



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LA SALUD LUIS FELIPE MONCADA

DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO

CARRERA BIOANÁLISIS CLINICO

SEMINARIO DE GRADUCION PARA OPTAR A LICENCIATURA EN BIOANÁLISIS CLINICO

TEMA:

PRUEBAS DIAGNOSTICAS

SUBTEMA:

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS EN MUJERES EMBARAZADAS.

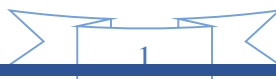
INTEGRANTES:

- **BRA. CINDY SAMANTHA JARQUIN RUIZ**
- **BRA. ELDA EUNICES ALEMAN GUTIERREZ**
- **BR. GERSON JAFET ARAUZ AGUIRRE**

TUTORA:

- **LIC. MILENA PAOLA VARGAS.**
Bioanalista Clínico/ Química Farmacéutica.

MARZO, 2019





UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LA SALUD LUIS FELIPE MONCADA

DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO

CARRERA BIOANÁLISIS CLINICO

SEMINARIO DE GRADUCION PARA OPTAR A LICENCIATURA EN BIOANÁLISIS CLINICO

TEMA:

PRUEBAS DIAGNOSTICAS

SUBTEMA:

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS EN MUJERES EMBARAZADAS.

INTEGRANTES:

- **BRA. CINDY SAMANTHA JARQUIN RUIZ**
- **BRA. ELDA EUNICES ALEMAN GUTIERREZ**
- **BR. GERSON JAFET ARAUZ AGUIRRE**

TUTORA:

- **LIC. MILENA PAOLA VARGAS.**
Bioanalista Clínico/ Química Farmacéutica.

MARZO, 2019

i. AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme las fuerzas, sabiduría y gracia.

*A mis padres **Santiago Alemán y Elda Gutiérrez** por haberme brindado todo su amor y apoyo económico, no solo en los cinco años de la carrera, sino también en la formación académica desde mi infancia.*

*A mi hermano **Samuel Alemán** (q.e.p.d) por dejarme su mejor ejemplo de trabajo y esfuerzo, impulsándome con amor a lograr mis sueños.*

*A mis hermanos: **Ángela, Joel, William**, por su cariño y apoyo en los momentos que requerí de ellos e impulsarme a lograr mis metas.*

*A mis sobrinos: **Esther y Abdías** que son parte importante en mi vida.*

*A mi novio **Yasser López**, por su paciencia, dedicación y amor en todos estos años.*

*A mis **maestros**, por transmitirme sus conocimientos en el transcurso de los 5 años de la carrera.*

*A mi tutora, **Lic. Milena Paola Vargas** por el tiempo y esmero para culminar el trabajo con éxitos.*

*A mis compañeros de Seminario: **Samantha Jarquín y Gerson Arauz** por su amistad, unidad y motivación del uno con el otro para lograr lo que nos hemos propuesto como grupo.*

¡A todos ellos, muchas gracias!

Elda Eunices Alemán Gutiérrez

*A mi madre **Yessenia Ruiz**, por apoyarme a lograr este proyecto. Todo es gracias a ella. A pesar de las dificultades que se han presentado en el camino ha sabido salir adelante.*

***Mama coco**, gracias por criarme y enseñarme los valores que hoy en día ha sido útiles en mi vida. A mi tía **Daniela**, por inculcarme el trabajo y dame la oportunidad de alojarme en tu casa durante todo este tiempo.*

*A mi padre **Abdel Jarquín**, aunque se presentó al final de este proyecto muchas gracias por sus consejos, los recibí en el momento indicado.*

***Alejandro y Abel**, por ser las únicas personas que creyeron en mí desde el primer día que les conté mis sueños, nunca dudaron que lo lograría y siempre estuvieron conmigo en las buenas y las malas.*

Sin mas que referirme, Cindy Samantha Jarquín Ruiz

*En primer lugar, gracias a **Dios** porque gracias a él ha sido posible el poder realizar cada una de las metas propuestas además de que sin el nada es posible.*

*En segundo lugar, gracias a mis padres **Karla Vanessa Arauz Aguirre** y **Francisco amadeo López Alemán** por su apoyo incondicional durante toda la trayectoria de la carrera, por sus consejos y motivación a seguir adelante y también a mi tía **Paz López Alemán** por apoyarme dando posada en su casa durante cursaba la carrera.*

En tercer lugar, gracias a las personas que colaboraron con la realización de este documento las cuales incondicionalmente brindaron su apoyo y aporte para la elaboración de este documento.

En cuarto lugar, gracias a las personas que alguna u otra manera me apoyaron durante la trayectoria de la carrera

Con profunda sinceridad Br. Gerson Jafet Arauz Aguirre

ABREVIATURAS

Ags: antígenos

Acs: anticuerpos

AcL: anti cardiolipinas

Acv: accidentes cerebros vasculares.

aB2GP1: anti beta2 glicoproteína 1.

APL: anticuerpos antifosfolípidos.

AL: anticoagulante lupico.

dRVVT: tiempo de veneno víbora de Russell diluido.

ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas.

IgA: inmunoglobulina A.

IgG: inmunoglobulina G.

IgM: inmunoglobulina M.

KCT: tiempo de coagulación con kaolin

LES: lupus eritematoso sistémico.

P38: proteinkinasa mitogen-activada.

PBS: buffer de fosfato salina.

QL: quimioluminiscencia.

SAF: síndrome antifosfolípidos

TCA: tiempo de cefalinas activadas.

TTI: test de inhibición de tromboplastina diluida.

VDRL: prueba serológicas para Sifilis.

ii. RESUMEN

El síndrome antifosfolípidos (SAF) o también conocida como síndrome de Hughes fue descrito por primera vez como síndrome antifosfolípidos en el año 1983, es una enfermedad autoinmune la cual provoca en las pacientes trombosis ya sea venosa o arterial, además de causar muertes fetales en mujeres embarazadas. Si bien no es una enfermedad bien conocida tiene estrecha relación con pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes. Por lo cual si el SAF es diagnosticado en pacientes con lupus estamos hablando de SAF secundario y si es diagnosticado en pacientes no relacionados con otra patología autoinmune estamos hablando de SAF primario. Desde que el SAF fue descrito por primera se han diseñado pruebas para facilitar su diagnóstico, las cuales han venido revolucionando y brindando a los médicos una herramienta para diagnosticar el SAF. Las pruebas desarrolladas y usadas para el diagnóstico del SAF son la prueba de anti beta 2 glicoproteína 1, anticuerpos anti cardiolipina y anticoagulante lupico.

No obstante, no solo las pruebas de laboratorio han venido cambiando desde que se empezó a estudiar el SAF, sino que también la clínica de esta patología se ha descrito más detalladamente, de la cual la trombosis venosa o arterial y los abortos idiopáticos recurrentes han sido las manifestaciones clínicas más relevantes relacionadas con el SAF. También hay otras pruebas de laboratorio que pueden servir como complemento para el diagnóstico del SAF, los tiempos de coagulación si están prolongados pueden ser un indicio de un posible caso de SAF, aunque es necesario descartar otras posibles patologías que también pueden prolongar los tiempos de coagulación tanto como tener en cuenta las manifestaciones clínicas de los pacientes. Otro resultado de laboratorio que puede complementar el diagnóstico del SAF es un VDRL positivo, pero de igual manera deben ser tomados en cuenta los criterios clínicos y diagnósticos para SAF.

iii. OPINIÓN DEL TUTOR

El presente estudio, titulado: “Síndromes Antifosfolípidos en mujeres embarazadas”, elaborado por los bachilleres: Cindy Samantha Jarquín, Elda Eunices Alemán y Gerson Jafet Araúz, considero de importancia epidemiológica y clínica, tanto para los hospitales, y cómo el país, ya que es de bastante conocimiento, que las mujeres embarazadas en su mayoría con el síndrome antifosfolípido conlleva serias complicaciones obstétricas, siendo ésta una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por la aparición de trombosis y abortos.

La incidencia de la enfermedad es mayor en mujeres que en varones (5/2). La prevalencia de la enfermedad depende de la población de estudio: de 2 a 12% en la población en general, 40 a 50% en pacientes con Lupus, 10 a 20% en pacientes con antecedentes de trombosis, 10 a 40% en mujeres con pérdidas gestacional recurrente (PGR), 25% en mujeres con preeclampsia y se considera que el 2% de la población obstétrica tiene SAF cómo un estudio global.

Con la presente investigación se pretende describir el comportamiento Clínico-epidemiológico del Síndrome Antifosfolípido en mujeres embarazadas, para así obtener datos de casos relevantes a nivel Latinoamericano, y a su vez presentar brevemente el manejo de ésta enfermedad a nivel nacional, logrando así, proponer e incentivar la realización de investigaciones específicas para el manejo y control de ésta enfermedad en esta población de riesgo.

Felicito a la vez, a los bachilleres por lograr superar todas las adversidades durante su proceso de formación, como para la entrega y dedicación al presente estudio, que recopila información importante para el país, un trabajo lleno de empeño y esfuerzo, que a mí criterio, reúne los lineamientos básicos de un trabajo de investigación documental.



Lic. Milena Paola Vargas Cruz.

