultados de los tiempos de coagulación del genero masculino

No.	TP *	INR	%	TTPa seg	TP seg	INR	%	TTPa
1	16	1.37	60	35				
2	15	1.30	65	34				
3	13	1.14	80	35				
4	12	1.03	95	29				
5	12	1.03	95	30				
6	11	0.95	110	30				
7	12	1.03	95	40				
8	13	1.14	80	30				
9	11	0.95	110	31				
10	12	1.03	95	35				
11	13	1.14	80	40				
12	12	1.03	95	30				
13	13	1.14	80	43				
14	12	1.03	95	38				
15	11	0.95	110	44				
16	13	1.14	80	36				
17	14	1.24	70	45				
18	22	1.91	38	55	12	1.03	95	36
19	11	0.95	110	44				
20	11	0.95	110	40				
21	14	1.24	70	44				
22	11	0.95	110	32				
23	11	0.95	110	44				
24	11	0.95	110	39				
25	14	1.24	70	40				
26	14	1.24	70	38				
27	13	1.14	80	37				
28	13	1.14	80	43				
29	10	0.90	120	34				
30	12	1.03	95	31				
31	14	1.24	70	44				
32	11	0.95	110	32				
33	11	0.95	110	32				
34	10	0.90	120	32				
35	11	0.95	110	32				
36	14	1.24	70	44				

Fuente: Datos experimentales

TP: Tiempo de protrombina

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado

INR: Radio Internacional Normalizada

**Tabla No. 3: Resultados de anticuerpos anticardiolipina IgG por género**

No.	IgG GPL Femenino	IgG GPL Maculino
1	2.70	7.00
2	2.60	3.60
3	1.10	3.80
4	3.90	3.50
5	6.90	4.50
6	3.40	4.35
7	3.75	3.45
8	3.15	1.80
9	4.35	3.40
10	3.80	2.60
11	3.45	1.10
12	3.30	7.30
13	7.10	3.50
14	4.20	3.45
15	3.15	6.50
16	3.90	3.90
17	3.50	3.50
18	3.60	4.00
19	3.40	3.40
20	3.45	3.40
21	3.15	3.90
22	3.50	3.75
23	3.00	3.60
24	6.20	3.45
25	5.00	7.40
26	2.85	6.40
27	4.20	3.40
28	5.85	3.40
29	3.15	3.75
30	3.50	3.15
31	6.90	4.35
32	3.15	3.80
33	3.15	3.45
34	4.35	3.30
35	4.40	7.10
36	3.20	4.30
37	4.05	
38	6.90	
39	3.60	
40	5.60	
41	3.20	
42	3.75	
43	3.30	
44	3.90	
45	5.85	
46	0.90	
47	7.35	
48	4.35	
49	3.40	
50	1.90	
51	3.45	
52	4.25	
53	2.25	
54	3.10	

Fuente: Datos experimentales

Media Femenino: 3.90 GPL

Media Maculino: 4.10 GPL

## VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El Síndrome Antifosfolípídico (SAF) es un desorden caracterizado por un estado de hipercoagulabilidad, que favorece las trombosis ya sea venosa, arterial o ambas, pérdidas fetales recurrentes, descenso de plaquetas, cambios neurológicos inespecíficos y la presencia en el suero de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos, que son determinadas por las pruebas de laboratorio de Anticuerpos Anticardiolipina (aCL) y la detección de anticoagulante lúpico (AL) (1-4).

Debido a que algunos pacientes con Anticuerpos Antifosfolípidos (AAF) presentan factores de riesgo tales como trombosis venosa o arterial, en el estudio se incluyeron pacientes que presentaban la enfermedad vascular obstructiva de la retina que asisten en la Unidad Nacional de Oftalmología.

Sin embargo, se determinó que los pacientes de dicha muestra no se ven afectados por los AAF, porque los resultados obtenidos en el estudio no fueron positivos a anticuerpos anticardiolipina ni a anticoagulante lúpico. Tampoco, fue posible establecer ningún tipo de relación específica entre la edad, género, obstrucción y los AAF.

