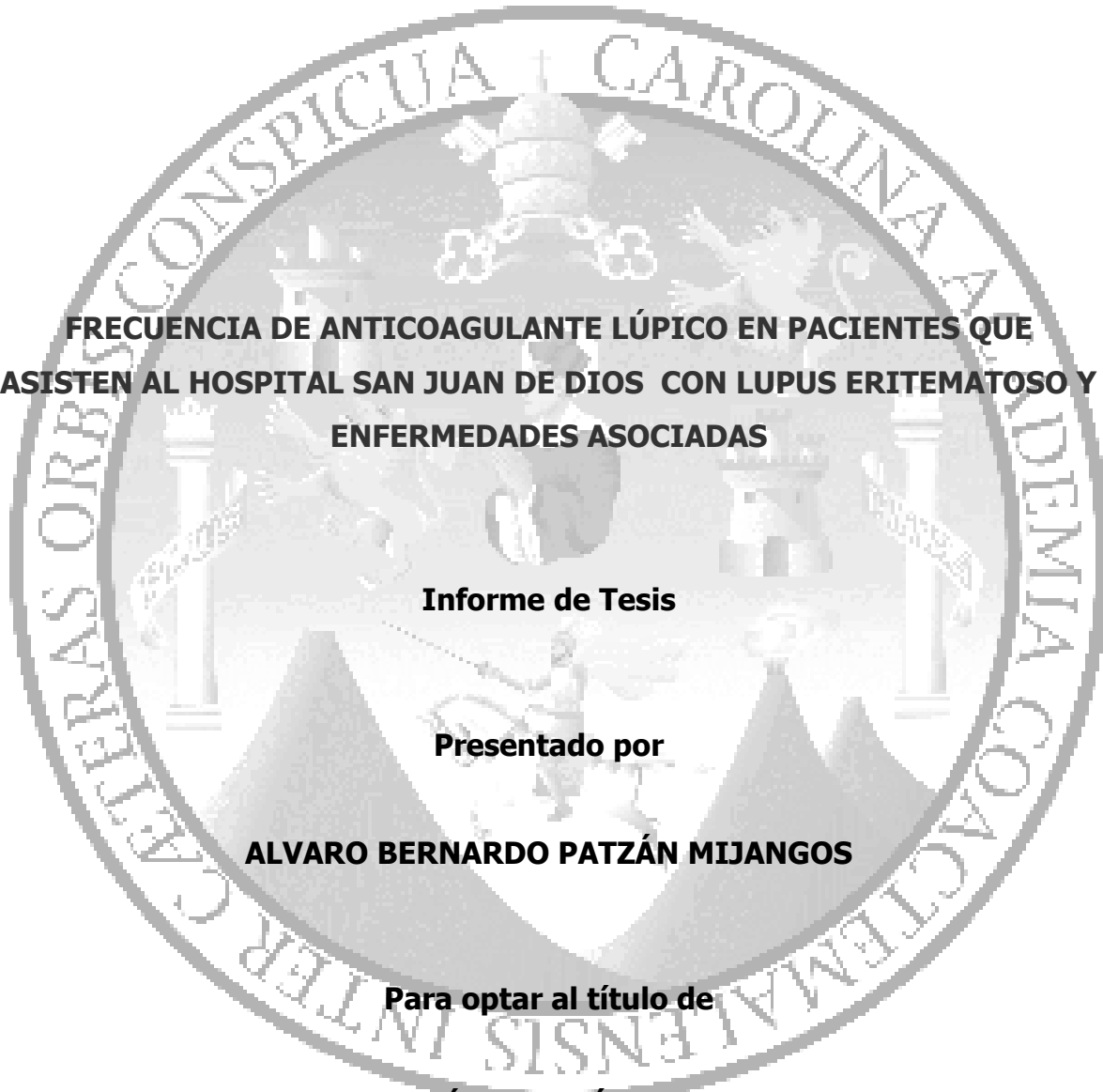


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central shield with a crown on top, flanked by two figures. The shield is surrounded by a circular border containing the Latin text "SACRA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTERIORIS BRITANNIAE ORBIS CONSPICUA CAROLINA".

**FRECUENCIA DE ANTICOAGULANTE LÚPICO EN PACIENTES QUE
ASISTEN AL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS CON LUPUS ERITEMATOSO Y
ENFERMEDADES ASOCIADAS**

Informe de Tesis

Presentado por

ALVARO BERNARDO PATZÁN MIJANGOS

Para optar al título de

QUÍMICO BIÓLOGO

GUATEMALA, NOVIEMBRE 2010

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



**FRECUENCIA DE ANTICOAGULANTE LÚPICO EN PACIENTES QUE
ASISTEN AL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS CON LUPUS ERITEMATOSO Y
ENFERMEDADES ASOCIADAS**

ALVARO BERNARDO PATZÁN MIJANGOS

QUÍMICO BIÓLOGO

GUATEMALA, NOVIEMBRE 2010

ACTO QUE DEDICO

A DIOS

Por ser la chispa divina que da sentido a mi vida y por todas las bendiciones recibidas a lo largo de mí existir.

A MIS PADRES

Bernardo Patzán Goz (Q.E.P.D.) por su legado de trabajo y superación.
Alba Esmeralda Mijangos Morán por su amor y apoyo incondicional por tantas noches de desvelo y tanta paciencia para este servidor.

A MI ESPOSA

Lily Samayoa por su tolerancia motivación y por atreverse a formar parte de mi historia.

A MIS HIJOS

Alvaro Alejandro y Andrea Maricarmen por darle un sentido distinto a mi vida y por ser mi inspiración.

A MIS HERMANAS

América Esmeralda y Jessica Belén esperando que esto sea una motivación, ya que en esta vida el único límite que existe es uno mismo.

A MIS SOBRINOS

Daniel Oswaldo, Emerson Orlando, Manuel Eduardo, Aldo Aarón y Oscar Bernardo por su amor, porque espero un día verlos más lejos que yo.

A MIS ABUELOS, TIOS Y PRIMOS

Por sus buenos deseos.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital General San Juan de Dios, especialmente a los doctores Jaime Cáceres y Mayra Cifuentes por su apoyo para este servidor. A mi asesora Licda. Margarita Paz por toda su paciencia y por ser mi guía en la elaboración de este estudio; a mis revisores de tesis: Lic. Gerardo Arroyo y Lic. Armando Cáceres por permitir que la conclusión de este trabajo sea de la mejor manera. A mis amigos Carlos, José, Gaby O., Gaby R., de manera especial a Cynthia Rivas y Eswin López por su amistad desinteresada.

Quiero aprovechar para agradecer a las familias Pinto Morales y Oliveros Pinto por el cariño demostrado a mi persona, en especial para Manolo por sus consejos y por motivarme para buscar siempre la excelencia.

Y el más sincero agradecimiento para el Lic. Marco Vinicio García Sarán, mi amigo, por darme una lección de vida, ya que con su ayuda y disponibilidad incondicional ha permitido que este servidor se encuentre hoy celebrando este acto de graduación. Maco te estaré eternamente agradecido.

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. María Estuardo Guerra Valle	Vocal IV
Br. Berta Alejandra Morales Mérida	Vocal V

I. RESUMEN

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un desorden caracterizado por la pérdida repetida de embarazos, eventos tromboembólicos y por la persistencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) circulantes. Los AAF son autoanticuerpos de origen heterogéneo que por lo general actúan sobre los fosfolípidos presentes en la membrana de la célula. Entre los AAF mayormente asociados con el SAF se encuentran el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (AAC).

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad de origen autoinmune, que fue relacionada con el SAF a principios de los años ochenta. Otras enfermedades como la artritis reumatoidea (AR), Síndrome de Sjögren (SS) y esclerosis sistémica (ES), también de origen autoinmune, han sido relacionadas con el síndrome.

Este estudio pretendió determinar la frecuencia de AL en población de pacientes con algún tipo de enfermedad reumática. Su realización incluyó un total de 160 muestras, de sangre en tubo citratado, provenientes de pacientes padeciendo LES o con enfermedades asociadas que asistieron a consulta al Hospital General San Juan de Dios. Previamente a la toma de muestra los pacientes fueron entrevistados por medio de una ficha epidemiológica que incluyó preguntas relacionadas con hábitos, terapéutica antecedentes clínicos y características demográficas.

Cada muestra fue analizada con el equipo WeinerLab Fibrimer II para pruebas de coagulación con reactivo Dade Behring. El criterio de resultado prolongado fue tiempo de protrombina (TP) todo tiempo igual o mayor a 14 segundos; mientras que para tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) los tiempos iguales o mayores a 40 segundos.

De las muestras evaluadas (160) se determinó que 3.1% (5) presentaron TP alterado. En cuanto a TTPa 1.87% (3) presentaron prolongación. Al momento de hacer la mezcla de plasma problema con plasma normal se obtuvo la corrección del 100% por lo que no fue necesario realizar inmunoensayo ligado a enzima (ELISA) para AAC.

Al no obtener resultados patológicos no fue necesaria la intervención profiláctica del médico tratante. Por lo anterior se concluye que para esta población la frecuencia existente es del 0%, por lo que la implementación en protocolo de rutina no es necesaria

II. INTRODUCCION

El Anticoagulante Lúpico (AL) forma parte de la familia heterogénea de anticuerpos antifosfolipídicos que son dirigidos contra las proteínas de membrana protrombina y la β_2 -glicoproteína I (β_2 -GPI). El AL actúa inhibiendo pruebas de coagulación *in vitro* tales como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y tiempo de protrombina (TP) (1-3).

A través de varios estudios se ha determinado que, en algunas personas la presencia del AL es responsable de causar eventos tromboembólicos tanto en pacientes jóvenes como en personas mayores de 40 años. El AL es un marcador serológico de los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) y está asociado al Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF) que es un desorden autoinmune caracterizado por un estado de hipercoagulabilidad, que favorece las trombosis arteriales, venosas o ambas, y que puede cursar con abortos a repetición y trombocitopenia (1,4-7).

El anticoagulante lúpico está asociado a enfermedades autoinmunes, neoplasias, infecciones, tratamiento con drogas, así como también se ha reportado en personas sanas.

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), para evitar complicaciones cardiovasculares como afección de las válvulas cardíacas, disfunciones valvulares o eventos embólicos y a su vez reducir la probabilidad de riesgo en personas adultas jóvenes de desarrollar infarto agudo del miocardio (4,6).

III. ANTECEDENTES

A. Síndrome Antifosfolipídico (SAF):

1. Historia

En 1906 Wassermann y colaboradores realizaron la primera detección de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) en pacientes con sífilis, utilizando solución salina con extracto de hígado y bazo de un feto con sífilis congénita; la mezcla produjo reacción positiva al combinarse con suero de otro paciente con sífilis. El anticuerpo fue llamado reactivo de Wasserman y la prueba fue introducida para el serodiagnóstico de sífilis (7,9).