Bioanalista Clínico – Químico Farmacéutica

Contenido

1. Introducción	1
2. Justificación	3
3. Objetivos	4
3.1. Objetivo General	4
3.2. Objetivos específicos	4
4. Desarrollo del Tema	5
4.1. Síndrome Antifosfolípido	5
4.2. Clasificación SAF	6
4.3. Patogenia	6
4.4. Fisiopatología	8
4.5. Manifestaciones clínicas	9
4.6. Criterios de diagnostico	10
4.7. Diagnostico	11
4.7.1. Anticuerpos antifosfolípidos	11
4.7.2. Anticuerpos anticardiolipina	12
4.7.3. Anticoagulante lúpico	12
4.8. Métodos de diagnostico	12
4.8.1. ELISA	12
4.8.2. Clasificación de los ELISAs	13
4.9. Pruebas diagnosticas para el síndrome antifosfolípidos	14
4.9.1. Prueba de ELISA Anticardiolipina (Acl)	14
4.9.2. Anticoagulante lúpico(AL)	15
Pruebas coagulométricas.	16
4.10. Anti-β 2 glicoproteína I	18
4.11. Epidemiología	18
5. Diseño metodologico	21
5.1. Tipo de investigación	21
5.2. Técnicas e instrumentos de recolección de información	21
5.3. Procesamiento de la información y análisis	21
5.4. Consideraciones éticas	21
6.Conclusion	22

7. Bibliografía.....	24
8. Anexos.....	26

1. INTRODUCCIÓN

En 1906 Wasserman describió el primer método de detección de sífilis usando como antígeno a la reagina, un extracto de corazón bovino con alta concentración de fosfolípidos. De ahí en más se suceden distintos eventos que relacionan la positividad de esta reacción con ausencia de sífilis y fenómenos trombóticos. En 1952, Moore describe una serie de pacientes que sufrían de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y que presentaban una prueba de VDRL positiva, test que utiliza un fosfolípido aniónico, la cardiolipina, como antígeno. En ese mismo año, Conley y Hartmann hablan de dos pacientes con LES que presentaban un inhibidor de la coagulación en circulación. Este anticuerpo podía inhibir los ensayos de coagulación *in vitro*, pero esto no estaba asociado a diátesis hemorrágica. En 1972, Feinstein y Rapaport nombran a este fenómeno anticoagulante lúpico (AL). En 1983 fue descrito por primera vez como síndrome de anticuerpos anticardiolipina y durante este mismo año se introdujo un radioinmunoensayo de fase sólida.

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es un estado protrombótico, además, de ser considerado una enfermedad autoinmune que conduce a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas que unen fosfolípidos. Entre estos anticuerpos se encuentran las anticardiolipinas (ACL), que van dirigidas contra un componente de las membranas de la mitocondrias; el anticoagulante lúpico (AL), que provoca prolongación en las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos y los anti-beta2 glicoproteína I (anti- β 2-GPI), que son inmunoglobulinas que reconocen a esta proteína en presencia de fosfolípidos aniónicos. (Loreta Rodríguez Pérez, 2015)

Este síndrome se caracteriza por episodios trombosis venosa o arterial, abortos espontáneos y niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos. Cuando esta entidad aparece de forma aislada, se denomina SAF primario; y cuando está asociada a otra enfermedad, como el lupus eritematoso sistémico (LES), entre otras, se denomina SAF secundario. Una de las principales problemáticas para el diagnóstico del SAF es el no saber la causa de los episodios trombóticos que por lo general pueden deberse a otro tipo de patología y no precisamente pueda ser debido al SAF. Se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de

eventos trombóticos en estos pacientes: la presencia de anticoagulante lúpico (LA), los títulos altos de anticuerpos anticardiolipina IgG (aCL IgG), la persistencia de AAF en el tiempo, la hipertensión arterial y la hipertrigliceridemia, entre otro.

El vínculo entre los anticuerpos antifosfolípidos y la trombosis venosa o arterial recurrentes se ha analizado en números estudios retrospectivos y al parecer estos tienen una función importante y directa en la patogénesis del estado trombofilico del SAF. En el laboratorio para el diagnóstico del SAF se realiza la cuantificación de los títulos de anticuerpos anticardiolipina, también se realiza la prueba de anticoagulante lúpico y la medición de la anti beta 2 glicoproteína I, todas estas pruebas junto con el historial clínico del paciente le facilitan un posible diagnóstico al médico.

2. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades autoinmunes son patologías muy complejas en el área clínica, difícil de diagnosticar y tratamiento complicado, de tal forma que participan factores tales como ambientales e inmunológicos que influyen para dar origen a cada una de las patologías autoinmunes conocidas, ya sean estas órgano-específicas o sistémicas.

Por lo tanto, dentro de estas patologías encontramos el sumo interés a estudiar el síndrome antifosfolípido, la cual es uno de los principales El síndrome antifosfolípidos es uno de los principales causantes de mortalidad fetal así como también, accidentes cerebrovasculares, infarto agudo al miocardio, anomalías vasculares y problemas trombóticos. Por eso el diagnóstico rápido y preciso del SAF ayuda a evitar mayores consecuencias y a mejorar la condición del paciente.

Así mismo, al identificar dichos factores permitirán mejorar el conocimiento de los variados mecanismos que median estas complejas enfermedades, facilitando no solo un claro entendimiento teórico sobre su origen, sino el perfeccionamiento de herramientas terapéuticas o técnicas que conlleven a enfrentarlas.

Por consiguiente, en la actualidad no existen estudios realizados en Nicaragua que traten la epidemiología y comportamiento del SAF, ya que, con la realización de esta investigación documental podría servir de conocimiento y motivación a más investigadores, profesionales de la salud, y estudiantes que desean indagar sobre dicho tema.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Describir el síndrome antifosfolípidos en mujeres embarazadas.

3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1. Explicar las características clínicas del síndrome Antifosfolípidos.
- 3.2.2. Detallar la epidemiología en mujeres embarazadas.
- 3.2.3. Mencionar las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de SAF.

4. DESARROLLO DEL TEMA

Los fosfolípidos forman parte de la familia de los lípidos anfipáticos los cuales se son por definición y, como tales, se hallan en la superficie de capas de lípidos. La estructura de estos es una molécula de glicerol a la que se unen dos ácidos grasos en las posiciones 1 y 2, estos ácidos grasos pueden presentar distinto largo en comparación con la cadena hidrocarbonada y también pueden variar su grado de insaturación según su procedencia. Los fosfolípidos en el organismo humano son importantes debido a que realizan un papel de señalización mediada por la membrana celular en varios procesos biológicos además de desempeñar un papel estructural en las células (Torrez, 2015)

4.1. Síndrome Antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido SAF o síndrome de Hughes es una enfermedad autoinmune sistémica en la cual el proceso patológico subyacente es la trombosis, descrito por primera vez en 1983 por Graham Hughes. Por lo tanto, este síndrome desde el punto de vista clínico esta caracterizado por presentar trombosis arterial, ya sea de vasos pequeños o venosos, e historias de problemas obstétricos tales como abortos repetidos, muertes fetales, nacimientos prematuros, preeclampsia, eclampsia e insuficiencia placentaria. Así mismo, alteraciones hematológicas como anemia hemolítica y trombocitopenia. (Pelusa H, 2012)

El SAF se encuentra relacionado con alteraciones que incluyen la positividad de anticuerpos antifosfolípidos, considerándose estos como una familia de autoanticuerpos con diferentes especificidades frente a varias combinaciones de fosfolípidos, proteínas unidas a fosfolípidos o ambos. Se han descrito otros anticuerpos como antifosfatidilserina, antifosfatidil-inositol, antifosfatidil-glicerol, antifosfatidil-etanolamina, antifosfatidil-colina y antianexina V. Siendo los más conocidos y estudiados el anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos cardiolipina (AcL) y los anticuerpos anti-B2glicoproteína 1 (B2GP1). (S. Gomez, 2013)

Es una enfermedad rara, sistémica y de características autoinmunes, que provoca un estado trombolítico, debido a la presencia en sangre de anticuerpos dirigidos contra el complejo protrombina-fosfolípidos o contra el factor de coagulación-fosfolípidos que afectan la conversión de la primera en trombina y la activación de los segundos. Este síndrome puede ser primario si no se asocia a ninguna enfermedad subyacente o secundaria cuando esta

asociada a otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico. Los anticuerpos antifosfolípidos pueden detectarse mediante tres métodos: FPB-VDRL, pruebas de coagulación para el AL y la prueba EIA para ACC. Lo factible de dichos métodos permite identificar distintas poblaciones de anticuerpos de todos los isotipos, generalmente de tipo IgG, IgM o ambos.

4.2. Clasificación SAF

El SAF se divide en tres categorías, primario, secundario y catastrófico:

- 1) Síndrome antifosfolipídico primario (SAFP), aquellos pacientes que no presentan hallazgos clínicos de alguna enfermedad autoinmunitaria.
- 2) Síndrome antifosfolipídico secundario (SAFS) cuando se presenta junto a una enfermedad autoinmunitaria, principalmente lupus eritematoso sistémico (LES) u otras de origen reumático.
- 3) Síndrome catastrófico cuando desencadenada múltiples oclusiones vasculares tanto en arterias medianas como pequeñas; destacándose el compromiso en múltiples órganos y un desenlace por lo general fatal.