De los 90 pacientes incluidos en el estudio, dos presentaron los tiempos de coagulación prolongados, los cuales se corrigieron al agregar al plasma del paciente, plasma normal (sin deficiencia de factores de coagulación), por lo que se descarta la presencia de anticoagulante lúpico.

Esta prolongación en los tiempos de coagulación puede ser debida al tratamiento de warfarina en el caso de la paciente femenina de 15 años de edad con diagnóstico de OAC e internada en dicho centro asistencial; y en el paciente masculino, con diagnóstico de OVCR, pudo deberse a otros tipos de problemas ya que no tenía ningún tipo de tratamiento farmacológico o natural en el momento de la toma de muestra que explicaran esta alteración.

Las pruebas complementarias recomendadas en estos pacientes son de aCL IgM e IgA, para poder determinar varios tipos de inmunoglobulinas, pero los anticuerpos anti-cardiolipina IgG son más específicos, y la prueba del tiempo del veneno de víbora de Russell diluido en los dos pacientes que tuvieron pruebas de coagulación prolongadas, ya que es una prueba confirmatoria del anticoagulante lúpico y no aumenta en el caso de deficiencias de los factores VIII, IX, XI, XII, y VII. Sin embargo esto no fue necesario por la corrección de las pruebas, observada al usar plasma normal (32).

Los resultados obtenidos en este estudio, sugiere que los pacientes con obstrucciones de retina en nuestro país pueden no estar relacionados con el SAF. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en este estudio no es suficiente para descartar que dicha población no esté propensa a presentar AAF, por lo que es necesario realizar nuevos estudios con un mayor número de pacientes para establecer la prevalencia de AAF.

## VIII. CONCLUSIONES

1. No se detectó ningún caso de AAF en los pacientes con obstrucción de retina que asisten a consulta de la Unidad Nacional de Oftalmología incluidos en este estudio.
2. La obstrucción vascular central de la retina fue el tipo de obstrucción más frecuente en las muestras estudiadas con el 64%.
3. La obstrucción arterial fue la menos frecuente en los casos del estudio con el 4%.
4. Dos de los noventa pacientes incluidos en el estudio presentaron tiempos de coagulación alterados, no asociados con aCL.
5. Se obtuvieron los primeros datos acerca de la relación del SAF y la enfermedad vascular obstructiva de la retina para futuras investigaciones en el campo de la inmunología y de la oftalmología en nuestro país.

## **IX. RECOMENDACIONES**

1. Realizar estudios posteriores incluyendo un número mayor de pacientes con obstrucciones de retina para lograr detectar casos de Anticuerpos Antifosfolípidos y determinar la prevalencia en dicha población.
2. Utilizar la prueba del tiempo del veneno de víbora de Russell diluido para confirmar la positividad de la actividad de anticoagulante lúpico en pacientes que tengan tiempos de coagulación prolongado, ya que no aumenta en el caso de deficiencias de los factores VIII, IX, XI, XII, y VII.

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Inmunología Básica y Clínica. 9.ed. México:El Manual Moderno, 2000. XXIV +1080p.
2. Luján S. Síndrome antifosfolípido. Saludalia. 2,003. [http://www.saludalia.com/docs/Salud/web\\_saludalia/temas\\_de\\_salud/doc/reumatologia/doc/doc\\_antifosfolipido1.htm](http://www.saludalia.com/docs/Salud/web_saludalia/temas_de_salud/doc/reumatologia/doc/doc_antifosfolipido1.htm). Consulta 3 de abril 2004.
3. Maldonado C, Cervera R, Urgilez H. Síndrome Antifosfolipídico. Hospital Monte Sinaí. Ecuador. 1,999. [http://www.medicosecuador.com/gde/vol2num1\\_1999/sindrome\\_anti\\_fosfolipido.htm](http://www.medicosecuador.com/gde/vol2num1_1999/sindrome_anti_fosfolipido.htm). Consulta 8 de mayo 2004.
4. Guzmán RA. Síndrome Antifosfolípido (Síndrome de Hughes). Revista Colombiana de Reumatología. Colombia. 2001. <http://www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma82-01-sindrome.htm>. Consulta 3 abril 2004.
5. Donohoe S. Detection and Clinical Associations of Antiprothrombin Antibodies. Am J Med 2001;110:229-230
6. Pierangeli SS, Stewart M, Silva LK, Harris EN. An antiphospholipid wet workshop: 7th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies. J Rheumatol 1998; 25: 156-160.
7. Gonzáles H. Diagnóstico por Laboratorio del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido. Revista Colombiana de Reumatología. Colombia. 2,001. <http://www.encolombia.com/reumatología-diagnostico-porl.htm>. Consulta 3 de abril 2004.