En el año 1952 Conley y Hartman dieron la primera descripción de AAF esto a partir de un trastorno de la coagulación en dos pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) cuyos plasmas mostraban actividad anticoagulante en los ensayos de coagulación *in vitro*. Ambos pacientes presentaban serología falsa positiva para sífilis. Dichos pacientes mostraban prolongación del TTPa que no se corregía con la adición de plasma normal. Posteriormente este agente se encontró asociado con otras enfermedades autoinmunes, trastornos mieloproliferativos, neoplasias, reacciones a drogas e inclusive en ausencia de enfermedad. Por muchos años se le dio poca importancia aunque se reconoció que su presencia en pacientes con LES se relacionaba con resultados no deseados durante la gestación; años más tarde dicho agente sería llamado AL. En estudios posteriores pudieron observar que este agente producía prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos: TTPa, tiempo de veneno de víbora de Russel (TVVR) y a veces el TP. Muchos de estos pacientes también presentaban reacción serológica falsa positiva para sífilis en un principio se planteó que se trataba de un sólo anticuerpo que se detectaba en tres formas distintas; posteriormente con los avances de la inmunología pudieron detectarse otros anticuerpos a los cuales se les llamo AAC y mas tarde se encontraron pacientes con niveles moderados de AAC sin evidencia de

AL y viceversa, por lo que actualmente se considera que hay mas de un AAF (7,8, 10-14).

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

El término AL es utilizado por primera vez por Feinstein y Rapaport en 1972 en una revisión sobre anticoagulantes y aunque reiteradamente se ha señalado como incorrecto, el uso de este término ha permanecido por años. El nombre de AL se atribuye al hecho que *in vitro* prolonga las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos y como se mencionó anteriormente fue descrito por primera vez en LES (8, 15-18).

Así mismo en 1972 Lechner pública la incidencia de trombosis arterial o venosa en pacientes con AL (8).

En 1990 se descubre que los AAC necesitan de una proteína que actúa como cofactor, la β_2 -GPI del plasma (8).

2. Definición

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un estado de hipercoagulabilidad adquirido de origen autoinmune, que se debe a la presencia en la sangre de anticuerpos dirigidos contra el complejo protrombina-fosfolípido o factores de coagulación-fosfolípido que afectan la conversión de la primera en trombina y la activación de los segundos. Se manifiesta con la aparición de trombosis arteriales o venosas, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia moderada y la presencia en el suero de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), ya sea anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (ACA) o ambos. Estos autoanticuerpos no son solamente marcadores serológicos del síndrome sino al parecer juegan un papel patogénico importante (1,19,20).

3. Anticuerpos antifosfolipídicos (AAF)

La denominación de AAF incluye AAC, AL y Anti β_2 -GPI, así como anticuerpos contra otros fosfolípidos tales como fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol o ácido fosfatídico (19).

La diversidad y variabilidad de los diferentes AAF, condujo a muchos expertos de diferentes centros del mundo como Gharavi, Harris, Hughes, Khamashta, Lockshin, y Piette, entre otros, a desarrollar nuevos criterios para la clasificación del SAF mediante un consenso internacional, recientemente publicado (Anexo 1). Dicho consenso destaca que para el diagnóstico de SAF deben realizarse ensayos para la determinación de AL. (4).

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

4. Anticoagulante lúpico (AL)

Se define como un grupo heterogéneo de autoanticuerpos de tipo IgG o IgM que interfiere *in vitro* con una o más de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Se dirige básicamente contra las proteínas de membrana β_2 -GPI y la protrombina que son fosfolípidos cargados negativamente (5, 6, 8). En múltiples ocasiones se ha dicho que el término AL es claramente erróneo ya que está asociado a fenómenos tromboembólicos, más que con sangrados, pero debido a la ausencia de alguno que se adapte más a la naturaleza del AL se sigue utilizando (17).

5. Anticuerpo anticardiolipina (AAC)

Este anticuerpo actúa principalmente contra el fosfolípido cardiolipina, es útil para detectar pacientes con AL positivo, trombosis y pérdidas fetales. Se recomienda su determinación principalmente en embarazadas o previo al embarazo y en pacientes con LES que presentan historia de trombosis. Puede

estar asociado a drogas y otras enfermedades como sífilis, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), enfermedades malignas o cancerosas y en personas de edad avanzada. Los AAC interaccionan con β_2 -GPI, protrombina, proteína C, proteína S, anexina, cininógeno de alto peso molecular, factor XI y complemento C4 (5,6).

6. Anti β_2 -Glicoproteína I (Anti β_2 -GPI)

Estos anticuerpos no son habitualmente incluidos en el consenso internacional para determinación del síndrome, sin embargo están fuertemente asociados con trombosis y otras manifestaciones del SAF. Generalmente se recomienda su detección en pacientes con diagnóstico presuntivo de SAF con resultados para AAC y AL negativos (11).

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

a. SAF primario

Se define así a la variante de SAF sin patología autoinmune subyacente, la cual se presenta en más de la mitad de las pacientes obstétricas (4).

b. SAF Secundario

Ocurre en pacientes con una enfermedad autoinmune de base, por lo general LES (4).

La mayoría de las mujeres con SAF primario no progresan a un LES y pueden presentar períodos de remisión (clínica y de laboratorio) con escaso riesgo de manifestaciones trombóticas. Sin embargo, el embarazo se relaciona con estrés especial siendo poco común que una paciente que presenta SAF y que no sea tratada tenga un embarazo a término normal (5).

c. Signos y síntomas

Entre las manifestaciones clínicas mayormente relacionadas podemos citar: fenómenos trombóticos venosos y/o arteriales, abortos y

trombocitopenia, que no necesariamente aparecen de forma simultánea (2, 3, 21).

i. Trombosis

Los pacientes presentan episodios de oclusiones de vasos arteriales y venosos, trombóticas y no inflamatorias. Puede ocurrir en grandes vasos como en las trombosis arteriales y venosas profundas de las extremidades y de pequeños vasos como en el corazón, retina, hígado, riñón, cerebro; también hay enfermedad hepática venoclusiva, infarto suprarrenal e hipertensión pulmonar (5).

ii. Afecciones comunes durante el embarazo

Los accidentes cerebro vasculares, coágulos sanguíneos y la hipertensión inducida por el embarazo son los signos clínicos más frecuentes en pacientes en periodo de gestación. La elevación de la presión sanguínea durante el embarazo, ocurre en un 50 por ciento de las mujeres con SAF (22).

Otros efectos que se pueden mencionar son retardo en el crecimiento intrauterino, nacimiento prematuro, que se evidencia en un 33 por ciento de las mujeres con SAF, las cuales pueden dar a luz antes de las 32 semanas de gestación; sin dejar de mencionar abortos a repetición, los cuales han sido relacionados con la presencia de AAF circulantes, principalmente AAC y AL. Las pérdidas fetales por lo general ocurren en el primer y segundo trimestre de embarazo. Según estudios de flujo placentario con Doppler el mecanismo de las pérdidas parece ser por insuficiencia placentaria. En el examen de anatomía patológica de dichas placentas se observan las vellosidades hipertróficas y trombosis (5,22).

- Trombocitopenia

Leve, de 70,000 a 120,000 plaquetas por mm^3 , benigna, y no requiere terapia específica (15).

- Livedo reticularis

Livideces difusa que dan a la piel un aspecto aspeado y de forma reticular. En la piel se observa infiltrado con la apariencia de una red de color azul en piernas, muslos y antebrazos (15).

- Otras manifestaciones

Corea gravídica o movimientos irregulares de los miembros y músculos faciales. En la hipertensión pulmonar pueden encontrarse vegetaciones valvulares, úlceras de las piernas, migraña, mielopatía transversa, cardiopatías vasculares, que se asocian a lesión del endocardio valvular, especialmente válvula mitral y aórtica, llevando a la insuficiencia de las mismas; es frecuente además la presencia de trombos intracavitarios (Anexo 2: a-d) (13, 23-27).

8. Patogénesis

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

- a. Mecanismo propuesto para pacientes en general

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

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

sugiere que los AAF pueden actuar por medio de mecanismos oxidativos sobre el endotelio vascular (15).

9. Diagnóstico

Los criterios internacionales para el diagnóstico de SAF se dividen en criterios clínicos y de laboratorio; el diagnóstico definitivo de SAF requiere la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio (6).

Tabla 1 Criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido

Criterios mayores	Pérdidas fetales recurrentes, trombosis venosas o arteriales, úlceras de miembro inferior, <i>livedo reticularis</i> , 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: Alarcon Segovia D, Cabral A: Antiphospholipid Antibodies. Where do They come from? Where do They Go?. J Rheum 1994; 21(6): 982-89.(27)

Tabla 2 Criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido

Criterios mayores	Trombosis venosa: trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, etc. Trombosis arterial: infarto cerebral, infarto de miocardio, etc. Aborto espontáneo Trombocitopenia.
Criterios menores	Alteraciones de las válvulas cardíacas Prueba de Coombs positiva <i>Livedo reticularis</i> Migraña Úlceras en las piernas Mielopatía

	Corea Hipertensión pulmonar Necrosis avascular (muerte de celular fuera de vasos sanguíneos)
Pruebas confirmatorias	Anticuerpos anticardiolipina tipo IgG mayor a 20 unidades y/o IgM mayor a 20 unidades. Prueba de anticoagulante lúpico positiva (2)

Fuente: González H. Diagnóstico por laboratorio del Síndrome de Anticuerpos antifosfolípidos. Rev. De reumatología U. del Valle, Cali Colombia Jun. 2008; 1:1-4. (2).

Los pacientes diagnosticados con SAF pueden clasificarse dentro de uno de los siguientes grupos dependiendo de la clínica que manifieste:

Tabla 3 Síndrome antifosfolípido y trombosis

Síndrome trombotico asociado anticuerpos antifosfolípidos	Tipo I:	Trombosis venosa profunda con o sin tromboembolismo de pulmón.
	Tipo II:	Trombosis de arterias coronarias. Trombosis de arterias periféricas. Trombosis aórtica. Trombosis de arterias carotideas.
	Tipo III:	Trombosis de arteria retiniana. Trombosis de vena retiniana. Trombosis cerebro vascular. Accidente Isquémico Transitorio.
	Tipo IV:	Superposición de los tipos I, II y III (poco frecuente).
Síndrome asociado a pérdida de embarazo		Trombosis vascular placentaria. Trombocitopenia materna (poco frecuente). Pérdida del embarazo en el primer trimestre (frecuente). Pérdida del embarazo en el segundo o tercer trimestre (menos frecuente).