4.3. Patogenia

El hallazgo serológico principal del SAF es la presencia de los APL. Las pruebas indicadas al APL permiten detectar grupos heterogéneos de anticuerpos que tienen una diversidad de propiedades patogénicas. Principalmente a aquellos que están relacionados con más relevancia a las manifestaciones clínicas que reaccionan contra las proteínas séricas transportadoras de fosfolípidos. Las proteínas más comunes son la beta2-glicoproteína (B2-GPI) y protrombina, aunque esta enlazada con proteínas que son también transportadoras de fosfolípidos, así como la proteína C y S, y la anexina V.

Los subgrupos más detectados del APL son el anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y el anticuerpo anti B2-GPI, de tal manera que el más específico para el síndrome antifosfolípido es el AL y el más sensible los aCL. Por lo tanto, la especificidad de los aCL para el SAF va en aumento con los títulos y es mayor para los isotipos IgG e IgA.

De tal forma que no existe una entidad específica basados en las manifestaciones clínicas y subgrupo de los APL en particular.

Los diferentes estudios muestran el papel central de las células endoteliales, monocitos, plaquetas y complemento en la inducción de trombosis y muerte fetal en el SAF. Las células endoteliales y monocitos pueden ser activadas por los APL con actividad aB2-GPI. A su vez, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión y ambas, células endoteliales y monocitos, aumentan la producción de factor tisular. Las plaquetas activadas aumentan la expresión de la glicoproteína 2b-3a y la síntesis de tromboxano A2. (Lirola MU&MS Camacho)

Se ha propuesto que después que se activan las células endoteliales, los monocitos y plaquetas por los APL entran en un estado procoagulante, esto quiere decir que es mediado principalmente por el aumento de síntesis del factor tisular y el tromboxano A2. Así como la activación de la cascada del complemento podría conllevar a cerrar el círculo e inducir la trombosis.

El factor nuclear kB y la proteinkinasa mitogen-activada p38 son mediadores importantes de estos tres procesos. A pesar de la opinión histórica de que la inflamación no era importante en la patogénesis del SAF, resultados de estudios en ratones muestran el papel esencial de la activación del complemento en la trombosis y pérdidas fetales inducidos por los APL. Por otra parte los fragmentos c4d y c3b se depositan en la placenta de los pacientes con SAF. (Lirola MU & 1:79-89)

Sin embargo, la interacción de APL con las proteínas que son implicadas en la regular la coagulación como lo es la protrombina, factor X, proteína C y plasmina, obstaculizan la inactivación de factores procoagulantes e imposibilitan la fibrinólisis, la interferencia con la anexina A5, siendo esta un anticoagulante natural que puede favorecer la trombosis y muerte fetal.

Anomalías en la placentación se han descrito en las pérdidas durante el embarazo en relación con los APL, la anti B2-GPI se une directamente a las células citotrofoblásticas cultivadas y posteriormente son reconocidas por los Anti B2-GPI. Los APL unidos reducen la secreción de la gonadotropina coriónica humana y estos pueden desencadenar una respuesta

inflamatoria mediada por la vía TLR4/MyD88 dando lugar a un daño del trofoblasto. (Lirola MU & 1:79-89)

Aparte del mecanismo patogénico, existe la posibilidad de que haya otros factores que repercutan en el desarrollo o no de las manifestaciones clínicas. Hay pacientes con altos niveles de anticuerpos persistentes, pero esto no indica que deben presentar trombosis, se pueden encontrar bajos títulos de aCL y aB2-GPI entre un 11 y 7% de niños sanos, respectivamente. La trombosis se puede desarrollar con sucesos secundarios, ejemplos de esto son factores protrombóticos tales como hipertensión, tabaco, contracepción, obesidad y aterosclerosis que podrían conllevar al aumento del riesgo oclusivo vascular en pacientes con APL positivos. (Lirola MU & 1:79-89)

4.4. Fisiopatología

En cuanto a la fisiopatología del SAF, se ha sugerido que el mecanismo de la trombosis obedece a los AAF que inhiben la reacción en la cascada de la coagulación catalizada por los fosfolípidos cargados negativamente; además, se presenta una interacción entre éstos y activadores antigénicos sobre las plaquetas, células endoteliales y componentes de la cascada de la coagulación que afectan la activación del factor X.

La conversión protrombina-trombina, activación de la proteína C y la activación del factor Va, induciendo un estado protrombótico que podría afectar igualmente la síntesis de tromboxano por las plaquetas, inhibiendo la síntesis de prostaciclina y activando células endoteliales de adhesión, la producción de factor tisular por células endoteliales como la endotelina-1, activando la secreción de citoquinas proinflamatorias y la modulación del metabolismo del ácido araquidónico que afecta la proteína S.

La hipótesis del segundo *hit* (golpe) postula que un defecto subyacente endotelial en la presencia de AAF dispara las complicaciones trombóticas. En presencia de los anticuerpos anticardiolipina, aumenta la captación de la LDL oxidada, que es vital en todo proceso aterotrombótico. Los anticuerpos contra la B2-GPI son más frecuentes asociados con las manifestaciones trombóticas y se componen de dos subtipos de anticuerpos, uno que se une a superficies aniónicas y otros a superficies no cargadas; últimamente, este anticuerpo contra la B2-GPI se ha asociado con las manifestaciones neurológicas del síndrome.

Se ha descrito la interacción de los anticuerpos con la anexina V (proteína I anticoagulante placentaria), por lo que la disminución favorece los eventos trombóticos, esta proteína actúa como tromborreguladora y al ser desplazada por los anticuerpos se desencadena el proceso trombótico, describiéndose igualmente defectos en la placentación, que traducen una insuficiencia placentaria, conduciendo a la aparición de abortos espontáneos de más de 10 semanas, partos prematuros, muertes fetales inexplicadas y crecimiento intrauterino retardado.

4.5. Manifestaciones clínicas

Entre las manifestaciones clínicas causadas por SAF está la trombosis venosa y trombosis arterial entre otras como enfermedad cardíaca, microangiopatía, anemia hemolítica, enfermedad renal, trombocitopenia y deterioro cognitivo. De todas, estas manifestaciones clínicas las principales y que más se presenta en la mayoría de los pacientes son la trombosis venosa y arterial. Además, también afecta a mujeres embarazadas y en estos casos las manifestaciones clínicas también son partos prematuros en pacientes con insuficiencia placentaria, preeclampsia grave e inclusive la pérdida del embarazo (Óscar Emilio Ruiz-Franco, 2011)

La trombosis es la oclusión vascular localizada en una arteria o vena de componentes sanguíneos. Los trombos son masas solidas que se forman e circulación, estos se forman cuando hay procesos patológicos que alteran el proceso homeostático influyendo a la formación de altas cantidades de trombina resultando así el inicio de la trombosis. Por lo general, la estructura de los trombos son fibrinas y plaquetas. (Boza, 2016).

Los eventos trombóticos están relacionados con los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico, la mayoría ocurren en las extremidades inferiores en el sistema venoso profundo y en algunos casos está ligeramente relacionado con casos de tromboembolismo pulmonar, todo esto a causa de la trombosis. Por otra parte, en los casos de trombosis arterial, las más comunes afectaciones en este sistema son las trombosis cerebrales. (I. Gil, 1989)

En las manifestaciones obstétricas de mayor relevancia es la perdida fetal espontanea o abortos idiopáticos. Es importante el conocer la causa de los abortos, ya que, esta es un indicador de suma importancia. La medición de los anticuerpos anticardiolipina y con anticoagulante lúpico junto con una sola pedida fetal es indicio de síndrome antifosfolípidos.

Las pérdidas fetales pueden ser uno o más caso sin explicación alguna dentro de la semana 10 de gestación, perdidas de uno o más fetos morfológicamente normales debido a preeclampsia severa o insuficiencia placentaria y tres o mas perdidas fetales consecutivas pre-embriónicas o embriónicas con causa excluidas como hormonales, genéticas y anatómicas. (Baraba, 2003)

En el SAF pueden ocurrir también afectaciones neurológicas las cuales son a causa de la trombosis, la más común de estas afectaciones es la isquemia cerebral. Generalmente, afecta el sistema venoso pero cuando afecta el sistema arterial puede llegar a aparecer enfermedad cerebrovascular multifocal, estas manifestaciones no son muy comunes pero en ciertos casos puede llegar a presentar también isquemia cerebral, isquemia ocular, demencia, migraña, corea y mielopatía transversa. (Baraba, 2003)

Existen otras manifestaciones clínicas no muy frecuentes entre las cuales está el denominado síndrome catastrófico caracterizado por microangiopatía diseminada con la cual tiene que hacerse diagnóstico diferencial por lo muy parecidas que son con la purpura trombocitopenia, síndrome de enfermedad alveolo pulmonar entre otras. (S. Gomez, 2013)

Estas manifestaciones constituyen las afectaciones más graves y letales hasta en un 50% inclusive aun con el correcto tratamiento. Es un cuadro clínico muy grave que compromete la funcionalidad de órganos importantes como pulmones, riñones corazón, el sistema nervioso central entre otros, incluso puede llegar producir un fallo multiorgánico y conducir a la muerte (J. Castellano, 2008)

4.6. Criterios de diagnostico

Los criterios para el diagnóstico del síndrome antifosfolípidos fueron establecidos en el año de 1999, en este año no estaban aún en concreto para diagnostico por lo cual fueron modificados y actualizados en el año 2006. La diferencia entre ambos era que en los últimos criterios propuestos se incluyeron definiciones específicas para los términos preeclampsia, eclampsia e insuficiencia placentaria. Dentro de los criterios clínicos están:

- Uno o más episodios trombóticos ya sean venosos o arteriales y/o cualquier vaso en órganos o tejidos.

