

2ej 11262



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

"FACTORES DE RIESGO DE INCUMPLIMIENTO TERAPEU-
TICO Y DESPERDICIO DE ANTIMICROBIANOS EN
RINOFARINGITIS, FARINGITIS Y DIARREA AGUDA"

TESIS CON
MALLA DE ORIGEN

T E S I S

Que para obtener el Grado Académico de
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS

p r e s e n t a

DRA. HORTENSIA REYES MORALES

Tutor: Dr. Héctor Guiscafre Gallardo

Co-Tutor: Dr. Gonzalo Gutiérrez

México, D. F.

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, el Dr. Héctor Gulscafre, por la sencillez con que me ha transmitido sus enseñanzas y me ha mostrado el camino de la investigación científica. Por su paciencia y su estímulo constante para mi superación.

A los Dres. Gonzalo Gutiérrez y Onofre Muñoz por la oportunidad y el apoyo que me brindaron para la realización de esta meta.

A los Dres:

Juan Calva,

Juan Garduño,

Ma. del Carmen Martínez,

Niels Wacrier,

Agradezco su interés por mi trabajo y las valiosas aportaciones que me permitieron enriquecerlo.

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
RESUMEN	2
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OBJETIVOS	10
HIPOTESIS	11
MATERIAL Y METODOS	12
TIPO DE ESTUDIO	12
UBICACION	12
CRITERIOS DE SELECCION	12
TAMAÑO DE MUESTRA	13
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	14
DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES	15
ESCALAS DE MEDICION	18
MEDICION DEL CONSUMO DE LOS MEDICAMENTOS Y DEFINICION DE CUMPLIMIENTO	18
MEDICION DEL DESPERDICIO	18
RECURSOS Y SUPERVISION	19
VALIDACION DEL CUESTIONARIO	19
ANALISIS ESTADISTICO	20
ASPECTOS ETICOS	20
RESULTADOS	21
DISCUSION	30
CONCLUSIONES	40
PROPUESTAS	41
PERSPECTIVAS DE INVESTIGACION	42
BIBLIOGRAFIA	43
CUADROS Y FIGURAS	48
ANEXOS	49

RESUMEN

El éxito de un tratamiento con antimicrobianos no sólo depende de la efectividad demostrada por el tratamiento elegido, sino también del grado con que el paciente cumple con la prescripción. La magnitud del problema de incumplimiento puede traducirse en fracasos terapéuticos y en un impacto económico derivado del desperdicio de los medicamentos no consumidos, sin embargo, en enfermedades de corta evolución estos aspectos ha sido poco estudiados.

Esta investigación se realizó con el objeto de: 1. Conocer la frecuencia del incumplimiento del tratamiento de antimicrobianos en pacientes con rino-faringitis y faringitis (IRA), y con diarrea aguda (DA) en unidades de atención médica primaria; 2. Analizar los posibles factores de riesgo relacionados con incumplimiento, y 3. Conocer la diferencia en el desperdicio de antimicrobianos entre rino-faringitis y faringitis, y diarrea aguda, y entre el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y la Secretaría de Salud (SSA).

El estudio se realizó en 4 unidades de atención médica primaria de la Ciudad de México (2 unidades del IMSS y 2 de la SSA). Se incluyeron 222 pacientes con diagnóstico clínico de rino-faringitis o faringitis y 155 con diagnóstico clínico de DA, de menos de 15 días de evolución, en quienes se efectuó la prescripción de algún antibiótico. A estos pacientes se les interrogó por medio de un cuestionario el día de la consulta médica y al término del tiempo de tratamiento prescrito se les efectuó una visita domiciliaria donde se aplicó otro cuestionario y se midió consumo de los antibióticos por observación directa. Por medio de estos cuestionarios se obtuvo información sobre las características de los pacientes, del padecimiento, del esquema terapéutico y de la comunicación médico-paciente; además se realizó una entrevista con los médicos que atendieron estos casos, para obtener información sobre su perfil profesional.

Se consideró incumplimiento cuando el consumo del antibiótico fue menor del 80% de la cantidad prescrita, y el desperdicio se calculó midiendo la diferencia entre la cantidad prescrita o adquirida y la consumida.