Fuente: Bick, R. y Barcker W. Síndrome antifosfolípido en pacientes críticos clasificación del síndrome antifosfolípido asociado a trombosis. Rev. Cardiología Soc. Científica Arg. jun 1999; 25: 333-350. (28).

Este último grupo se refiere a la combinación de dos de los grupos o superposición de los tipos del I-III. Este grupo es de baja frecuencia. Aunque no

parece relevante el subtipo de anticuerpo que se determine o la cantidad que exista del mismo, si es de gran importancia la subclasificación en los distintos grupos (I a IV) con respecto a la localización de la trombosis desde el punto de vista terapéutico (27).

10. Clínica

La trombosis que resulta del síndrome antifosfolipídico puede afectar vasos de cualquier tamaño y la lesión histológica característica es un trombo blando (sin datos de inflamación) que suele ser la principal complicación de este síndrome. Las lesiones pueden aparecer a nivel venoso, afectando más frecuentemente las venas profundas o superficiales de las piernas o a nivel arterial, en cuyo caso lo más común es el infarto cerebral, renal, placentario y pancreático; también puede producirse trombosis en el ventrículo derecho del corazón, siendo entonces frecuente que se produzca una embolia pulmonar que puede llegar a producir una insuficiencia respiratoria del adulto. En las embarazadas, las lesiones trombóticas en la placenta, son la causa de abortos espontáneos frecuentes y suelen aparecer en el segundo o tercer trimestre observándose en el 15-75 por ciento de mujeres con anticuerpos antifosfolipídicos positivos. Una manifestación típica desde que aparece la enfermedad es la trombocitopenia que suele ser transitoria, generalmente no se asocia con sangrado visible y se desconoce la causa, si bien se acepta que se relaciona con la presencia de los autoanticuerpos antifosfolipídicos, aunque no con los niveles de los mismos (7, 28-32).

Las enfermedades autoinmunes como el LES se asocian con un aumento en el riesgo de aborto, así más del 30 por ciento de mujeres con LES tienen AAF circulantes (3, 31-33).

Tabla 4 Frecuencia de anticuerpos antiposfolípidicos en diferentes poblaciones obstétricas

Población	Porcentaje de AAF positivo
Primigestantes normales	5-24
Pacientes con LES	30-40
Pérdida fetal recurrente	16-38
Preeclampsia	25

Fuente: Boklage CE. Survival probability of human conceptions from fertilization to term. Int J Fertil. 1990; 35:189-94 (31).

Estudios realizados en Guatemala por Galich y Franco, demuestran que las mujeres embarazadas con un aborto previo tienen aproximadamente 78 por ciento de probabilidad de llevar su embarazo a término, mientras que mujeres con tres abortos previos tienen tan solo 25 por ciento de probabilidad de llevarlo a término (3, 32, 33).

Alrededor del 80 por ciento de las pacientes con AAF y muerte fetal muestran evidencia de trombosis e infarto placentario (12,27)

También puede producir migraña (accesos de cefaleas, dolores de cabeza, intensas con mayor frecuencia unilateral y localizados en las regiones temporal y occipital, acompañados de malestar general, náuseas y vómitos), pérdida de memoria y alteraciones cutáneas como úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) (Anexo 3-4), *livedo reticularis* (12).

El síndrome antifosfolipídico presenta manifestaciones (en variedad de sistemas y aparatos) como las siguientes: endocrinas, pulmonares, cardiopulmonares, digestivas, renales, hematológicas, cutáneas. Además se ha

relacionado con variedad de enfermedades entre las que se pueden mencionar: miastenia gravis (MG), manifestaciones oculares, síndrome catastrófico, psitacosis, infección por *Mycoplasma*, adenovirus, rubeola, varicela, parotiditis, malaria, enfermedad de Lyme (27).

11. Tratamiento

El tratamiento del SAF ha evolucionado a través del tiempo creándose guías que han adecuado conforme avanza el conocimiento de la enfermedad. Se sugirió inicialmente 75-100/mg de aspirina al día para pacientes asintomáticos pero con pruebas positivas del AL o el anticuerpo anticardiolipina. Si ya se presentó un episodio de trombosis la terapia es anticoagulación por tiempo corto con warfarina. Sin embargo si el paciente presenta situaciones de riesgo la elección es heparina; si existen antecedentes de múltiples trombosis, se recomienda, aspirina y warfarina; y si se presenta oclusión arterial, aspirina (6, 34). La educación del paciente es necesaria para el éxito del tratamiento. El diagnóstico temprano es fundamental y en el manejo agudo de la trombosis se requiere inmediata anticoagulación. En la actualidad, el tratamiento de los pacientes con SAF depende de los títulos de anticuerpo, los pacientes con AAF 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. Dependiendo del tipo de síndrome que el paciente presente así es el tratamiento al que hay que acudir (Anexo 5) (6,34).

B. Enfermedades Reumáticas

La mayoría de los trastornos reumatológicos son de naturaleza inmunitaria, lo que marca el inicio del síndrome antifosfolípido. Es entonces esencial conocer el

curso que lleva la enfermedad reumática para así conocer las complicaciones que se podrían presentar al momento del diagnóstico del síndrome antifosfolípido.

1. Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

El LES, es la primera enfermedad con la que se relacionó el SAF. El LES es el prototipo clásico de enfermedad multisistémica de causa autoinmunitaria que se caracteriza por un desconcertante conjunto de autoanticuerpos, en especial anticuerpos antinucleares (ANA).

El LES posee un comienzo agudo o insidioso, se hace crónico con remisiones y reactivaciones, es a menudo febril y se caracteriza principalmente por lesiones en piel, articulaciones, riñón y membranas serosas. La presentación clínica del LES es tan variable que la Asociación Americana de Reumatología desarrolló criterios para su diagnóstico (Tabla 5). Al igual que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, el LES afecta en mayor medida a la mujer, con una frecuencia de 1 por cada 700 mujeres en edad fértil y con una relación mujer:hombre de 9:1. Como comparación, cuando la enfermedad se desarrolla durante la infancia o después de los 65 años, esta relación es de 2:1. (19,36). Las principales características inmunitarias del LES son: Presencia de ANA, antiANA de doble hebra (ds DNA) y anti Sm, disminución de los valores del complemento, depósitos de complejos inmunes y complemento a lo largo de la membrana basal glomerular y la unión dermoepidérmica (35,36).

La causa del LES sigue siendo desconocida, pero la existencia de un número aparentemente ilimitado de anticuerpos dirigidos contra componentes propios indica que el defecto fundamental es el fracaso de los mecanismos de regulación que mantienen la autotolerancia.

Tabla 5. Revisión de 1997 de los criterios para la clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico

CRITERIO	DEFINICIÓN
1. Erupción malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias malares, que tiende a respetar los surcos nasolabiales
2. Erupción discoide	Placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y comedones, las lesiones más antiguas pueden mostrar cicatrización atrófica.
3. Fotosensibilidad	Erupción cutánea secundaria a una reacción anormal a la luz solar, según la anamnesis o la observación del médico
4. Úlceras bucales	Ulceración oral o nasofaríngea, generalmente indolora, observada por un médico.
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor con la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis pleuritis	Historia convincente de dolor pleurítico o roce pleural auscultado por un médico o signos de derrame pleural, o Pericarditis: Demostrada por electrocardiograma, roce pericárdico o signos de derrame pericárdico.
7. Enfermedad renal	Proteinuria persistente > 0.5 g/dl o >3+ si no se cuantifica, o Cilindros celulares: eritrocitarios, de hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Enf. neurológica convulsiones	en ausencia de agentes provocadores o trastorno metabólico conocido, p. ej. Uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico. O Psicosis: en ausencia de agentes provocadores o trastorno metabólico.
9. Enf. hematológica	Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o <ol style="list-style-type: none"> Leucopenia: < 4.0 x10⁹/L (4000/mm³)total en dos o más ocasiones, o Linfopenia: <1.5 x10⁹/L (1500/mm³)total en dos o más ocasiones, o Trombocitopenia <100 x10⁹/L (100/mm³) en ausencia de agentes provocadores.
10. Trastorno inmunitario	Anticuerpo anti ANA frente al ANA nativo con títulos anormales o <ol style="list-style-type: none"> Anti-Dm: presencia de anticuerpo frente al antígeno nuclear Sm, p Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípido, basado en : 1) nivel sérico anormal de anticuerpos IgG o IgM anticardiolipina, 2) análisis positivo para el anticoagulante lúpico, usando una prueba normalizada, o 3) prueba serológica positiva falsa para la sífilis con positividad conocida durante al menos seis meses y confirmada con una prueba negativa de inmovilización de <i>Treponema</i> o un análisis de absorción de fluorescencia para <i>Treponema</i>.
11. Anticuerpo antinuclear	Título anormal de anticuerpo por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos con asociación conocida al síndrome de lupus inducido por fármacos.

*** La clasificación propuesta se basa en 11 criterios. Para identificar a los pacientes en los estudios clínicos, se dice que la persona padece un lupus eritematoso sistémico cuando cumple 4 o más de los 11 criterios, sucesivos o simultáneamente, durante un intervalo de observación dado.**

Fuente: Tan EM et al. The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus Arthritis Rheum. 1997 (9).

El LES no presenta un solo patrón clínico característico. Los síntomas constitucionales son fiebre, pérdida de peso, malestar general y letargia. Es posible que estén afectados todos los aparatos y sistemas (35).

Diagnóstico inmunológico

Proteínas y Complemento: La mayoría de los pacientes con LES (80%) presenta globulinas alfa₂ y gamma aumentadas. En ocasiones, hay hipoalbuminemia. El complemento sérico con frecuencia está disminuido en presencia de la enfermedad activa, debido al aumento de su utilización por complejos inmunitarios y a la disminución de la síntesis hepática de los componentes del complemento. Varios componentes individuales del complemento incluso C₃ y C₄, así como su actividad hemolítica total, están disminuidos durante la enfermedad activa. El suero de sujetos con LES activo, a veces contiene crioglobulina circulante que consiste en agregados IgM/IgG y complemento (35,36).

Para hacer el diagnóstico del LES los autoanticuerpos se pueden determinar utilizando: Fenómeno de células de LE (células que poseen los núcleos lesionados y estos reaccionan con los ANA, pierden su patrón cromático y se hacen homogéneos), ANAs, anticuerpos antiANA y complejos inmunitarios, anticuerpos antieritrocito, anticoagulantes circulantes, antifosfolipídicos y anticuerpos antiplaquetarios, prueba serológica falsa positiva para sífilis, factores reumatoides, anticuerpos anticitoplasmáticos (20,35,36).