8. The APASS Investigators. Antiphospholipid Antibodies and Subsequent Thrombotic Events in Patients With Ischemic Stroke. *JAMA* 2004;291:576-580
9. Buchaca E, Rodríguez JC. Síndrome antifosfolípido: aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Revista Cubana Médica*. 1995. [http://www.infomed.sld.cu/revistas/med/vol34\\_3\\_95/med08395.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/med/vol34_3_95/med08395.htm). Consulta 8 de mayo 2,004.
10. Vives JL. *Manual de Técnicas de Laboratorio de Hematología*. Barcelona:Ediciones Científicas y Técnicas S.A. 427p.
11. Instituto de Análisis Clínicos. *Investigación de Anticuerpos Antifosfolípidos*. Argentina. <http://www.argenet.com.ar/~hernan/docs/investing.htm>. Consulta 22 de mayo 2004.
12. Schepens CL, Heartnett ME, Hirose T. *Retinal Detachment and Allied Diseases*. 2.ed. USA: Butterworth Herinemann, 2000. p
13. Solari L. *et.al.* Síndrome Antifosfolípido en pacientes críticos. *Revista SIMBA*. Argentina. 2003. [http://www.drwebsa.com.ar/smiba/revista/smiba\\_03/antifosfolo1.htm](http://www.drwebsa.com.ar/smiba/revista/smiba_03/antifosfolo1.htm). Consulta 8 de mayo 2,004.
14. Ruiz S. *et.al.* Oclusión vascular retiniana periférica y síndrome antifosfolipídico primario. Servicio de Oftalmología Hospital Pío del Río Hortega. Valladolid. España. 1998. <http://www.oftalmo.com/studium/studium1998/stud98-1/98a08.htm>. Consulta 3 de abril 2,004.

15. Kennedy V. Retina. Enciclopedia Médica en español. ADAM. 2002. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002291.htm>. Consulta 3 de abril 2004.
16. Stephen J. R. Retina. 3.ed. Vols. 3, Vol. 2. EEUU: Editor-in-Chief, 2001. 1847p.
17. Alonso. Alteraciones en la visión. AJL Ophtalmic, S.A. Diciembre 2003. <http://www.doctoralonso.com/imagenes/urg5.htm>. Consulta 12 de junio 2004.
18. Scott J. Surgery for Retinal and Vitreous Disease. 1. ed. USA: Batterworth Heinemann, 1998. 385p.
19. Hernández O. Obstrucción de los vasos y arterias de la retina. Saludalia. 2003. [http://www.saludalia.com/docs/Salud/web\\_saludalia/temas\\_de\\_salud/doc/reumatologia/doc/doc\\_antifosfolipido1.htm](http://www.saludalia.com/docs/Salud/web_saludalia/temas_de_salud/doc/reumatologia/doc/doc_antifosfolipido1.htm). Consulta 3 de abril 2004.
20. Soriano C. *et.al.* Trombosis Retiniana en Pacientes Jóvenes. Aspectos Inmunológicos y Clínicos. Sociedad Española de Oftalmología. España. 2001. <http://www.oftalmo.com/seo/2001/03mar01/10.htm>. Consulta 22 de mayo 2004.
21. Bashshur Z. *et.al.* Anticardiolipin Antibodies in Patients Retinal Vein Occlusion and no Risk Factors. The Journal of Retinal and Vitreous Diseases 2003;23:486-489.
22. Levy J. *et.al.* Consecutive Central Retinal Artery and Vein Occlusions in Primary Antiphospholipid Syndrome. The Journal of Retinal and Vitreous Diseases 2002;22:784-786.