La frecuencia de incumplimiento fue de 60% en IRA y de 55.5% en DA. Los factores de riesgo que por medio de análisis de regresión logística mostraron asociación a incumplimiento del tratamiento fueron: 1) la duración del padecimiento mayor a 7 días después de la consulta (RM 2.95), la indicación de 3 o más dosis al día de antimicrobiano (RM 2.47), los tratamientos de más de 7 días (RM 1.94), la edad del paciente menor de 15 años (RM 1.89) y el desconocimiento por el paciente del nombre del médico (RM 1.87). El desperdicio de antimicrobianos en relación a lo otorgado o adquirido, fue un 50% menor en la SSA en ambos padecimientos. (39.3 vs 21.2% en IRA y 32.6 vs 16.4% en DA).

De acuerdo a estos resultados, se propone, en unidades de atención primaria, la utilización de esquemas de tratamiento simplificados, la información a los pacientes por los médicos acerca de su padecimiento y la importancia del cumplimiento del tratamiento y la modificación de procedimientos administrativos que favorezcan una mejor comunicación médico-paciente. El desperdicio podría reducirse por la utilización de normas de tratamientos simplificados en el IMSS y la distribución de los medicamentos a granel en la SSA.

ANTECEDENTES

Cumplimiento o adherencia terapéutica se ha definido como el proceso a través del cual el paciente lleva a cabo adecuadamente las indicaciones del médico para el manejo de alguna enfermedad¹. En un sentido más amplio se ha considerado como el grado en que la conducta de una persona en los términos de toma de la medicación, seguimiento de dietas y cambios en el estilo de vida, coincide con los consejos médico y sanitarios². La falta de cumplimiento se ha identificado como un serio problema en la práctica clínica, existiendo tres modalidades posibles: 1) Falla desde el inicio del tratamiento. 2) Terminación prematura de la terapia. 3) Seguimiento incorrecto de las instrucciones, incluyendo prescripciones. Todo ello puede llevar a cuatro tipos de errores: a. de omisión; b. de propósito (tomar un medicamento por razones equivocadas); c. de dosis; d. de tiempo o secuencia³. Aunque la consecuencia más evidente del incumplimiento se refleja en que el paciente no recibe el beneficio completo del tratamiento, existen otros aspectos que deben tomarse en cuenta, como son la dificultad en la interpretación de la eficacia del tratamiento³, lo que favorece la modificación de las decisiones del médico en su práctica terapéutica y el impacto en los costos debido al desperdicio de los medicamentos no consumidos^{4,5}. La magnitud del problema es más evidente si se considera que este fenómeno tiene innumerables determinantes y difícilmente se puede predecir y diagnosticar⁶. Los factores que se han encontrado asociados a incumplimiento, o que se ha propuesto deben ser estudiados como posibles factores de riesgo son los siguientes^{1,4-16}:

1. Tipo de enfermedad (aguda o crónica, factores pronósticos de la misma).
2. Características de los pacientes (estado socioeconómico, conocimiento de su padecimiento y de su tratamiento).
3. Esquema terapéutico (presentación de los medicamentos, vía de administración, dosis, intervalo de dosis, duración del tratamiento).
4. Relación médico-paciente (grado de comunicación personal, información por el médico

y comprensión del paciente acerca de su enfermedad y su tratamiento, así como el beneficio derivado del mismo).

5. Características de la institución que presta los servicios de salud (otorgamiento de educación para la salud, de medicamentos sin costo, de incapacidad laboral).

6. Factores inherentes al médico (edad, sexo, años de práctica clínica, especialidad médica).

7. Satisfacción con la atención recibida (grado en el que se cumplen las expectativas del paciente).

La búsqueda de la posible asociación de estas variables con la falta de cumplimiento terapéutico implica dificultades, principalmente en términos de definir los métodos más válidos para llevar a cabo la medición del consumo de medicamentos. No se ha encontrado hasta la fecha un método ideal¹⁷, objetivo para obtener datos confiables, aceptable para el paciente, con el fin de lograr su cooperación, fácil de realizarse y con un costo mínimo. Los que se han usado incluyen:

a). El juicio clínico. Se basa en el "conocimiento del paciente" por el médico, quien predice el cumplimiento. Este método se ha encontrado que tiene una correlación menor al 0.50¹⁸.

b). La respuesta al tratamiento. Sería una buena técnica si el régimen recomendado fuera realmente efectivo; sin embargo, solo es útil en situaciones en las que el cumplimiento perfecto garantiza el éxito terapéutico; en la mayoría de las ocasiones esto no ocurre, y además, muchos padecimientos remiten espontáneamente independientemente del tratamiento y de su cumplimiento^b.