Tratamiento

Es difícil valorar la eficacia de los fármacos utilizados en la terapéutica de LES, ya que existen remisiones espontáneas. Según la gravedad, quizás no se requiera tratamiento alguno, o bien éste deba ser mínimo (antiinflamatorios no esteroides ó antipalúdicos) o intensivo (corticosteroides, citotóxicos) (35).

Cuando la artritis es el síntoma predominante y no están afectados otros aparatos o sistemas de manera significativa, la aspirina a grandes dosis u otro

antiinflamatorio no esteroide de acción rápida puede ser suficiente para aliviar los síntomas. Los corticosteroides sistémicos en el LES grave pueden suprimir la actividad de la enfermedad y prolongar la vida (35 ,36).

Pronóstico

El LES puede tener un curso leve confinado a uno o pocos órganos o es posible que constituya una enfermedad mortal fulminante. Las complicaciones como la insuficiencia renal ó cuando el lupus afecta el sistema nervioso central eran las causas principales de muerte hasta que usaron de modo generalizado corticosteroides y citotóxicos. Desde entonces, las complicaciones terapéuticas, como arteriosclerosis, infección y cáncer, se han transformado en las causas principales de muerte. El índice de supervivencia a cinco años de pacientes con LES ha mejorado marcadamente ya que en la actualidad se aproxima de 80 a 90 por ciento (20, 35).

2. Artritis Reumatoide AR

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica, que tiene sus manifestaciones más prominentes en las articulaciones diartrodiales. Se desarrolla una sinovitis persistente y progresiva en las articulaciones periféricas. Los factores genéticos y ambientales controlan la progresión, la extensión y el patrón de respuesta inflamatoria, y por lo tanto son responsables de las características clínicas heterogéneas (37, 38)

Aunque sigue habiendo muchas dudas, actualmente se cree que la AR se desencadena cuando un hospedero inmunogenéticamente susceptible se pone en contacto con un antígeno microbiano capaz de generar artritis. De ese modo comienza el proceso artrítico agudo, pero es la reacción autoinmunitaria continua (la activación de las células T colaboradoras CD4+ y la liberación local de citocinas y mediadores inflamatorios) la que, en último término, destruye la articulación (20).

La edad habitual de inicio de la AR es de 20 a 40 años. En la mayor parte de los casos la enfermedad se presenta con manifestaciones articulares. Sin embargo, algunos individuos desarrollan primero manifestaciones extraarticulares como fatiga, debilidad, pérdida de peso y anorexia (35).

Algunas de las manifestaciones articulares son: rigidez y dolor articular. Además de signos de inflamación articular (37, 38).

Diagnóstico inmunológico

El dato serológico más importante es el título aumentado de FR, presente en más de 75 por ciento de los individuos. Los factores reumatoides son inmunoglobulinas con especificidad para el fragmento Fc de la IgG. En la AR, la electroforesis de proteínas séricas puede mostrar incremento de alfa₂-globulina, hipergammaglobulinemia policlonal e hipoalbuminemia. Muchos pacientes evidencian la presencia de ANAs (35).

Tratamiento

Dependiendo del grado de progresión que tenga la enfermedad el tratamiento puede ser fisioterapia, fármacos (antiinflamatorios no esteroides, antipalúdicos, tratamiento con sales de oro, penicilamina, sulfasalacina, corticosteroides, inmunosupresores, etc.) y si la enfermedad está muy avanzada lo más recomendable es cirugía ortopédica (35).

Pronóstico

Hay varias presentaciones clínicas de la artritis reumatoide. En general, puede presentarse remisión espontánea dentro de los dos años después del inicio de la enfermedad. Algunos sujetos tienen episodios cortos de artritis aguda con periodos más largos de actividad de bajo grado o remisión. Son escasos los individuos que presentan progreso sostenido de la enfermedad activa, lo que origina deformidad y muerte (35).

3. Síndrome de Sjögren (SS)

Este es un trastorno de las glándulas exocrinas mediado inmunológicamente. La presentación clínica más frecuente es la combinación de ojos secos (queratoconjuntivitis seca) y boca seca (xerostomía). Se divide en primario y secundario. El síndrome primario es un trastorno aislado, ya que solo presenta la sequedad que también puede involucrar órganos extraglandulares como piel, hígado, pulmón y sistema nervioso, y es también conocido como síndrome seco (4). El síndrome secundario afecta a pacientes con síntomas de sequedad en asociación a otras enfermedades autoinmunes, sobre todo AR, LES o esclerosis sistémica (5,12). El 90 por ciento de los individuos con este síndrome son de sexo femenino. Aunque la edad promedio de inicio es a los 50 años (35).

Los individuos con este síndrome tienen respuesta inmunitaria anormal a uno o más antígenos no identificados, quizás antígenos virales o autoantígenos alterados por virus. Esta respuesta anormal se caracteriza por exceso de actividad de células B y células plasmáticas, lo cual se manifiesta por hipergammaglobulinemia policlonal y producción de factores reumatoides, factores antinucleares, crioglobulinas y anticuerpos contra conducto salival (30).

Las características esenciales del SS incluyen infiltrados linfoides focales en las glándulas lagrimales y salivales (28).

Diagnóstico inmunológico

En las anormalidades humorales se aprecia hipergammaglobulinemia en la mitad de los casos. Aunque en la electroforesis de proteínas séricas en general muestra hipergammaglobulinemia policlonal, algunos sujetos desarrollan paraproteinemia monoclonal IgM, generalmente del tipo kappa. El ANA en patrón homogéneo o moteado, se encuentra en 70 por ciento de los individuos (16). También se encuentran títulos altos de anticuerpos Anti Ssa (Ro) y/o anticuerpos Ssb (La), estos se utilizan como prueba confirmatoria.

Anormalidades celulares: El 30 por ciento de quienes presentan el síndrome tienen disminución de la respuesta de linfocitos a estimulación por mitógenos. Unos pocos también presentan disminución en el número de linfocitos T en sangre periférica (35).

Tratamiento

Para el tratamiento del SS pueden haber medidas sintomáticas y medidas sistémicas. Los corticosteroides o inmunosupresores pueden ser útiles en la terapéutica de personas con enfermedad grave o que ponga en peligro la vida, como linfoma o infiltración linfocítica masiva de los órganos vitales (35).

Pronóstico

En la mayoría de los sujetos, la linfoproliferación importante está confinada a tejido glandular salival, lacrimal y de otras mucosas, lo que ocasiona un curso crónico benigno de xerostomía y xeroftalmía. Pocas veces desarrollan infiltración o neoplasia linfoide importante extraglandular (35).

4. Esclerosis Sistémica (ES)

Es una enfermedad de etiología desconocida, que se caracteriza por un incremento anormal del depósito de colágena en la piel. El órgano afectado con mayor frecuencia es la piel, pero también es común el trastorno del aparato gastrointestinal, riñones, corazón, músculos y pulmones. Las mujeres se afectan dos veces más frecuentemente que los hombres (20, 35,38).

En los últimos años se reconoció la diversidad clínica de la enfermedad, que se clasificó en dos grandes categorías: Esclerodermia difusa, con extensa afección inicial de la piel y una rápida progresión, con daño visceral precoz. Esclerodermia localizada, con una afectación cutánea relativamente limitada, a menudo presente sólo en los dedos de las manos, antebrazos y cara. El daño visceral es más tardío y la evolución clínica es relativamente benigna (20).

La vasculopatía y fibrosis generalizada de pequeños vasos distingue a la esclerosis sistémica de otras enfermedades del tejido conjuntivo. Ambos procesos ocurren en la piel y órganos internos, causando síntomas y disfunción de órganos. La vasculopatía y fibrosis de la esclerosis sistémica se originan en un entorno de autoinmunidad (37,38).

Diagnóstico inmunológico

La hipergammaglobulinemia es una anormalidad serológica frecuente en la esclerosis sistémica progresiva. La prueba del ANA muestra un patrón moteado o nucleolar en 70 por ciento de los casos (35).

Pronóstico

Hay remisiones espontáneas, pero el curso habitual de la enfermedad es de progreso inevitable de afección dérmica a visceral. La afección de corazón, pulmones o riñones, se acompaña con un gran índice de mortalidad. La neumonía por aspiración que resulta de la disfunción esofágica, es una complicación de la enfermedad avanzada (35).

Aunque el pronóstico para cualquier sujeto determinado es variable en extremo, el índice general de supervivencia a cinco años para esclerosis sistémica progresiva es cerca de 40 por ciento (35).

C. Detección AAC

De los AAF, el AAC es el que con más frecuencia se mide a pesar de que se sabe que pacientes con enfermedades infecciosas u otros desordenes autoinmunes muestran algunos anticuerpos con actividad distinta de anticardiolipina (26)

Estos anticuerpos están asociados con tromboembolia recurrente arterial, *livedo reticularis*, pérdida fetal recurrente, trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad neurológica y otras. Estos síntomas están presentes frecuentemente en casos de LES y muchas otras condiciones tanto de naturaleza autoinmune o no, a los que se les clasifica incluso como enfermos con SAF o anticardiolipina (35, 37, 38).

Estudios muestran que más del 50 por ciento de pacientes con LES tienen uno o más clases de AAC, la presencia de estos anticuerpos sirven como marcador del riesgo de sufrir eventos tromboembólicos, ya sea con compromiso venoso (cava inferior, renal, retina, suprahepática) o arterial (coronaria, cerebral, digital) (39).

Los pacientes de LES que presentan estos anticuerpos son 4 veces más susceptibles de sufrir estos eventos que aquellos que no los poseen (38).

Es probable que algunas de estas asociaciones como cefaleas y fenómenos tromboembólicos, tengan nexos patogénicos comunes como agregación plaquetaria, daño endotelial o hipercoagulabilidad que explicarían su vinculación con los AAC (34).

Los AAC son una combinación de IgG, IgM, e IgA. La IgG es la clase que más prevalece y la que tiene mas correlación clínica (34)

La cuantificación de estas es de vital importancia y la curva de calibración se lleva a cabo mediante el uso de estándares de calibración internacional. Los resultados se expresan en unidades de AAF (GPL para IgG, MPL para IgM) y también IgA (39).

Los pacientes que tienen altos niveles de estos anticuerpos son propensos a desarrollar los síntomas clínicos. Los pacientes que presentan AAC IgM e IgA generalmente presentan IgG, sin embargo, es poco común ver trombosis o pérdidas fetales con un isotipo IgM solo (38). La detección de las tres es aconsejable.

Se debe determinar AAC (IgG e IgM) y AL simultáneamente.

Los pacientes con SAF pueden tener anticuerpos que reaccionen con otros fosfolípidos cuya medición tiene ciertos beneficios clínicos, de allí la determinación de AAF (ac antifosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidilinositol) (34).