- Historial obstétrico caracterizado por una o más pérdidas fetales sin explicación alguna con morfología fetal normal.
- Tres abortos o más consecutivos sin explicación alguna.
- Nacimiento prematuro de un neonato morfológicamente normal debido a preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria.

Entre las pruebas realizadas para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido o criterios de laboratorio están:

- Anticuerpos anticardiolipina: positivos en suero o plasma título medio alto >40 GPL o $>$ del percentil 99 de los isotipos IgG o IgM determinados en dos o más ocasiones con doce semanas de diferencia.
- Anticuerpos anti B2GP1 de los isotipos IgG o IgM: determinados en suero o plasma presentes en dos o más ocasiones con doce semanas de diferencia.
- Anticoagulante lúpico: positivo en plasma determinado en dos o más ocasiones con doce semanas de diferencia.

4.7. Diagnóstico

Para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido además de los criterios clínicos también existen criterios de laboratorio los cuales consisten en la medición de los APL como los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico, estos anticuerpos están dirigidos contra fosfolípidos o complejos de proteína, que pueden ser medidos mediante métodos de inmunoensayo como ELISA. El AL consiste en medir la capacidad de los anticuerpos antifosfolípidos de prolongar las reacciones de coagulación que dependen de los fosfolípidos de manera *in vitro*. La medición de los ACC consiste en la utilización de cardiolipina como antígeno a su vez en conjunto con una mezcla de buffer de fosfato (PBS) , con gelatina empleada como diluyente de muestras y del conjugado, y anticuerpos anti IgG o IgM humana marcados con yodo radiactivo (Óscar Emilio Ruiz-Franco, 2011)

4.7.1. Anticuerpos antifosfolípidos

Forman parte de un grupo heterogéneo de auto anticuerpos. Están dirigidos contra diferentes tipos de fosfolípidos y suelen estar presentes en varias patologías de origen autoinmunes y la demostración de su presencia forma parte de los criterios de diagnóstico del síndrome

antifosfolípidos. Algunos anticuerpos de la familia de los antifosfolípidos tienen efecto sobre la coagulación los cuales están relacionados con trombosis recurrentes. Dentro de la familia de anticuerpos antifosfolípidos se encuentran el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina. (Francisco Vargas Grajales, 2006)

4.7.2. Anticuerpos anticardiolipina

Forman parte del grupo de anticuerpos anti fosfolípidos estos anticuerpos tienen la capacidad de reconocer específicamente los fosfolípidos que se encuentran en la membrana de las células. Se clasifican en IgG, IgA e IgM. Para la detección de estos anticuerpos se emplea la técnica de inmunoensayo ELISA. Los anticuerpos anticardiolipina junto con el anticoagulante lúpico forman parte de las pruebas utilizadas para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido (S. Gomez, 2013)

4.7.3. Anticoagulante lúpico

Forma parte del grupo de anticuerpos antifosfolípidos este interfiere con las pruebas de coagulación que están basadas en el uso de fosfolípidos por lo que generan la prolongación de los tiempos de tromboplastina parcial de las pruebas de coagulación. La prueba *in vitro* de anticoagulante lúpico positiva indica que los anticuerpos han reconocido fosfolípidos los cuales generalmente son proteínas plasmáticas que actúan en la coagulación. Esto se asocia con el riesgo de abortos idiopáticos y episodios trombóticos frecuentes lo cual da indicios de que sea SAF todo esto relacionado con la prueba de anticuerpos anticardiolipina (Anticoagulante lúpico - DRVVT: Ensayo del veneno de víbora de Russell diluido, 2015)

4.8. Métodos de diagnóstico

4.8.1. ELISA

El ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) utiliza una enzima como marcador para mediar la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Existen diversas variaciones al método de ELISA para detectar y cuantificar ligandos de alto peso molecular, el marcador enzimático que se emplea en estos análisis se conjuga con un ligando, que puede ser un antígeno, un anticuerpo específico para el antígeno de interés o un anticuerpo para el anticuerpo primario. Casi todas las pruebas ELISA son ensayos en fase sólida en los cuales se adsorbe un antígeno o un anticuerpo sobre un soporte sólido.

Algunos de los protocolos se basan en reacciones de enlace competitivo y otras en reacciones de enlace no competitivo, pero en todas las pruebas ELISA se requiere de un paso de separación para eliminar el conjugado enzimático libre antes de proceder a determinar la cantidad de conjugado enzimático enlazado. Para lo cual se añade sustrato enzimático y se mide la reacción catalítica entre la enzima y el sustrato. Una sola proteína enzimática puede transformar en algunos minutos gran número de moléculas de sustrato en una cantidad igualmente abundante de producto final, produciendo un cambio de color amplificado y que se detecta con facilidad. (Guzmán-Vázquez, 2014)

4.8.2. Clasificación de los ELISAs

✚ Ensayos de enlace competitivo.

Los anticuerpos o los antígenos son inmovilizados sobre la fase sólida y su unión con el conjugado antígeno-enzima o anticuerpo-enzima, es inhibida por la presencia de analito no marcado en la muestra. (azze, 2012)

Aquí el ligando no marcado compite con un ligando conjugado con enzima por un número limitado de sitios de enlace con el anticuerpo inmovilizado, y siguiendo el protocolo se retira el ligando no reactante, para así poder relacionar inversamente la cantidad de producto que se forma con la concentración del ligando no marcado en la muestra problema. (Guzmán-Vázquez, 2014)

✚ Ensayos de enlace no competitivos.

El Ac. De la muestra va a competir con el conjugado por un numero limitado de sitios de unión Ags. Haba ausencia de color en una muestra positiva, debido a que el sustrato no encontrara debido a que el sustrato no encontrara a la enzima conjugado a sido desplazado por el Ag. (Baron)

4.8.3. Quimioluminiscencia.

Se define como la emisión de radiación electromagnética normalmente en la región del visible o del infrarrojo cercano producida por una reacción química. Cuando esta emisión proviene de organismos vivos o sistemas derivados de ellos, se denomina bioluminiscencia. Ambos fenómenos son procesos luminiscentes que se han identificado tradicionalmente mediante un prefijo que identifica la fuente de energía responsable del inicio de la emisión de radiación electromagnética.

Una ventaja de las técnicas es que permiten emplear una instrumentación básica bastante sencilla, ya que el sistema óptico no requiere fuente externa de excitación.

La QL se describe a menudo como una técnica de “campo oscuro”. No obstante, deben considerarse algunas limitaciones en el análisis, como la dependencia de la emisión de varios factores ambientales que deben ser controlados, la falta de selectividad, ya que un reactivo quimioluminiscente no se limita a un único analito, y finalmente, como ocurre en otros sistemas de detección en flujo, la emisión quimioluminiscente no es constante sino que varía con el tiempo el flash de luz está compuesto de una señal que se produce tras la mezcla de los reactivos, alcanza un máximo y después cae hasta la línea de base, y este perfil de emisión frente al tiempo puede variar ampliamente en diferentes sistemas. (GARCÍA-CAMPAÑA, 2001)

4.9. Pruebas diagnosticas para el síndrome antifosfolípidos

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF) son un grupo heterogéneo de anticuerpos que van dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa o contra complejos formados entre fosfolípidos y proteínas por ejemplo, B2GP1 o factores de la coagulación como la Protrombina . Este término incluye uno o todos los anticuerpos detectados por ELISA y los test de anticoagulante tipo lupus.

El término ALF agrupa a una familia de auto y aloanticuerpos de especificidad amplia, descubiertos, bien por la prolongación *in vitro* de los tiempos de coagulación dependientes de los fosfolípidos. Los fosfolípidos son los principales constituyentes de las membranas celulares. Se han descrito AAF dirigidos contra estos fosfolípidos o contra proteínas asociadas a ellos.

La demostración de estos anticuerpos es obligatoria para el diagnóstico del SAF y es parte de los criterios diagnósticos del LES. En los criterios de clasificación antes mencionados se incluye la presencia persistente en plasma del paciente, del AL, de anticuerpos aCL y a β 2GP.