c). La entrevista a pacientes. Es fácil de realizar pero puede sobreestimar el cumplimiento¹⁹. Se ha encontrado que tiene una baja sensibilidad (menos de 40%), pero su especificidad es elevada (más del 90%) tanto en pacientes con enfermedades crónicas^b como en agudas²⁰.

d). La cuantificación directa de los medicamentos en el domicilio del paciente. Brinda información precisa al permitir observar los medicamentos sobrantes. Tiene algunas

limitaciones, ya que no define exactamente cuándo se inició el tratamiento o la frecuencia de la dosis consumida^{6,17}.

e). Los niveles sericos o urinarios de drogas, o marcadores farmacológicos. Pueden ser muy útiles, particularmente en medicamentos con vida media prolongada; los métodos analíticos recientes permiten efectuar mediciones tanto cualitativas como cuantitativas. Estas técnicas especiales, en ocasiones no están disponibles para todos los medicamentos, tienen un costo elevado y frecuentemente sólo permiten determinar el cumplimiento de las últimas dosis administradas⁶.

Recientemente se ha desarrollado un método electrónico para la monitorización de cumplimiento terapéutico en medicamentos administrados por vía oral en forma de tabletas; este método consiste en un microprocesador que registra la fecha y hora en que el frasco es abierto, asumiendo que representa una dosis ingerida; posteriormente la información se transmite a una base de datos para su análisis posterior²¹. Evaluaciones iniciales del mismo indican que es especialmente útil para identificar cumplimiento parcial, ofreciendo como ventajas el tener un registro escrito y permitir al médico una apreciación más exacta²², pero aún se encuentra limitado por su poca disponibilidad y alto costo.

Otro aspecto que es fundamental en el estudio del cumplimiento es la definición de un nivel de corte que divida al grupo que cumple del que no lo hace, en relación al porcentaje de medicamento consumido. Se han propuesto niveles arbitrarios de corte, con el fin de simplificar la clasificación de los pacientes, y el más utilizado ha sido el de 80%⁶. Sin embargo, algunos regímenes de tratamiento requieren que el consumo del medicamento sea completo para considerar cumplimiento, por lo que en estos casos se deberá ser más estricto para la calificación del mismo¹⁸. El incumplimiento de los tratamientos ha sido motivo de atención en investigación tanto clínica como en ciencias sociales en los últimos 20 años²³ y se ha estudiado ampliamente en tratamientos a largo plazo^{1,12,18,24-28}. A pesar de lo anterior, la dificultad para lograr datos adecuados por la utilización de diferentes métodos de

medición y de criterios para definir cumplimiento ha contribuido a que las conclusiones sean variables y en muchas ocasiones contradictorias. Con menor frecuencia se ha estudiado el incumplimiento en padecimientos agudos y aun menos frecuentemente en tratamientos con antimicrobianos. En una revisión de la literatura publicada de 1975 a 1990 se identificaron 24 estudios que analizaron este aspecto; de ellos, el 60% fueron realizados en pacientes con otitis media aguda, 13% analizaron estrategias para incrementar cumplimiento terapéutico en padecimientos agudos en general y el resto (4 estudios), midieron cumplimiento en diversos padecimientos infecciosos agudos. Solo la mitad de ellos analizaron el método de medición comparándolo con un estándar de oro, que generalmente fue la cuenta directa de los medicamentos o el análisis urinario. Hubo variación en la determinación del nivel de corte y por lo tanto, en las conclusiones en relación a la frecuencia de cumplimiento^{8,20,29-42}. En estos estudios la entrevista a pacientes mostró la mayor eficacia de medición, seguida de la observación directa de los medicamentos. La curación clínica como parámetro para medición de cumplimiento no reveló niveles adecuados de eficacia. El análisis urinario fue utilizado en todos los reportes como el estándar de oro.

En México Martínez³¹, en 1987, en una investigación para evaluar un esquema tipo algoritmo en el tratamiento de diarrea aguda (DA), encontró, en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), un incumplimiento de 31% en antimicrobianos, de 47% en medicamentos sintomáticos y de 34% en hidratación oral y como factores asociados al no cumplimiento en antimicrobianos, la edad menor de 1 año, no haber entendido la prescripción del médico y duración de la consulta menor de cinco minutos. Posteriormente, en 1989, nuestro grupo de trabajo midió incumplimiento de medicamentos como parte de un análisis de los patrones de prescripción terapéutica en infección respiratoria aguda (IRA) y DA en el IMSS y la Secretaría de Salud (SSA)⁴³; este estudio demostró incumplimiento entre 24 y 47%, siendo éste significativamente menor en el IMSS. En ambos trabajos, el criterio para definir incumplimiento fue diferente, por lo que los resultados no son comparables.