Se determina un paciente con síndrome antifosfolipídico usando:

- i. Pruebas de AAF con título medio o alto mayor de 20 unidades (porque el HIV y la sífilis dan valores bajos).
- ii. AAC positivos.
- iii. Sintomatología clínica (38).

El diagnóstico del SAF se puede realizar si el paciente tiene bien documentado el cuadro clínico típico con una prueba positiva de AL y/o anticardiolipina IgG positiva por encima de 40 unidades de Ig G de fosfolípido (GPL) (2).

QUANTA –Lite ACA es un ensayo basado en la técnica ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) para la detección semi cuantitativa de AAC *in vitro*. QUANTA-Lite posee microplacas para la detección de AAC IgM e IgG. La determinación se realiza de forma parecida en ambos procedimientos. La especificidad relativa que presenta el QUANTA-Lite IgM III es del 97.8 por ciento mientras que del QUANTA-Lite Ig G III es de 98.7 por ciento. Con respecto a la sensibilidad relativa la del QUANTA-Lite IgM III es del 94.0 por ciento mientras que del QUANTA-Lite Ig G III es de 96.6 por ciento. La eficiencia relativa del QUANTA-Lite IgM III es del 93.5 por ciento y la del QUANTA-Lite Ig G III es de 97.3 (39,40).

D. Detección AL

La prueba de tamizaje para la determinación de AL se basa en la determinación del tiempo parcial de TTPa, el cual se encuentra prolongado cuando el paciente posee AL circulante. Ante el hallazgo de un TTPa alterado, deben realizarse estudios mezclados para confirmar la presencia del AL y con esto descartar déficit de factores de coagulación. Entre dichos ensayos están el tiempo de protrombina (TP), tiempo de veneno de víbora de Russel diluido (TVVRs), la cual es utilizada como confirmatoria más que como un método de tamizaje (3-6, 12-18).

En los años 2005-2006, en Guatemala, se realizaron estudios para determinar la presencia de AL en dos poblaciones diferentes: uno se basó en un grupo de mujeres embarazadas, sanas, sin historia de aborto y el otro en pacientes con enfermedades cardíacas e hipertensión en la Liga del corazón, en ambos no se encontró presencia de AL. En 2006 Raxcacó, realizó prevalencia de AAC en pacientes con LES y enfermedades asociadas, encontrando una frecuencia de 32.3% positivo para IgG y 24.9% para IgM, entre los resultados a destacar: el 12.7% de los pacientes tenían concentraciones mayores a 20 unidades, de la misma manera en tal estudio se sugiere que se practique AL en dichos pacientes, ya que éste es más específico. (22, 40, 41).

IV. JUSTIFICACIÓN

En 1983 se realizaron los primeros estudios sobre el SAF y las características clínicas que éste presentaba, para esa época dicho síndrome se clasificó como primario o secundario, dependiendo de si el SAF se presentase solo o asociado al LES. El SAF al igual que algunas enfermedades reumáticas se asocian a autoanticuerpos que presentes en la enfermedad reumática, pueden desencadenar la presencia de los AAF. El SAF es una entidad conocida entre los reumatólogos, obstetras y hematólogos pero aún sigue siendo un serio problema clínico por la multiplicidad de sistemas que compromete, prácticamente involucra la generalidad de las disciplinas médicas y cubre todas las esquinas de la Medicina. Cobra vigencia por la variedad de manifestaciones clínicas que produce, tales como trombosis arteriales o venosas, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia moderada, severa, etc. Desde su descripción se han realizado estudios para saber más acerca de esta entidad y el avance en la inmunología ha permitido conocer mejor su fisiopatología lo cual ha derivado en mejores opciones terapéuticas.

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 (5).

Se debe cuantificar la frecuencia de AL en pacientes con antecedentes de LES y enfermedades asociadas para obtener información de valor clínico y de ser necesario, establecer de rutina la medición de AL.

Globalmente el SAF ha sido poco estudiado y en Guatemala en particular, no existen registros de esta naturaleza. Por tal razón se cree que el monitoreo de AL por medio de la determinación de rutina de TP y TTPa es necesario, ya que su

identificación en sinergia con el empleo racional de agentes terapéuticos en etapas tempranas de la enfermedad permitirá mejorar la calidad de vida de los pacientes.

V. OBJETIVOS

A. General

Determinar la frecuencia de pruebas positivas para AL en pacientes con LES y enfermedades relacionadas, tales como AR, SS y ES.

B. Específicos

1. Identificar las principales características clínicas asociadas a la existencia de pruebas para AL positivas.
2. Generar información que conduzca a establecer la determinación de rutina de AL en pacientes con enfermedades reumáticas que asisten a consulta externa del área de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo

Pacientes con enfermedades reumáticas que asistieron a consulta externa a la clínica de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios

B. Muestra:

160 pacientes que asistieron a consulta al área de reumatología del HGSD, seleccionados de acuerdo al momento que lleguen a consulta.

C. Recursos:

1. Recurso Humano

- a. Tesista: Br. Álvaro Patzán
- b. Asesores: Licda. Margarita Paz de Ramírez
Dr. Jaime Cáceres

2. Recursos Materiales

- c. Reactivos para TP marca Dade Behering.
 - Tromboplastina hística
 - Cloruro de calcio (CaCl_2)
- d. Reactivos para TTPa marca Dade Behering.
 - Emulsión de fosfolípidos
 - Calcio
- e. Equipo
 - Tubos de extracción al vacío con citrato
 - Jeringa de 5 cc marca NIPRO
 - Baño maría a 37 °C
 - Coagulómetro
 - Enfriador a 4 °C
 - Centrífuga
 - Hielera
 - Hielo sintético

- Calculadora
- Cronómetro
- Pizeta
- Puntas amarillas descartables
- Puntas azules descartables
- Pipetores automáticos para aspirar volúmenes de 100, 200 y 1000 μ L
- Microtubos con tapón hermético (Eppendorf)
- Material de oficina (hojas, lapiceros, marcadores, etc)
- Encuesta epidemiológica
- Computadora, impresora, disquetes, etc.
- Material de bioseguridad (bata, mascarilla, guantes, etc.)

D. Metodología:

1. Se solicitó firma de consentimiento informado de estudio y se aplicó la ficha epidemiológica (Anexos 6, 7).

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

2. Toma de muestra

- a. Procedimiento (Anexo 8)

- i) La muestra fue obtenida por venopunción utilizando un tubo con citrato como anticoagulante y un tubo sin aditivos para estudio de AAC.

- ii) Se eligió la vena de la cual se extrajo la muestra, la cual pudo ser la vena de la parte interior del codo o la parte posterior de la mano.
- iii) Se limpió el sitio de la punción con etanol como antiséptico.
- iv) Se colocó el torniquete o banda elástica alrededor del antebrazo para aplicar presión y limitar el flujo sanguíneo a través de la vena permitiendo así que las venas debajo del torniquete se dilaten.
- v) Se introdujo la aguja en la vena y se recolectó la sangre en los tubos antes mencionados, en una en proporción de 1:9 volúmenes de anticoagulante-sangre para el tubo con citrato y 5 mL para el tubo sin aditivos.
- vi) Próximo a finalizar el procedimiento, se retiró el torniquete para restablecer la circulación.
- vii) Una vez que se recolectó la sangre, se retiró la aguja y se cubrió el punto de punción para detener cualquier sangrado.

3. Evaluación de muestras

a. TP o Quick

- i) Finalidad
Medir la actividad coagulante del sistema extrínseco, controlar efectos de terapia con cumarina (42).
- ii) Principio de la prueba
Al mezclar calcio y extracto hístico, el factor VII reacciona y se convierte en factor X activado el cual en conjunto con el factor V y el calcio, por medio de la protrombinasa extrínseca hacen

que la protrombina se convierta en trombina, la que a su vez permite que el fibrinógeno se convierta en fibrina (42).

iii) Fundamento

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

iv) Método

- Se preparó plasma pobre en plaquetas, centrifugando la muestra obtenida previamente, por 10 minutos a 3000 rpm.
- Se encendió el coagulómetro y se esperó a que se estabilizara a 37 °C.
- Se colocó una cubeta y el reactivo que contenía tromboplastina hística más calcio y se preincubó por 15 minutos.
- Se colocó dentro de la cubeta precalentada, 100 µL de plasma citratado.
- Se incubó por 60 segundos.
- Se agregó 200 µL del reactivo y se activa el cronómetro al mismo tiempo.
- El aparato midió el tiempo en segundos que tarda en aparecer el coágulo (42).

v) Registro de resultados

El coagulómetro reportó:

- El tiempo obtenido en segundos que tardó en aparecer el coágulo
- El porcentaje de anacronismo calculado por el coagulómetro (Valor de referencia 70-130%), pero que también puede ser obtenido a través de una curva de calibración realizada a

partir de diluciones en tampón citratado de plasma testigo, considerando como 100% el plasma sin diluir (Anexo 9).

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

vi) Interpretación de Resultados

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

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

b. TTPa

i) Finalidad

Determinar anomalías en el sistema intrínseco, puede utilizarse para monitorear terapia con heparina (42).

ii) Principio

Tiempo necesario para la coagulación de un plasma recalcificado en presencia de cefalina, que es un fosfolípido similar al factor III que actúa como sustituto de plaquetas (42).

iii) Método

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

- Dentro de la cubeta precalentada, se colocaron 100 μ L de plasma citratado y 100 μ L de emulsión de fosfolípidos en la cubeta.
- El cronómetro se activó y se incubó por 120 segundos.
- Se agregaron 100 μ L de calcio.
- El aparato midió el tiempo en segundos que tardó en aparecer el coágulo (42).

iv) Interpretación de resultados

Los valores de referencia oscilan entre 26 y 34 segundos. Una prolongación de 8 segundos respecto al testigo expresa una alteración de factores antihemofílicos (VIII y IX de los del sistema de contacto (factor XI y factor XII) o de los factores pertenecientes a la vía común (Anexo 10) (42)

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

i) Finalidad

Detectar inhibidores y distinguirlos de las deficiencias de factores.

ii) Método

- Fue identificada la prolongación *in vitro* del TTPa.
- Se mezcló el PPP del paciente en proporción 1:1 con plasma normal.
- Se realizó el procedimiento de TTPa a la mezcla y se interpretó.
- Se tomó una segunda porción de PPP normal y plasma problema en relación 1:1.
- Se incubó de 1 a 2 horas a 37 °C.
- Se realizó un TTPa nuevamente y se interpretó (Anexo 11).

iii) Interpretación de resultados

Ver anexo 11.

E. Diseño de la investigación:

a. Variables:

i. Variable Independiente

- Pacientes que asistieron a la consulta externa en la clínica de reumatología del Hospital General San Juan de Dios (HGSJD).

ii. Variable Dependiente

- Anticoagulante Lúpico.