4.9.1. Prueba de ELISA Anticardiolipina (Acl)

El ensayo de anticardiolipinas se describió originalmente en 1983 como un radioinmunoensayo que utilizaba cardiolipina con antígeno, junto a buffer fosfato (PBS) con gelatina empleada como diluyente de muestra y conjugado, y anticuerpos IgM/IgG humana

marcados con yodo reactivo; y luego fue sucesivamente modificado para su estandarización (hoy se realiza un ELISA). Posteriormente se modificó el método empleando suero de bovino fetal o suero de bovino adulto que reemplazaron a la gelatina en la preparación del diluyente de las muestras y de la solución del conjugado, y los anticuerpos anti IgG o IgM humana fueron marcados con una enzima (fosfatasa alcalina o peroxidasa), para reemplazar a los antisueros marcados con material radiactivo. (Silvia S. Pierangeli, Síndrome antifosfolípido: mecanismos patogénicos, diagnóstico y tratamiento, 2008)

Desde que se reconoció la asociación clínica entre los ACL con trombosis arterial y venosa, y pérdidas fetales recurrentes, se han incrementado enormemente las demandas de pruebas de tamización, así como de pruebas confirmatorias. Las manifestaciones clínicas de SAF se asocian con valores positivos persistentes, que oscilan entre títulos medios y altos, de una prueba de anticuerpos anticardiolipina positiva (o antifosfolípidos) usualmente del isótopo IgG. No obstante, se ha informado que los anticuerpos anticardiolipina IgM y ocasionalmente los de isotipo IgA, también están asociados con manifestaciones clínicas. (Silvia S. Pierangeli, Síndrome antifosfolípido: mecanismos patogénicos, diagnóstico y tratamiento, 2008)

Desde que la prueba de anticardiolipina se describió por primera vez, se cuestionó la validez de sus resultados. A pesar, de su sensibilidad con el SAF, se encuentra elevada en un alto porcentaje de pacientes que padecen otras enfermedades autoinmunes y particularmente en el suero de individuos con enfermedades infecciosas como sífilis, SIDA, fiebre Q, enfermedad de Lyme, hepatitis C, tuberculosis, enfermedades de tejido conectivo, infecciones, y algunos de desordenes inducidos por drogas. Sin embargo, algunos de esos resultados “falsos positivos” muestran títulos bajos de anticardiolipina, mientras que los pacientes con SAF tienden a mostrar niveles altos. (S. Gomez, 2013)

4.9.2. Anticoagulante lúpico(AL)

El AL tiene la propiedad de alargar los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos y son anticoagulantes circulantes. Según CALAD informa (CALAB INFORMA , 2016) es un test de coagulación en el que se investiga la presencia de anticuerpos que pueden interferir en las reacciones de coagulación mediadas por fosfolípidos y que suponen un factor de riesgo para enfermedades tromboembólicas. En las reacciones de coagulación los fosfolípidos

intervienen en distintas etapas: como constitutivos de las plaquetas o la superficie subendotelial que son activadores de los procesos hemostáticos o como constituyentes o cofactores de las reacciones entre factores activados (VIIa, VIIa, Xa, Va) que tienen como resultado la formación de fibrina.

Debido a la ausencia de normalización de las técnicas de hemostasia y a la diversidad de las cefalinas disponibles, el AL es quizás el diagnóstico más difícil en el SAF. Prolonga el tiempo de cefalina activada; así como los pacientes con AAL tienen tendencia a presentar fenómenos trombóticos y no hemorrágicos. (Loreta Rodríguez perez, 2015)

La razón de usar pruebas confirmatorias es que aumentando la concentración de fosfolípidos se neutraliza el efecto del LA y se normalizan los tiempos de la prueba que resultan prolongadas. Por otro lado, los tiempos se mantienen prolongados si la prolongación se debía a una deficiencia o a un inhibidor específico contra un factor de la coagulación.

Es necesario diferenciar la presencia de AL de otras instancias como las deficiencias de factores, que alteran las pruebas de tamizaje, y la presencia de inhibidores específicos contra determinados factores de la coagulación. Es necesario recordar que los plasmas que contienen heparina normalmente se comportan como LA. Este problema puede aparecer aún cuando se utilizan reactivos comerciales que contengan sustancias antiheparina como polybrene o heparinasa. Por lo tanto, es necesario descartar la presencia de heparina realizando un tiempo de trombina o ensayos anti Xa, especialmente en muestras que son obtenidas fuera de la responsabilidad del laboratorio. (Raimondi S. &.)

Pruebas coagulométricas

- ***Tiempo de cefalinas activadas (TCA).***

Esta prueba es utilizada para la detección de déficit de factores de la vía endógena, detección de anticoagulante circulante o para el control del tratamiento con heparina. Se mide el tiempo de recalcificación plasmática en presencia de cefalina y activador. La presencia de anticuerpos AL se traduce en un alargamiento de este tiempo de coagulación. (Raimondi R. &.)

- ***Tiempo de veneno de víbora Russell diluido (dRVVT).***

Esta prueba de diagnóstico in vitro se basa en la capacidad del veneno de víbora de Russell para inducir trombosis. El veneno, activador del factor X, en presencia de calcio desencadena la coagulación y elimina la interacción de los factores situados en etapas anteriores. Por tanto, esta prueba es independiente de las anomalías de la fase de contacto y de las que afectan a los factores VIII y IX (déficit o inhibidores).

La prueba inicial se realiza en presencia de bajas concentraciones de fosfolípidos lo que, en presencia de AL, alarga el tiempo de coagulación. Un resultado anormal para el ensayo dRVVT inicial debe ser seguido por un dRVVT confirmatorio. En esta última prueba se adiciona un exceso de fosfolípidos que neutralizan los AL presente en el plasma a analizar. Los tiempos de coagulación de ambos, en el ensayo inicial dRVVT y el confirmatorio, están normalizados y son utilizados para determinar una relación o cociente de tiempo sin exceso de fosfolípido y tiempo con exceso de fosfolípido. Esta prueba es muy sensible para la detección de AL, debido a que no está influenciada por deficiencias o inhibidores de factores de coagulación VIII, IX, XI o XII. (Raimondi R. &.)

- ***KCT:*** Tiempo de coagulación con kaolín. No se usan fosfolípidos adicionales, por lo que el factor limitante del test son los fragmentos de membranas celulares y los lípidos plasmáticos. Por esta razón el KCT es particularmente sensible a la contaminación con plaquetas. Además, debido a los largos tiempos en individuos normales y en pacientes positivos, el método es poco reproducible. Otra desventaja es la característica del kaolín, que al ser particulado, interfiere con la detección óptica del coágulo y tiende a sedimentar. Para subsanar este inconveniente se ha descrito un método donde es reemplazado por sílica (CSCT). La identificación del LA se produce cuando los tiempos no corrigen a pesar de grandes cantidades de plasma normal agregado, mientras que en las deficiencias el valor se corrige con pequeñas cantidades de plasma normal. (Raimondi S. &.)

- **TTI:** Test de inhibición de la tromboplastina diluida. El tiempo de protrombina, la prueba que evalúa la vía extrínseca de la coagulación, generalmente es normal en pacientes con LA +. La alta concentración fosfolípídica de la tromboplastina tiende a enmascarar el efecto inhibitorio. Sin embargo si diluimos el reactivo de tromboplastina, la concentración de fosfolípidos pasa a ser la limitante y es posible detectar el efecto inhibitorio. La concentración y calidad de los fosfolípidos son nuevamente el factor que determina la sensibilidad y especificidad de la prueba. El uso de tromboplastina recombinante optimiza la prueba, aumentando considerablemente la sensibilidad de la misma. (Raimondi S. &.)

4.10. Anti- β 2 glicoproteína I

La β 2 glicoproteína I es una proteína de 50 kDa presente en el suero fetal o adulto bovino, que se une a los fosfolípidos cargados negativamente. Ahora se sabe y se acepta que los sueros de los pacientes con síndrome antifosfolípido contienen una mezcla de anticuerpos específicos contra la β 2 glicoproteína I, contra fosfolípidos de carga negativa, y otros dirigidos contra proteínas como la protrombina. (Silvia S. Pierangeli, síndrome antifosfolípido: mecanismo de patogenia, diagnóstico y tratamiento, 2008)

Esta prueba es un ELISA indirecto que utiliza como antígeno la β 2 glicoproteína I pegado al plato de microtitulación, este ensayo que consiste en la detección de los anticuerpos IgG o IgM del suero diluido del paciente a través de su unión a cardiolipina fijadas en una placa en presencia de suero bovino. Los estudios publicados muestran que la β 2 glicoproteína I, particularmente cuando se pega a placas oxidadas o a placas de poliestireno de alta afinidad para ELISA, es un antígeno relativamente más específico para los anticuerpos presentes en los pacientes con síndrome antifosfolípido comparado con la cardiolipina. (Loreta Rodríguez perez, 2015)

4.11. Epidemiología

La incidencia y prevalencia de los AAF y del SAF se desconoce en la población general, además de esto esta en dependencia del grupo poblacional de interés a investigar. Estudios demuestran la presencia de AAF entre un 2% y 5% de personas sanas, donde la prevalencia de ciertos autoanticuerpos puede aumentar en base a la edad. Ciertos autores describen la

incidencia del SAF en cada 5 nuevos casos/ 100,000 habitantes/ año, así como la prevalencia de 40-50 casos/ 100,000 habitantes.

El síndrome antifosfolípídico afecta sobre todo a las mujeres (80%) y aunque puede aparecer a cualquier edad, es más habitual entre los 20 y los 40 años de edad, se describió inicialmente durante un cuadro de lupus sistémico (síndrome antifosfolípido secundario), pero puede aparecer de forma aislada síndrome antifosfolípido. (Khamashta, 2012)

Por consiguiente, el SAF se presenta con mas intensidad en mujeres que en hombres, en todas las edades, sobre todo en los jóvenes que oscilan entre 20 y 40 años. Así mismo, se ha definido en infantes menos de 1 año de edad.