23. Rubio J, Charles S. Interferon-Associated Combined Branch Retinal Artery and Central Retinal Vein Obstruction. *The Journal of Retinal and Vitreous Diseases* 2003;23:546-548.
24. Díaz A. El síndrome antifosfolípido. *Revista Cubana Médica*. Cuba. 1998. [http://www.infomed.sld.cu/revistas/med/vol34\\_3\\_95/med08395.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/med/vol34_3_95/med08395.htm). Consulta 12 de junio 2004.
25. Nguyen Q. *et.al.* Heparin-induced Antiheparin-platelet Antibody Associated with Retinal Venous Thrombosis. *Ophthalmology* 2003;10:600-601.
26. Spaide R. *et.al.* Optical Coherent Tomography of Branco Retinal Vein Occlusion. *The J. of Ret. and Vitreous Diseases* 2003;23:343-347.
27. Leonard B. *et.al.* Long-term Follow-up of a Modified Technique for Laser-induced Chorioretinal Venous Anomosis in Nonischemic Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2003;10:948-950.
28. Matamala G. *Enfermedad Cerebrovascular y Síndrome Antifosfolípido*. Universidad Católica de Chile. Chile. 1999. [http://escuela.med.puc.cl/publ/Cuadernos/1999/pub\\_06\\_99.html](http://escuela.med.puc.cl/publ/Cuadernos/1999/pub_06_99.html). Consulta 12 de junio 2004.
29. Cétola, V. *Soluplastin y APTTest *ellágico**. Wiener Laboratorios S.A.I.C. Argentina. 2000. <http://www.wiener-lab.com.ar/sp/index.html>. Consulta 15 de enero 2005.
30. INOVA Diagnostics, Inc. QUANTA Lite <sup>TM</sup> ACA IgG (HRP). San Diego United States of America. <http://www.inovadx.com/detailfiles/708625.pdf>. Consulta 15 de enero 2005.

31. Información Personal. Dr. Julio Paz. Especialista de Retina de Unidad Nacional de Oftalmología.
32. Instituto Químico Biológico IQB. Análisis Clínicos <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma05/analisis/v1.htm> Consulta 12 de octubre 2,007.

**XI. ANEXO**

Anexo 1

## HOJA DE CONSENTIMIENTO

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Estimado paciente:

Por este medio reciba un cordial saludo, por parte del personal de la Unidad Nacional de Oftalmología. Al mismo tiempo se le informa que en dicha unidad se está realizando una investigación acerca de la Enfermedad Vasculor Obstructiva de la Retina esto con la ayuda de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala; para la cual se le pide la colaboración del paciente con sospecha clínica de esta enfermedad, para extraer muestras de sangre.

Si usted está de acuerdo en colaborar con dicho estudio y autoriza para que le sea tomado dichas muestras, no queda más que darle los más sinceros agradecimientos por su grata colaboración.

Att.

UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGIA.

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Anexo 2

## FICHA DE CONTROL

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Apellidos \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_

Registro \_\_\_\_\_

1. Edad \_\_\_\_\_ años

2. Genero: M        F    

3. Ocupación \_\_\_\_\_

4. Paciente Externo \_\_\_\_\_

Paciente Interno \_\_\_\_\_

5. Diagnóstico Clínico \_\_\_\_\_

6. Tratamiento \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## INFORMACION DE LABORATORIO CLINICO

7. No. De Muestra \_\_\_\_\_

8. Resultado:

Anticuerpos Anticardiolipina \_\_\_\_\_

Anticoagulante Lúpico \_\_\_\_\_