F. Diseño de Muestreo:

Este es un estudio descriptivo; Por su naturaleza se aplicó un estudio transversal en el cual la muestra fue por conveniencia (160 muestras) y se determinó la presencia de AL en personas que asistieron a consulta en la clínica de reumatología del HGSJD.

Diseño no probabilístico. Los pacientes debían de poseer LES o algún tipo de enfermedad reumática. El muestreo se inició el 25 de enero 2010 y finalizó al completar cuota el 05 de marzo del mismo año.

G. Análisis de Resultados:

Obtención del porcentaje de positividad de pacientes con anticoagulante Lúpico que asisten a consulta al HGSJD

VII. RESULTADOS

Durante el período del 25 enero al 05 de marzo 2010 (6 semanas) se recolectaron muestras de pacientes que asistieron a la consulta externa de la clínica de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios, obteniendo un total de 160 muestras. La clasificación de los pacientes se puede observar en la Tabla 6.

Posterior a la clasificación de los pacientes se procedió a obtener el consentimiento de estudio, al momento de que el paciente aceptaba participar se aplicaba la ficha epidemiológica; con un total de 20 preguntas que permitió obtener datos generales, clínicos personales y terapéuticos que pudieran estar relacionados con los resultados de la determinación de AL.

Tabla 6 Distribución de pacientes por género y enfermedad reumatológica

Enfermedad	Femenino No. de Casos	%	Masculino No. de casos	%	Total	Total %
LES	58	36.28	12	7.5	70	43.78
AR	50	31.25	5	3.12	55	34.37
SS	5	3.12	1	0.62	6	3.74
ES	3	1.87	0	0	3	1.87
Otros	21	13.12	5	3.12	26	16.24
Total	137	85.64	23	14.36	160	100

LES: Lupus eritematoso sistémico.

SS: Síndrome de sjögren

Fuente: Datos Experimentales
Otros: bursitis, osteoartritis,
espondilitis, tendinitis

AR: Artritis reumatoidea.

ES: Esclerosis sistémica.

Con respecto al tiempo de padecimiento de la enfermedad 27.76% de los participantes en el estudio tenían menos de un año de padecerla, 56.24% estaba en el período de 1 a 5 años y el resto (15%) más de 5 años de haber sido diagnosticado. La relación hombre mujer de estos datos se puede observar en la Tabla 7.

Tabla 7 Relación por genero según el tiempo de padecer la enfermedad

Edad	Femenino Frecuencia de Casos	%	Masculino Frecuencia de casos	%	Total	Total %
Menos de 5 años	39	24.38	7	4.38	46	28.75
1 a 5 años	77	48.13	13	8.13	90	56.25
Más de 5 años	21	13.13	3	1.88	24	15
Total	137	85.63	23	14.38	160	100

Fuente Datos Experimentales

De las 137 mujeres que participaron 92 % manifestó haber estado previamente embarazada y de ellas 13% padeció 1-2 abortos espontáneos. Cabe mencionar que al momento del estudio ninguna de las participantes estaba en período gestacional.

Tabla 8 Historia gestacional de pacientes mujeres

Embarazos Previos	Frecuencia	%
Sí	126	91.97
No	11	8.03
Total	137	100.00

Fuente Datos Experimentales

Tabla 9 Historia de Abortos

No. de Abortos	Frecuencia	%
Ninguno	107	84.92
1 - 2	19	15.08
≥ 3	0	0.00
Total	126	100.00

Fuente: Datos Experimentales

Cuarenta por ciento de los pacientes manifestó que padece o padeció algún problema de presión arterial, de estos 59 % con hipertensión, 11% presión baja y el resto no sabe cuál es el padecimiento que tiene.

Tabla 10 Síntesis de datos clínicos de pacientes que participaron en el estudio

característica	Frecuencia (f)	Porcentaje (%)
Problemas de presión arterial (f=160)		
Si	64	40
No	96	60
Tipo de problema con la presión (f=64)		
Presión alta	38	59
Presion baja	7	11
No sabe	19	30
Pruebas de coagulación previas (f=160)		
Si	90	56
No	70	44
Prueba de coagulación practicada(f=90)	12	13
Recuento de plaquetas	59	65
Tiempo de coagulación	6	7
Tiempo de sangría	9	10
Otros	4	5
No recuerda		
Asociación a patología cardiaca		
Si	45	28
No	115	72
Asociación a patología reumática		
Si	59	37
No	101	63
Asociación a patología sanguínea		
Si	19	12
No	141	88
Asociación a enfermedades infecciosas		
Si	18	11
No	142	89

Fuente: Datos Experimentales

Cabe mencionar que al momento de hacer la encuesta epidemiológica y toma de muestra de cada uno de los pacientes a ninguno se le midió la presión arterial, esto hubiera sido importante para agrupar a los pacientes según su presión actual.

En la Tabla 10 se agruparon los datos clínicos que los pacientes proporcionaron en la ficha epidemiológica. Las patologías evaluadas incluyeron presencia o ausencia de síntomas para enfermedad cardíaca, reumática, sanguínea y enfermedades de tipo infeccioso.

Destaca el alto consumo de medicamentos de los pacientes que fueron evaluados, 93% dicen consumir medicamento, siendo los más frecuentes analgésicos, antibióticos, hipotensores, inhibidores de bomba de protones. Ningún paciente refirió consumo de procainamina, hidralacina, clorpromacina, quinidina, isoniacina y metildopa.

Tabla 11 Datos terapéuticos de los pacientes

Característica	Frecuencia (f)	Porcentaje (%)
Consumo reciente de medicamentos		
Si	149	93
No	11	7
Tipo de medicamento consumido (f=149)		
Analgésicos	90	60
Antibióticos	40	27
Hipotensores	45	30
Inhibidores de bomba	34	23
No recuerda	57	38

Fuente: Datos Experimentales

En el caso de TP y su porcentaje de actividad la mayoría de resultados se agruparon en los intervalos de 12.0 a 12.9 segundos (70%) y de 86 a 95 en su

porcentaje de actividad (70%). Únicamente se obtuvieron 5 (3.12%) resultados patológicos teniendo prolongación en la aparición del coagulo y ninguno mayor o igual a 100% que fueron los puntos de corte utilizados para el TP y Porcentaje de actividad de TP respectivamente.

Tabla 12 Resultados obtenidos de la evaluación de TP

Intervalo	Frecuencia (f)	Porcentaje (%)
TP		
< 10 seg	0	0
10.1 – 10.9	0	0
11.0 – 11.9	37	23
12.0 – 12.9	112	70
13.0 – 13.9	6	4
> 14	5	3
Porcentaje de actividad		
< 80	0	0
81-85	40	25
86-90	56	35
91-95	56	35
96-99	8	5
>100	0	0

Fuente: Datos Experimentales

Los resultados de mayor importancia para este estudio (TTPa), también mostraron tendencia a la normalidad presentando una frecuencia en el intervalo de 26 a 30 seg (67%) mientras que los resultados prolongados solo fueron observados en 3 muestras (1.87%) del total de la muestra de estudio. La prueba de normalización con la adición de plasma normal fue positiva, por lo que fue descartada la presencia de AL.

Tabla 13 resultados obtenidos de la evaluación de TTPa

Intervalo	Frecuencia (f)	Porcentaje (%)
TTPa		
< 25	0	0
26 – 30	107	67
31 – 35	39	24
36 – 39	11	7
>40	3	2
Corrección con PN (n=3)		
Si	3	100
No	0	0
Resultados para AL (n=160)		
Positivo	0	0
Negativo	160	100

Fuente: Datos Experimentales

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los pacientes que fueron tomados en el estudio fueron pacientes que asistieron a su consulta programada en las Clínicas de Reumatología del HGSJD y accedieron a participar siempre y cuando llenaran los criterios de inclusión con enfermedades reumáticas tales como LES, AR, SS, ES y otras como osteoartritis, espondilitis, osteomielitis estas últimas por ser un número bajo de casos se agrupó en la columna de otros.

De las 160 personas que participaron en el estudio 137 (85%) fueron mujeres y 23 hombres (15%). La forma de muestreo fue por referencia de los médicos reumatólogos después de que cada paciente pasaba a consulta.

No fue posible hacer una relación de los datos clínicos y la frecuencia de AL debido a la inexistencia de resultados positivos para AL. Del mismo modo no se pudo hacer una relación entre 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.

En el año 2007 Raxcacó realizó la prueba de AAC en pacientes con los mismos criterios de inclusión que este estudio, obteniendo una frecuencia de 32.7% de AAC IgG y 24.9 de AAC IgM, esto pudo ser por la sensibilidad de la prueba la cual puede ser positiva en una cantidad importante de entidades diferentes (sífilis, enfermedades virales, parasitarias, AR y otras autoinmunes). De aquí la importancia de hacer un estudio complementario de AL ya que este es más específico, Esto según la literatura, incluso dando positivo entre un 10 y 15% de pacientes con SAAF y AAC negativo (40).

También se ha señalado, en la literatura, que el AL puede presentarse de forma transitoria en un grupo de pacientes y no está asociada con mayor riesgo de trombosis. En este estudio se midió el AL en una ocasión y no durante la evolución de la enfermedad (3).

De los 160 pacientes que se incluyeron en el estudio sólo tres presentaron los tiempos de coagulación prolongados, pero se corrigieron al hacer una mezcla del plasma del paciente con plasma normal, por lo que esta prolongación pudo deberse a la deficiencia de algún factor del sistema intrínseco de la coagulación y no a la actividad de anticoagulante lúpico, la sensibilidad de este ensayo es 74%. 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 obtuvieron índices menor del punto de corte, por lo que se descarta la actividad de anticoagulante lúpico.

Por otra parte, los resultados obtenidos en este estudio no pueden generalizarse a toda la población guatemalteca, debido al número reducido de pacientes incluidos 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 qué tipo de población tiene mayor predisposición para presentar actividad de AL y desarrollar SAF.

IX. CONCLUSIONES

1. En el presente estudio no hubo casos de AL.
2. No es necesaria la implementación de AL en protocolos rutinarios de exámenes a realizarse a pacientes que padecen enfermedades reumatoides, LES, AR, SS, ES y otras ya que la frecuencia de dicho anticuerpo no lo justifica.
3. La alteración de la coagulación de tres pacientes que participaron en el estudio no está asociada con actividad de anticoagulante lúpico, sino a la deficiencia de algún factor del sistema intrínseco de la coagulación.
4. La detección de AL y posiblemente los AAC tipo IgG en título alto, ayuden a identificar pacientes con riesgo de trombosis.

X. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios posteriores aplicando pruebas más específicas.
2. Se recomienda utilizar paralelamente al equipo de medición del tiempo de tromboplastina parcial, la prueba del tiempo del veneno de víbora de Russell diluido 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. Para una mejor aproximación diagnóstica de SAF es recomendable el uso de pruebas de AAC y AL de manera simultánea, ya que la primera es más sensible y el AL es más específico.

XI. REFERENCIAS

1. Izquierdo, M; Avellaneda, A. Antifosfolípido, Síndrome. Centro de investigación sobre el síndrome del aceite tóxico y Enfermedades raras. Instituto de salud Carlos III, Madrid España May. 2004; 1:1-6.
2. González H. Diagnóstico por laboratorio del Síndrome de Anticuerpos antifosfolípidos. Rev. Reumatol. U. Valle, Cali Colombia Jun. 2008; 11:1-4.
3. Guzman M., Anticoagulante lúpico y Ac anticardiolipina en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, Unidad de reumatología, Rev. Reumatol. U. Valle Cali Colombia. Jun. 2009; 16:1-3.
4. Garzón, J. *et al.* Búsqueda de nuevos Criterios para el Diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido. Rev. Soc Med. Int Buenos Aires. Ene. 2008; 14:636-46.
5. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. Thrombosis research 2003; 108:263-271
6. McIntyre JA, *et al.* Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease. Rev. Prog. Lipid. Res., May. 2003; 42:176-237.
7. Rose N, *et al.* Manual of clinical immunology 6 ed. USA asmpress 2005; 1322 p.
8. Guzmán, R. Síndrome Antifosfolípido (Síndrome de Hughes). Rev. Reumatol. Cali Colombia Jun. 2001 8:147-64
9. Tan E, *et al.* The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus Arthritis Rheum Sept. 1997; 40:1725.
10. Provost T, *et al.* Antiphospholipid syndrome. En: Stein JH. Internal Medicine. 4. ed. St. Louis: Mosby 1994; 2522 p.
11. Molina JF. Anticuerpos antifosfolípidos y embarazo. Rev. Reumatol. U. Pontifica Boliviana. Bolivia Ene. 2008; 1:39.
12. Conley CL, Hartman RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. Rev. Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1967; 24:22-26.
13. Villeneuve MG. The antiphospholipid syndrome. A review SOGC 1991; 11-16

14. Triplett DA, Protean clinical presentation of antiphospholipid-protein antibodies. *Rev. Throm Haemost* 1995; 329-37.
15. Orizondo Ansola R. Las pérdidas fetales en el síndrome antifosfolípido: nuevos mecanismos patogénicos y opciones terapéuticas. *Rev Cubana obstet. Ginecol.* 1999; 25:146-152.
16. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb.* 1972; 75-95.
17. Triplett DA, Brandt JP. Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon. *Rev. Hematol. Pathol.* 1983; 121-43.
18. Canciani MT, *et al.* Clinical and laboratory observations in eight patients with lupus-like circulating anticoagulant. *American JH* 1985; 19:265-75.
19. Galarza, C; *et. al.* Síndrome Antifosfolipídico. *Rev. Med. Reumatol. Ecuador* Jun. 2008 3:38.
20. Cotran RS. Kumar V. Collins T. *Patología estructural y funcional.* 6. ed. México: Editorial McGraw-Hill interamericana, 2001; 1475 p.
21. Harris EN, *et al.* Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with trombosis in systemic lupus erythematosus. *Rev. Lancet* 1983; 2:1211-14.
22. Rivas, C. Frecuencia de Anticoagulante Lúpico en mujeres embarazadas que asisten al Instituto de Seguridad Social (IGSS). Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2006.
23. Loizou S, *et al.* Measurement of cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay: standarization and quantitation of results. *Rev. Clin. Exp. Immunol.* 1985; 62:739-44.
24. Massado L, Síndrome de antifosfolípidos *Rev. Med. Chile* May. 2008; 16:37-49.
25. Hughes GRV, *et al.* The anticardiolipin syndrome. *J Rheum* 1986; 13:486-89.
26. Harris N. Antiphospholipid syndrome: Klippel JH, Dieppe PA eds. *Rheumatology.* Mosby Year Book Europe Limited 1994; 6.32.1-6.32.6.

27. Alarcon Segovia D, Cabral A: Antiphospholipid Antibodies. Where do They come from? Where do They Go?. J Rheum 1994; 21:982-89.
28. Bick, R. y Barcker W. Síndrome antifosfolípido en pacientes críticos clasificación del síndrome antifosfolípido asociado a trombosis. Rev. Cardiol. Soc. Cient. Argentina Jun 1999; 25:333-50
29. Aguilar JA, Summerson C. Intracardiac thrombs in antiphospholipid antibody syndrome. JAM Soc Echocardiolog 2000; 13:873-75.
30. Granel B, *et al.* Asymptomatic intracardiac thromb and primary antiphospholipid syndrome. Rev. Cardiol. 1999; 92:65-67.
31. Boklage CE. Survival probability of human conceptions from fertilization to term. Int J Fertil. 1990; 35:189-94.
32. Taracena E. Diagnóstico de aborto por Citología; Diferenciación entra aborto espontáneo e inducido. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1984.
33. Galich L. El problema del Aborto Hospitalario en Guatemala. Reporte nacional de Ginecobstetricia. Guatemala. 1981.
34. Branch E, *et al.* Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls and atiphospholipid syndrome. Rev. Obstet. Ginecol. 1997; 89:549-55.
35. Stites DP, *et a.* Inmunología básica y clínica. 9ª ed. México, DF: Editorial EL Manual Moderno, 1998. 613-14.
36. Bowie EJW, *et al.* Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. J Clin Invest 1963; 62:416-30.
37. Klippel J. Principios de las enfermedades reumáticas. 11. ed. Atlanta, Estados Unidos: Arthritis Foundation, 1997; 1-5, 179-80, 283, 323-24, 301-03, 356.
38. William K. Textbool of rheumatology. 4. ed. Estados Unidos: Editorial Saunder, 1993; 1942 p.
39. Inserto SIGMA DIAGNOSTICS ®, Determinación de Anticuerpos Anticardiolipina por ELISA. 2004.

40. Raxcacó, G. Frecuencia de Anticuerpos Anticardiolipina en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Enfermedades Asociadas. Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. 2007.
41. Oliva, G. Presencia de Anticoagulante Lúpico en pacientes que asisten a la Liga del Corazón. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2006.
42. Inseto DADE BEHRING, Dade® Actin® FSL Activated PTT Reagent Junio 2006

XII. ANEXOS

Anexo 1

Criterios para diagnóstico del síndrome antifosfolipídico

A. CRITERIOS CLÍNICOS

1. Trombosis vascular (arterial, venosa o de pequeños vasos)
2. Morbilidad obstétrica

B. CRITERIOS SEROLÓGICOS

1. AAC IgG o IgM en títulos moderados o altos
2. Anticoagulante lúpico (+), en 2 o más ocasiones; intervalo > 6 semanas

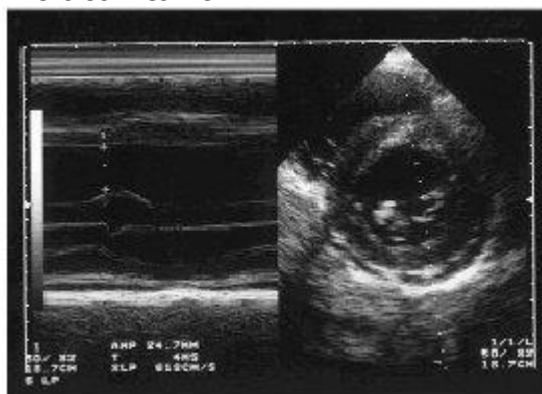
Se establece el diagnóstico en presencia de al menos un criterio clínico y uno serológico.

Extraído de: Molina JF. *Anticuerpos antifosfolípidos y embarazo*. Universidad pontificia boliviana-UPB, Disponible en: http://www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma830_1anticuerpos2.htm. Enero 2008.

Anexo 2

Ecocardiograma

a. Ecocardiograma Trombo Intracavitario.



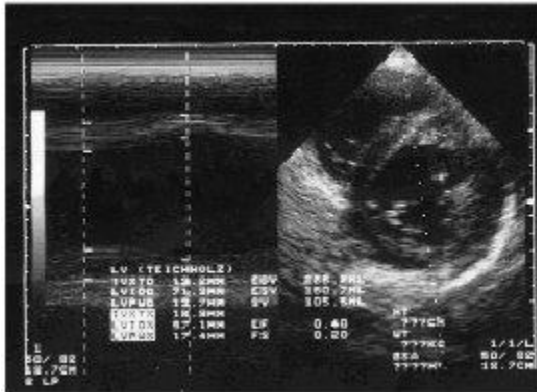
Extraído de: El embarazo de alto riesgo

b. Ecocardiograma Trombo en V.I.



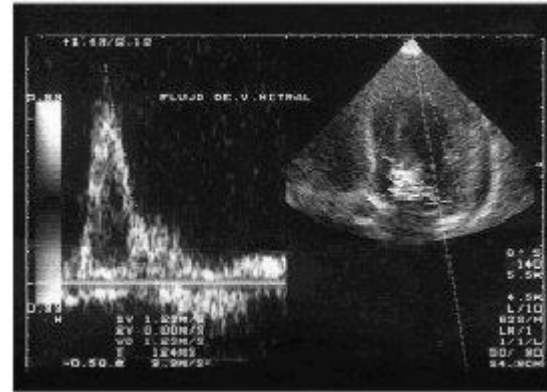
Extraído de: El embarazo de alto riesgo

c. Ecocardiograma Trombo en V.I.



Extraído de: El embarazo de alto riesgo

d. Ecocardiograma. Insuficiencia válvula mitral.



Extraído de: El embarazo de alto riesgo

Extraído de: El Embarazo de Alto Riesgo Disponible en: <http://www.mmhs.com/clinical/peds/spanish/hrprenant/online.htm>. Junio de 2008.

Anexo No. 3

Manifestaciones Cutáneas en el SAF.



Anexo No. 4

Paciente de 53 años con síndrome antifosfolípídico con úlceras en ambos pies desde los doce años de edad. Obsérvese las úlceras recientes y más antiguas, las cicatrices blancas y el Livedo Reticularis características del síndrome 15.



Anexo No. 5

Regímenes de tratamiento recomendada para la trombosis asociada a síndrome Antifosfolípido.

Régimen de Anticoagulación Recomendada para Trombosis Asociada a Síndrome Antifosfolípido	
Tipo I	Heparina intravenosa o subcutánea, seguido de anticoagulación a largo plazo.
Tipo II	Heparina intravenosa o subcutánea, seguido de anticoagulación a largo plazo.
Tipo III	Cerebrovascular: anticoagulación con warfarina más bajas dosis de aspirina 2 veces por día (a largo plazo). Retiniana: anticoagulación con warfarina idem anterior más pentoxifilina 400 mgs. 4 veces por día.
Tipo IV	Depende de las manifestaciones trombóticas.