Otro estudio brinda que el 20% y el 30% de los pacientes con LES tienen perfiles de aFL persistentes de moderado a elevado, que están asociados con un mayor riesgo de secuelas clínicas. Entre los pacientes sin enfermedad autoinmune, la prevalencia de la positividad de aFL es del 6% en las mujeres con embarazo complicado, 10% en los pacientes con trombosis venosa, 11% en los pacientes con infarto de miocardio y 17% en los pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) menores de 50 años. (García, 2001)

En Nicaragua la incidencia del síndrome antifosfolípidos (SAF) no en esta muy bien descrita epidemiológicamente, si bien existen casos positivos para SAF aún no se conoce muy a fondo el comportamiento de esta. Según entrevistas acerca del SAF en Nicaragua el Doctor Roger Antonio Vallecillo médico residente del hospital escuela Bertha Calderón Roque Afirma: *... "No existe un rango establecido de edades, pero se ha notado que son más frecuentes en adolescentes y adultez temprana (20 a 30 años). No es una entidad tan frecuente, la literatura que entre el 0.5 al 1 % de embarazos. Si es válido señalar que es una patología que se asocia frecuentemente a otra enfermedad autoinmune como lo es el lupus eritematoso sistémico. La Clínica de Barcelona cita que de un 30 a 40 % de embarazadas con lupus 50% llegan a desarrollar síndrome antifosfolípido. En mis años de experiencia he tenido la experiencia de ver 4 casos de SAF, cabe resaltar que en el hospital son más casos pero generalmente estamos en contacto con ellos cuando rotamos en los servicios de ARO, UCI y Maternidad. La manifestación clínica más frecuente de los criterios clínicos para el diagnóstico del SAF son la trombosis ya sea arterial o venosa, de pequeños o grandes vasos. Además de otras manifestaciones clínicas asociadas al SAF como las pérdidas gestacionales recurrentes (tres abortos o más), las muertes tardías sin causa aparente. Las pruebas de laboratorio para el*

diagnóstico del SAF mayormente utilizadas son: anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti glicoproteína 1. Las pacientes embarazadas con SAF positivo son consideradas embarazos de alto riesgo obstétrico, frecuentemente son ingresadas a servicio de ARO para su monitorización y el seguimiento por su consulta externa es multidisciplinario con frecuencia semanal o bisemanal. Las mujeres embarazadas con SAF positivo son más propensas al desarrollo de trombosis venosas o arteriales, se asocian a preeclampsia en un buen número de casos a muertes fetales a partos pretérminos y alta mortalidad materno fetal"...

No obstante no solamente se conoce esto sobre el SAF en Nicaragua el licenciado Cesar Narváez Bioanalista clínico en el hospital militar Escuela DR. Alejandro Dávila Bolaños afirma: ...*"En nuestra área de trabajo hay un rango entre 25 y 40 años que se ha notado una incidencia del síndrome antifosfolípidos. Del SAF hay una incidencia aproximadamente 2 pacientes diagnosticadas de un total de 10 pacientes en una semana para un mes serian 40 pacientes lo que equivaldría a 8 casos al mes la cual es una frecuencia calculada y hablando de un rango mínimo dependiendo de la cantidad de pacientes que sean casos posibles de SAF a los que se le realicen las pruebas, siempre y cuando salga uno de los parámetros positivos que ya están definidos para el SAF, puede ser que salga un anticoagulante lúpico alterado con un bajo conteo de plaquetas o puede ser que salga una cardiolipina IgM aumentada fuera de su rango o bien una beta 2 glicoproteína que también se alteran en estos casos, entonces si uno de estos parámetros sale fuera del rango positivo ya se considera que es un SAF más la clínica que presenta el paciente. Las manifestaciones clínicas más frecuentes se han observado abortos recurrentes. Para el diagnóstico del SAF están las pruebas de anti cardiolipina IgG e IgM, anti beta 2 glicoproteína IgM y anticoagulante lúpico*

5. DISEÑO METODOLOGICO

5.1. Tipo de investigación

Esta investigación es de tipo documental, se realizó la búsqueda de información: Revistas, libros, artículos científicos entrevistas dirigidas a médicos y bioanalistas clínicos.

El tema de interés, síndrome antifosfolípidos en mujeres embarazadas.

5.2. Técnicas e instrumentos de recolección de información

La técnica utilizada fue un sistema informático que busca archivos almacenados en servidores web, elaborando páginas de interés para los investigadores (usuario) accedan como Medline plus, Medigraphic, Intramed, Scielo, Google académico. Este tipo de instrumentos facilita las investigaciones documentales haciendo que se convirtieran fáciles y sencillas.

5.3. Procesamiento de la información y análisis.

Para el procesamiento de la información se utilizó como herramientas los programas Microsoft office Word 2016 y Microsoft office Power Point 2016, para la presentación.

5.4. Consideraciones éticas

Para la realización de este trabajo documental se utilizó información básica de documentos, cumpliendo así los principios éticos en una investigación.

6. CONCLUSION

Las características clínicas que describe al SAF son: trombosis venosa y arterial, además de esto, se encuentra estrechamente relacionada con enfermedades cardiacas, microangiopatía, anemia hemolítica, enfermedad renal, trombocitopenia y deterioro cognitivo. De todas estas manifestaciones clínicas las principales y que más se presenta en la mayoría de los pacientes diagnosticados con SAF es la trombosis venosa y arterial, por lo tanto, en las características obstétricas la de mayor relevancia es la perdida fetal espontanea o abortos idiopáticos.

La epidemiología del SAF, según estudios realizados a nivel América nos indican que afecta sobre todo a las mujeres en un (80%) y aunque puede aparecer a cualquier edad, es más habitual entre los 20 y los 40 años de edad, así mismo, la prevalencia de la positividad de aFL es del 6% en las mujeres con embarazo complicado, 10% en los pacientes con trombosis venosa, 11% en los pacientes con infarto de miocardio y 17% en los pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) menores de 50 años. Por lo tanto, en nuestro país Nicaragua, hay una incidencia aproximadamente 2 pacientes diagnosticadas de un total de 10 pacientes, en una semana para un mes serian 40 pacientes, lo que equivaldría a 8 casos al mes siendo esta una frecuencia calculada y hablando de un rango mínimo que va en dependencia de la cantidad de pacientes que sean casos posibles de SAF y sobre todo a los que se le realicen las pruebas. No existe un rango establecido de edades, pero se ha notado que son más frecuentes en adolescentes y adultez temprana (20 a 30 años). Si es válido señalar que es una patología que se asocia frecuentemente a otra enfermedad autoinmune como lo es el lupus eritematoso sistémico. Debido a la carente información epidemiológica del SAF en Nicaragua, se encuentran similitudes con los datos recopilados a nivel del continente americano, pero se recomiendan estudios de especialización directa en el comportamiento del SAF del país.

Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico del SAF en Nicaragua se realizan las pruebas de anticuerpos anticardiolipina de los isotipos IgG e IgM, anti beta 2 glicoproteína 1 IgG e IgM y el anticoagulante lúpico. A nivel latinoamericano son utilizados los Elisa Anticardiolipina, anticoagulante lúpico así como las pruebas coagulométricas Tiempo de cefalinas activadas (TCA), tiempo de veneno de víbora de Russel diluido (drVVT) y el Anti-B2 glicoproteína 1. Las pruebas para el diagnóstico del

SAF se pueden realizar por métodos de quimioluminiscencia e inmunoensayo de tipo ELISA. Además también pueden se realizan otras pruebas que sirven de complemento para el diagnóstico del SAF, las cuales son los tiempos de coagulación TP y TPT, además del VDRL, esta última prueba es útil en casos de que de positiva pero debe ir acompañada con los demás criterios para el diagnóstico del SAF tanto clínicos como de laboratorio, en este caso es considerada como un falso positivo de VDRL.

7. BIBLIOGRAFÍA

- análisis del anticoagulante lupico en Calab . (2016). *CALAB IONFORMA* .
- Anticoagulante lupico - DRVVT: Ensayo del veneno de víbora de russel diluido. (2015). *ABC del laboratorio, Volumen 21*(11-12), 579-582.
- azze, r. f. (2012). *tecnicas inmunoenzimaticas para ensayos clinicos de vacunas y estudios epidemiologicos* . Obtenido de SERIE MONOGRAFICAS : https://www.paho.org/cub/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=casas-editoriales&alias=742-pubfinlay-librotecinmunoparaclinvacunas2012&Itemid=226
- Baraba, J. (2003). Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Revista Mexicana de patología clinica*, 50(1), 20-32.
- Baron, c. (s.f.). *slide share* . Obtenido de ELISA .
- Boza, S. (2016). *Fundamentos de la Hematología*. San Jose, Costa Rica: Universidad De Costa Rica , ciudad universitaria Rodrigo Facio.
- CALAB INFORMA . (2016). *Aalisis de anticoagulante lupico por CALAB*.
- Cervera R, R.-I. G. (2009). Avances en enfermedades autoinmunes sistémicas: avances en síndrome antifosfolípido. Barcelona, España: MARGE Medica Books; 2009.
- Francisco Vargas Grajales, L. F. (2006). Síndrome Antifosfolípido: morbilidad y evolución de una cohorte de pacientes del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín-Colombia. *REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA*, volumen 3(2), 109-119.
- García, A. B. (2001). *quimioluminiscencia:una interesante alternativa para la deteccion analitica en sistema de flujo*. Obtenido de [http://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/28259/Ars%20Pharm.2001;42\(1-2\)81-107.pdf;jsessionid=A79BBAAFAF9E781586E042CDD06E6C99?sequence=1](http://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/28259/Ars%20Pharm.2001;42(1-2)81-107.pdf;jsessionid=A79BBAAFAF9E781586E042CDD06E6C99?sequence=1)
- Guzmán-Vázquez, E. (2014). *medigraphic* . Obtenido de las pruebas ELISA.
- I. Gil, E. J. (1989). *Acta Medica Colombiana*. 14(5), 321-332.
- J. castellano, A. P. (2008). síndrome antifosfolípido. *enfermdades reumaticas actualizacion SVR*, 183-206.
- Khamashta, M. (2012). *Síndrome antifosfolípido*. En: *Farreras Rozman. Tratado de medicina interna*. Barcelona: Elsevier. Decimosepta.
- Lirola MU, M. C., & 1:79-89. (s.f.).
- Loreta Rodriguez perez, D. C. (2015). síndrome antifosfolípidos en mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo: diagnóstico de laboratorio. *Scielo, revista cubana de hematología, inmunología y Hematoter.* , 340-348.