Consentimiento Informado.

Frecuencia de Anticoagulante Lúpico en pacientes que asisten al Hospital General San Juan de Dios con lupus eritematoso y/o enfermedades asociadas

Hospital de General San Juan de Dios (HGSJDD), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia,
Universidad de San Carlos de Guatemala

Identificación: Este estudio está siendo conducido por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y el Hospital de General San Juan de Dios (HGSJDD). Usted está invitado (a) a participar como voluntario (a) dentro de un estudio que trata sobre pruebas de sangre para determinar la frecuencia de anticoagulante lúpico, ya que interviene en un síndrome denominado SAF.

Procedimientos: Durante el estudio será entrevistada acerca de su persona, su familia, enfermedad y farmacoterapia. Además se le solicitará consentimiento para revisar su historial médico. La información recolectada será parte de su historia clínica y será confidencial. Su participación en este estudio será completamente voluntaria y confidencial. Se le extraerán 5 mL de sangre que equivalen a 2 cucharaditas y se le pedirá asistir a una plática de información.

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

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

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

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

Preguntas: Si usted tiene alguna pregunta o problema relacionado con el estudio, por favor no dude en contactar a Alvaro Patzán al teléfono: 50548449

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

Consentimiento:

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

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

Código

Frecuencia de Anticoagulante Lúpico en pacientes que asisten al Hospital General San Juan de Dios con lupus eritematoso y/o enfermedades asociadas

Marcar con una "X" el cuadro de la opción que considere se adapte a su situación.

1. ¿Qué enfermedad reumática padece?

Lupus Eritematoso Sistémico	<input type="checkbox"/>	Artritis Reumatoidea	<input type="checkbox"/>	Síndrome de Sjörgen	<input type="checkbox"/>
Esclerosis Sistémica	<input type="checkbox"/>	Otros	<input type="checkbox"/>		
3. ¿Hace cuanto tiempo padece la enfermedad reumática?

Menos de un año	<input type="checkbox"/>	1-5 años	<input type="checkbox"/>	Más de 5 años	<input type="checkbox"/>
-----------------	--------------------------	----------	--------------------------	---------------	--------------------------
4. Género

Femenino	<input type="checkbox"/>	Masculino	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	-----------	--------------------------
5. ¿Número de hijos muertos a consecuencia de aborto?

Ninguno	<input type="checkbox"/>	1 a 2	<input type="checkbox"/>	3 ó más	<input type="checkbox"/>
---------	--------------------------	-------	--------------------------	---------	--------------------------
6. ¿Padece de alguna enfermedad cardíaca?

Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	Especifique	
----	--------------------------	----	--------------------------	-------------	--
7. ¿Ha tenido problemas de presión arterial?

Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
----	--------------------------	----	--------------------------
8. Si su respuesta anterior fue sí, ¿Qué tipo?

Presión alta	<input type="checkbox"/>	Presión baja	<input type="checkbox"/>	No sabe	<input type="checkbox"/>
--------------	--------------------------	--------------	--------------------------	---------	--------------------------
9. ¿Sabe usted si le han realizado pruebas de coagulación sanguínea?

Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
----	--------------------------	----	--------------------------
10. Si respuesta anterior fue sí, marque las pruebas que cree le han sido realizadas

Recuento plaquetas	<input type="checkbox"/>	Tiempo coagulación	<input type="checkbox"/>	Tiempo de sangría	<input type="checkbox"/>
TP	<input type="checkbox"/>	TTP	<input type="checkbox"/>	TVVRd	<input type="checkbox"/>
Otras	<input type="checkbox"/>				
11. ¿Utiliza o ha utilizado drogas por vía intravenosa?

Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
----	--------------------------	----	--------------------------
12. ¿Alguna vez ha tenido dolor de pecho, dificultad para respirar, infarto o alguna enfermedad cardíaca?

Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
----	--------------------------	----	--------------------------
13. ¿Padece usted de dolores de cabeza fuertes, pérdida de conocimiento, migraña o dolor de articulaciones?

Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
----	--------------------------	----	--------------------------
14. ¿Ha tenido enfermedades de la sangre, hemofilia o hemorragias?

Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
----	--------------------------	----	--------------------------
15. ¿Ha tomado algún medicamento en el último mes?

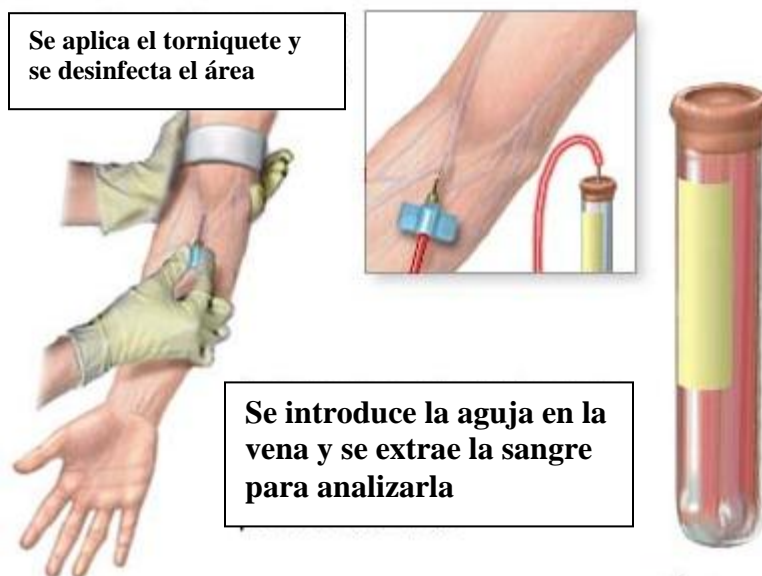
Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
----	--------------------------	----	--------------------------
16. Si su respuesta anterior fue sí, marque si toma alguno de los siguientes medicamentos

Procainamida	<input type="checkbox"/>	Hidralacina	<input type="checkbox"/>	Clorpromacina	<input type="checkbox"/>
Quinidina	<input type="checkbox"/>	Isoniacida	<input type="checkbox"/>	Metildopa	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>				
¿Cuáles?					
17. ¿Tuvo o fue tratada por enfermedades infecciosas como sífilis, rubéola o varicela?

Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
----	--------------------------	----	--------------------------
18. ¿Ha tenido pérdida de peso inexplicable, manchas rosadas en la piel, fiebre por más de 10 días, sudores nocturnos, diarreas o manchas blancas en la boca?

Anexo 8

Esquema para la realización de una venopunción



Extraído de: <http://www.Adam.com>

Anexo 9

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



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

Anexo 10

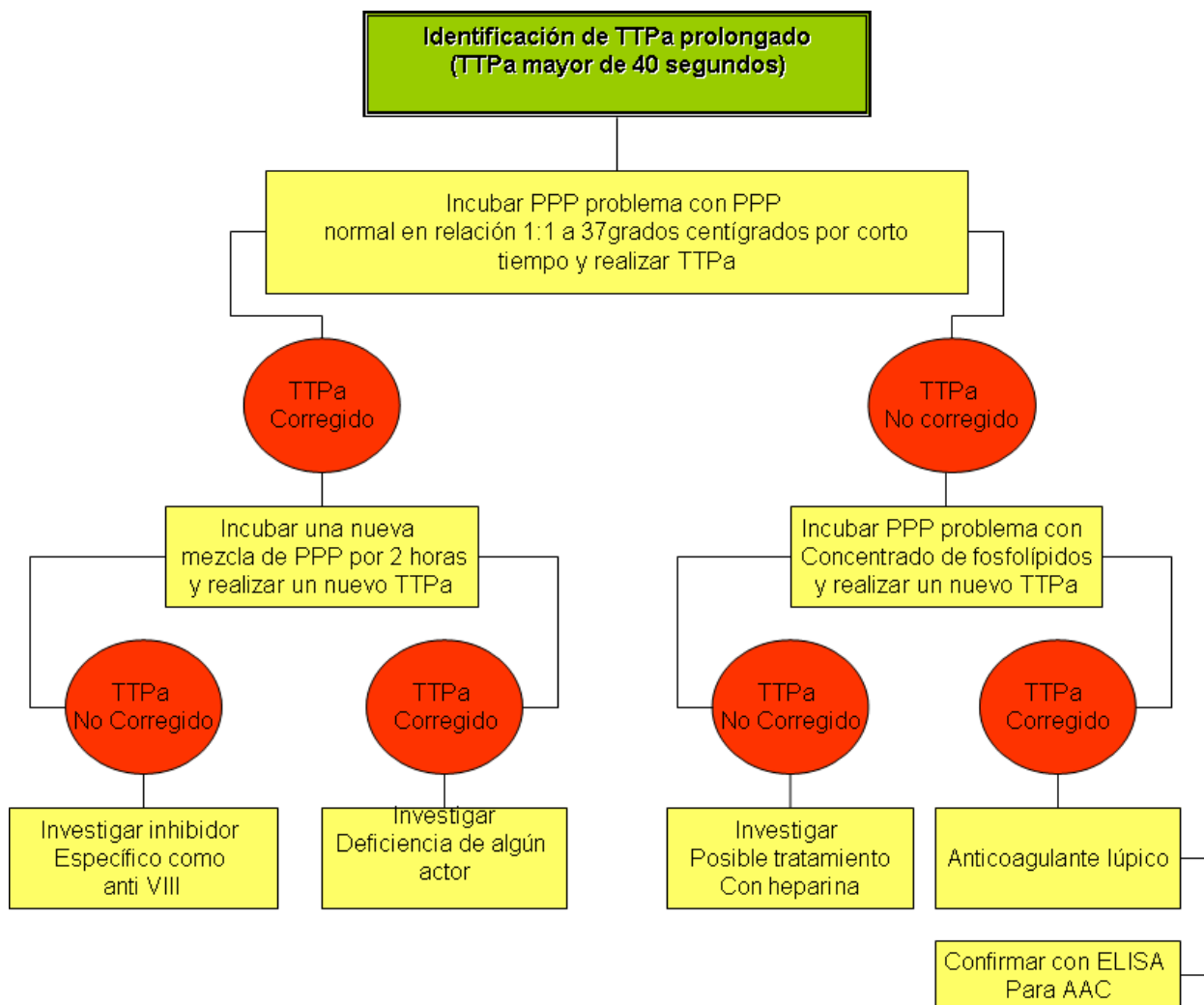
Clasificación de los factores que intervienen en la coagulación.

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

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

Anexo 11

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



*Según la *Internacional Society for thrombosis and Haemostasis*

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