- Óscar Emilio Ruiz-Franco, M. E.-V.-V.-R.-S. (2011). Prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con conectivopatías. *An Fac med.*, :187-90.
- Pelusa H, V. M. (2012). Anticuerpos anti-anexina V y otros marcadores de actividad antifosfolipídica en mujeres abortadoras recurrentes con enfermedades autoinmunes. *. reumatologia* , 16-24.
- Raimondi, S. &. (s.f.). síndrome antifosfolípidos en embarazo.
- S. Gomez, M. S. (2013). Protocolo de diagnóstico de un paciente con anticuerpos anticardiolipina positivos. *Medecine- Programa de formación médica continuada*, 11(34), 2111-2115.
- Silvia S. Pierangeli, H. R. (2008). *síndrome antifosfolípido: mecanismo de patogenia, diagnóstico y tratamiento* . antioquia, Colombia : medicina y laboratorio .
- Silvia S. Pierangeli, H. R. (2008). Síndrome antifosfolípido: mecanismos patogénicos, diagnóstico y tratamiento. *Medicina & Laboratorio, Volumen 14*(Números 3-4), 111-124.
- Torrez, J. D. (2015). Fosfolípidos propiedades y sus efectos sobre la salud. *nutrición hospitalaria*, 31(1), 76-83.

8. ANEXOS



GUÍA DE ENTREVISTA 1

Introducción:

La siguiente entrevista es realizada por alumnos del quinto año de la carrera de Bioanálisis clínico con el propósito de conocer los detalles epidemiológicos sobre el síndrome antifosfolípidos en mujeres embarazadas en Nicaragua. La información obtenida de esta entrevista servirá para el desarrollo del tema para la modalidad de graduación de seminario con el tema específico: **Síndrome Antifosfolípidos en mujeres embarazadas**. Este instrumento pretende obtener de viva voz del entrevistado los conocimientos sobre este tema. Todas las respuestas obtenidas de esta entrevista serán utilizadas solo para fines académicos.

Datos generales

Nombre completo del entrevistado:

Edad:

Profesión u oficio:

Centro de trabajo:

Preguntas

- 1. ¿En qué rango de edades según usted se nota mayor incidencia del síndrome antifosfolípidos en las mujeres embarazadas?*
- 2. ¿Según su experiencia laboral como es la frecuencia de casos encontrados con respecto al síndrome antifosfolípidos en mujeres embarazadas?*
- 3. ¿Podría brindar una cifra aproximada de casos encontrados en los últimos años?*
- 4. ¿Cuál es la manifestación clínica según usted más frecuente de los criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome antifosfolípidos (SAF)?*
- 5. ¿Cuáles otras manifestaciones clínicas asociadas al SAF presentan los pacientes diagnosticados con SAF?*
- 6. ¿Cuáles pruebas de laboratorio son las más frecuentes utilizadas para el diagnóstico del SAF?*
- 7. ¿Se le realiza seguimiento a las mujeres diagnosticadas con SAF?*
- 8. ¿Qué consecuencias o complicaciones podrían haber en las mujeres embarazadas que son diagnosticadas con SAF?*



Guía de entrevista 2

Introducción:

La siguiente entrevista es realizada por alumnos del quinto año de la carrera de Bioanálisis clínico con el propósito conocer la importancia del rol del bioanalista de laboratorio en el diagnóstico del síndrome antifosfolípidos en mujeres embarazadas en Nicaragua. La información obtenida de esta entrevista servirá para el desarrollo del tema para la modalidad de graduación de seminario con el tema específico: **síndrome antifosfolípidos en mujeres embarazadas**. Este instrumento pretende obtener de viva voz del entrevistado los conocimientos sobre este tema. Todas las respuestas obtenidas de esta entrevista serán utilizadas solo para fines académicos.

Datos generales

Nombre completo del entrevistado:

Edad:

Profesión u oficio:

Centro de trabajo:

Preguntas

- 1. ¿Qué medidas se deben tomar en la fase pre analítica para la realización de las pruebas de anticardiolipina, anti beta glicoproteína 1 y anticoagulante lupico?*
- 2. ¿Qué medidas deben de tomarse durante la fase analítica en la realización de las pruebas de anticardiolipina, anti beta glicoproteína 1 y anticoagulante lúpico?*
- 3. ¿Qué medidas deben de tomarse durante la fase post analítica en la realización de las pruebas de anticardiolipina, anti beta glicoproteína 1 y anticoagulante lúpico?*
- 4. ¿Qué otra recomendación o información con respecto a las pruebas de laboratorio para el diagnóstico del SAF podría hacerle al médico para facilitar el diagnóstico del síndrome antifosfolípidos?*

ANTECEDENTES

En 1952, Moore describe una serie de pacientes que sufrían de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y que presentaban una prueba de VDRL positiva, test que utiliza un fosfolípido aniónico, la cardiolipina, como antígeno. En ese mismo año, Conley y Hartmann hablan de dos pacientes con LES que presentaban un inhibidor de la coagulación en circulación. Este anticuerpo podía inhibir los ensayos de coagulación in vitro pero esto no estaba asociado a diátesis hemorrágica. En 1972, Feinstein y Ra-paport nombran a este fenómeno anticoagulante lúpico (AL).

Un estudio realizado en Medellín, Colombia por Vargas, F. en el año 2006, se obtuvo como resultado de un total de 62 pacientes con un distribución en sexo del 83,9% de mujeres y 16,6% en hombre de edad mediana de edad de 28 años. De esto criterios el SAF la trombosis venosa fue el criterio mas frecuente y los anticuerpos anticardiolipina fueron las manifestaciones inmunológicas. El SAF primario se presento en 32,3% de los pacientes y el secundario se presento un 67,7%. Los pacientes tenían una enfermedad de inicio mas tardía y mayor numero de perdida fetales que pacientes con SAF secundarios. Los eventos trombóticos venosos ocurrieron mas que los arteriales.

La investigación *“incidencia de Anticuerpos Antifosfolípidos en pacientes con aborto espontaneo en el departamento de ginecología del Hospital Roosevelt durante el periodo enero- Diciembre 2009”*, realizado por Mata, D. en san Carlos Guatemala. Se estudiaron 85 pacientes donde el 30% se encuentra entre 15 a 25 años de edad, lo que refleja que la mayoría que cursan con un primer aborto son pacientes jóvenes; un 40% son primigestas, mientras que sólo un 10% son multíparas. La mayoría de pacientes (48%) tienen el diagnóstico de aborto incompleto, le siguen el aborto frustrado (34%), en curso (13%) e inevitable (5%). Acerca de la incidencia de los anticuerpos antifosfolípidos, para el anticoagulante lúpico (AL) 92% tiene resultado negativo, mientras que sólo 8% tiene resultado positivo. Para los anticuerpos anticardiolipina (ACL) IgM, el 73% tiene valores menores a 15 gpl y el 23% por encima de éste; lo cual refleja que es el antifosfolípido más frecuente en pacientes con aborto espontáneo.

La investigación “*Síndrome Antifosfolípidos: descripción de una cohorte de pacientes colombianos y evaluación de los factores de riesgo para trombosis*”, fue realizada por Mesa¹, M., Saldarriaga¹, C., Aguilar, C.; Builes¹, C. en el Año 2012. Se incluyeron 100 pacientes; 84 de ellos mujeres; edad promedio 37.6 años. El 59% de los pacientes correspondía a síndrome antifosfolípido secundario. La manifestación clínica más frecuente inicial y durante el seguimiento fue la trombosis venosa (56.52% y 47%, respectivamente), seguida por “manifestaciones no criterio” (23.91%), especialmente neurológicas. La trombosis venosa profunda fue recurrente en el 46%; 30% de los individuos presentó trombocitopenia severa. La ausencia de autoanticuerpos específicos discriminó entre formas primarias y secundarias. La diabetes mellitus fue un factor de riesgo significativo para trombosis venosa (6.4% vs. 0%; OR 2.205, IC 95%: 1.772–2.742) y el tabaquismo para enfermedad cerebrovascular (33.3% vs. 6%, OR 7.9, IC 95%: 1.5–41.324). donde se llega a la conclusión que esta cohorte de pacientes colombianos con síndrome antifosfolípido presenta alto porcentaje de manifestaciones no incluidas en los criterios clasificatorios, con compromiso orgánico grave, atípico y recurrente

El estudio “*Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en obstetricias en una serie de casos en Cuba 2016*”, realizado por Gil A. Reyes Llerena, Marlene Guibert Toledano, Rodolfo R. Álvarez Villanueva, Néstor Jesús Núñez Hernández, Raúl Vasallo Prieto. Las pérdidas fetales recurrentes constituyen un significativo problema clínico que ocurre entre 1-5 % de las mujeres en etapa reproductivas y que están generalmente asociadas a causas genéticas. El SAF es una causa de pérdidas fetales recurrentes con 3 o más pérdidas, se encontró que casi una cuarta parte (19/24 %) tuvo pérdida fetal en diferentes etapas de la gestación. De estas, 15 fueron abortos espontáneos (19 %) y hubo, cuatro muertes fetales que representaron 5 %. En pacientes con SAF, estas cifras resultan variables y se incrementan de forma significativa, por lo cual resulta necesario aplicar rigurosas medidas terapéuticas. Estudios han demostrado que entre 8-20 % de los embarazos se pierden en las primeras 20 semanas particularmente antes de la semana 12 en la cual ocurre 80 % de dichas pérdidas.

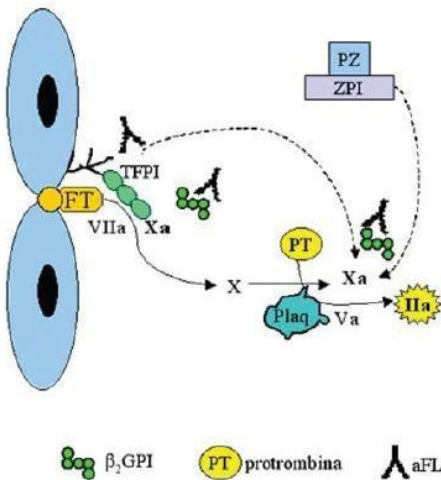


Figura 1. Acción de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) autoinmunes sobre los mecanismos antitrombóticos que controlan la actividad del factor Xa. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-38622014000200004&script=sci_arttext&lng=pt

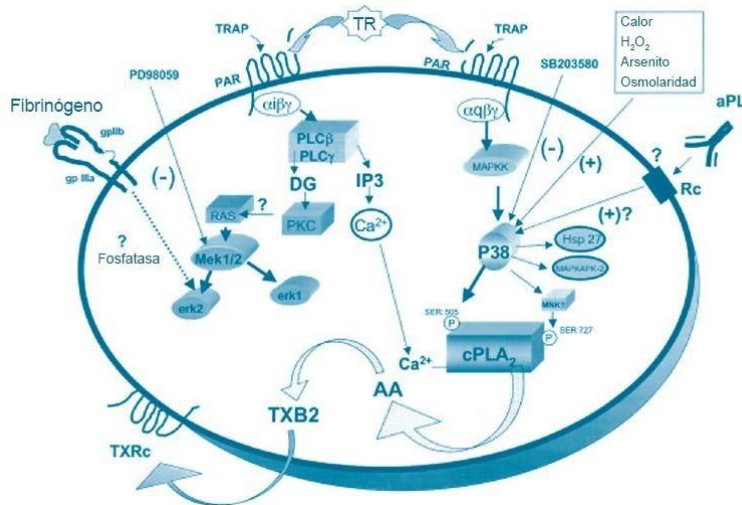


figura 2. Las posibles vías intracelulares plaquetaria activadas por anticuerpos antifosfolípidos https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09_sindrome_antifosfolipido.pdf

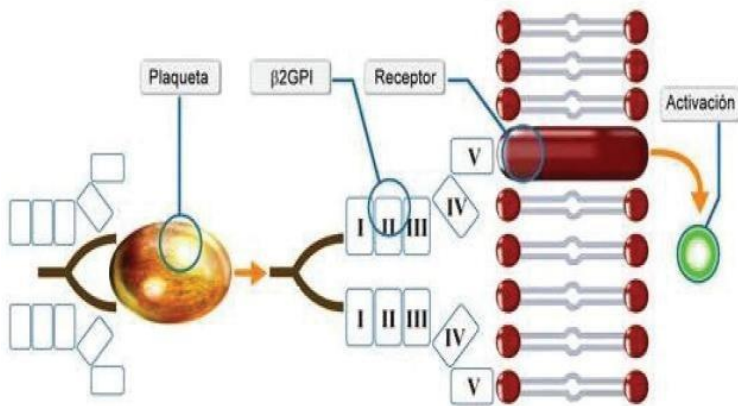


Figura 3. Representación esquemática de cómo los anticuerpos anti beta 2 glucoproteína I (B2-GPI) en complejo con la glucoproteína B2-GPI pueden interactuar con ciertos receptores de la superficie en las plaquetas y células endoteliales para inducir la activación celular.

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09_sindrome_antifosfolipido.pdf

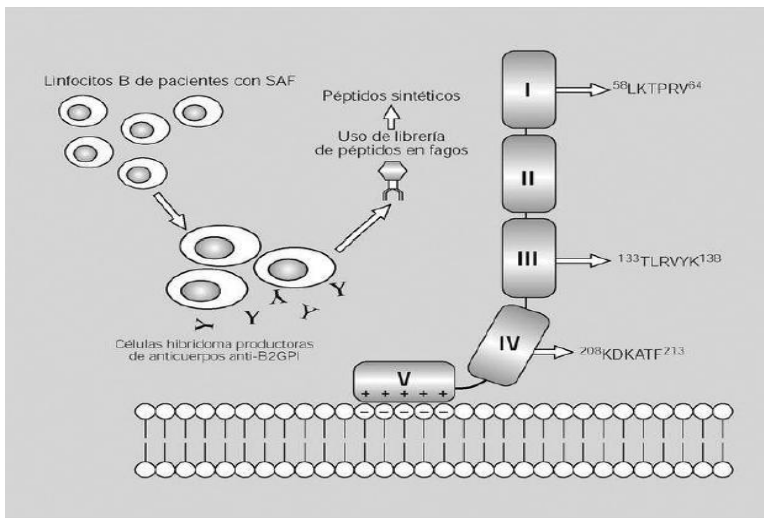


Figura 1. Los anticuerpos anti beta 2 glucoproteína I (B2-GPI) en complejo con la glucoproteína B2-GPI interactúan con ciertos receptores de la superficie de las membranas que poseen fosfolípidos,

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09_sindrome_antifosfolipido.pdf

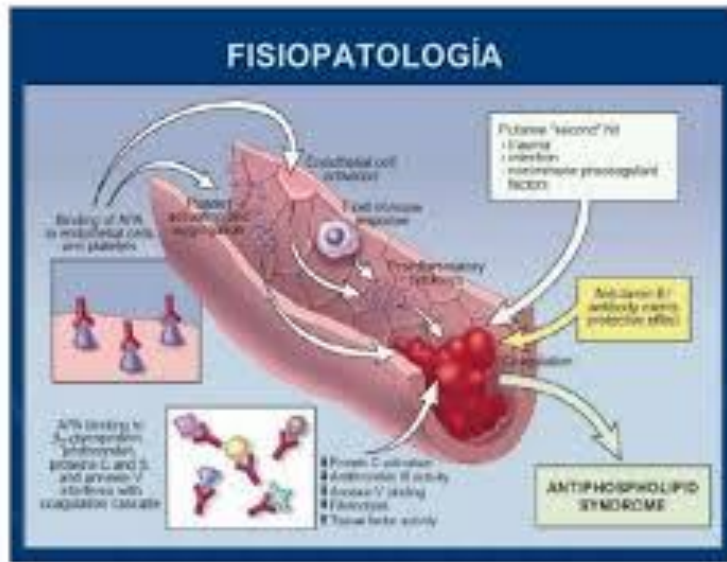


Figura 6. Formación de trombosis producido por anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos que se encuentran en las plaquetas.
<https://www.google.com/url?sa=i&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUK Ewjv6JWZwPjgAhWvwVkkKHQezDZ8QjRx6BAGBEAU&url=https%3A%2F%2Fes.slideshare.net%2Fnahuelaso%2Fsyndrome-antifosfolipidos&psig=A0vVawI4d8eiVVUtMhiwntxFkOND&ust=1552339163304826>

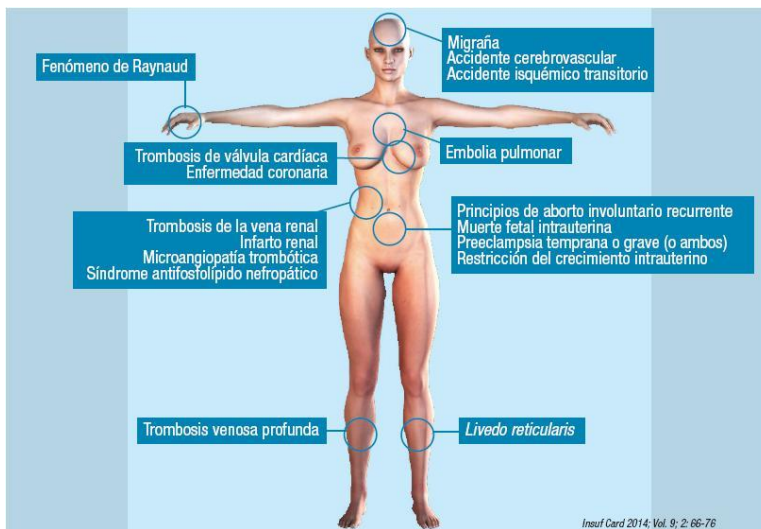


Figura 7. Manifestaciones clínicas del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQhvOy59PCWHXxJzjnNCHL4GEm2130qJuqwrD-5qHFWtZidcaLRrg>



Figura 8. Trombosis venosa profunda ocasionada en la parte inferior la izquierdo.
<https://image.slidesharecdn.com/safttb-110123234939-phpapp02/95/sindrome-antifosfolipido-27-728.jpg?cb=1295826669>