El estudio del desperdicio de los medicamentos ha sido evaluado con menor frecuencia,

aunque se reconoce su implicación en los costos de la atención médica⁴⁴. Estos costos son variables dependiendo de la institución que otorga los servicios de salud, por las condiciones distintas de prescripción de medicamentos⁴⁵; éstos pueden ser otorgados sin costo directo para el paciente como en el IMSS, o adquiridos por él por medio de compra como en la SSA, ya sea en una farmacia institucional o privada.

Debemos hacer énfasis que en las unidades de atención médica primaria de nuestro medio, se prescriben antimicrobianos en la mayoría de los casos de DA y de IRA: 76.3% y 78% respectivamente^{45,46}. La corta evolución de estos padecimientos favorece el desperdicio al suspenderse el tratamiento, en más de la mitad de los casos³¹. Este aspecto adquiere mayor relevancia si se considera que en este tipo de unidades, los antibióticos representan más del 30% del costo total de los medicamentos que se prescriben para el tratamiento de la DA⁴⁷.

JUSTIFICACION

El éxito de un tratamiento con antimicrobianos no sólo depende de la efectividad demostrada por el esquema terapéutico elegido, sino también del grado con que el paciente cumple con la totalidad de la prescripción. Se ha demostrado en múltiples estudios, que en padecimientos crónicos la proporción de pacientes que no cumplen con la prescripción del medico puede llegar a mas de 50%, y que ello puede estar relacionado con diversos factores de riesgo^{1,6,18}; entre los más importantes pueden mencionarse la complejidad del esquema de tratamiento, la inadecuada relación medico-paciente y el pronóstico de la enfermedad^{1,7,14,20}.

Se ha estudiado poco el problema de incumplimiento en enfermedades de corta evolución, y la mayoría de las investigaciones abordan sólo la frecuencia del fenómeno con diferentes técnicas de medición y en el mejor de los casos, comparan la presencia de algunas variables entre los grupos de pacientes que cumplen su tratamiento con los que no lo cumplen. Por esta razón, aún se desconocen un número importante de los posibles factores de riesgo que determinan este incumplimiento. La magnitud del problema de incumplimiento puede traducirse en fracasos terapéuticos y también en un impacto económico para el mismo paciente y para la institución debido al monto pagado por los medicamentos no consumidos. Sin embargo, no existe información consistente que defina estos aspectos, por lo que consideramos trascendente investigar la frecuencia con la que se presenta incumplimiento de los tratamientos con antimicrobianos, los factores de riesgo que lo determinan y el grado de desperdicio derivado del mismo.

En México, los padecimientos infecciosos agudos y en particular las infecciones respiratorias altas y la diarrea son las principales causas de consulta en unidades de atención médica primaria⁴⁸, por lo que hemos considerado adecuado tomarlos como modelos representativos para el estudio de este problema. Aunque sabemos que la mayoría de estos padecimientos son autolimitados, y el incumplimiento del tratamiento no influiría en su evolución, creemos que es posible:

a) poder aplicar los resultados obtenidos en otras enfermedades agudas donde el incumplimiento sí es importante, como en faringoamigdalitis estreptocócica, otitis media aguda o infecciones de vías urinarias, padecimientos cuya baja frecuencia dentro de la consulta de atención primaria no permite un análisis con el número de casos requerido.

b) cuantificar el desperdicio de los medicamentos prescritos y tener una idea del impacto económico que este desperdicio representa.

Además, por ser el IMSS y la SSA las instituciones que atienden el mayor número de pacientes dentro del Sector Salud, se seleccionaron como las más apropiadas para los fines de este estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. Cuál es la frecuencia de incumplimiento terapéutico de antimicrobianos en pacientes con rinoфарингитис y faringitis y con diarrea aguda?
2. Qué factores de riesgo se relacionan con incumplimiento del tratamiento?
3. El desperdicio de antimicrobianos es diferente de acuerdo al padecimiento y a la institución?

OBJETIVOS

1. Conocer la frecuencia del incumplimiento del tratamiento de antimicrobianos en pacientes con rinoфарингитис y faringitis, y con diarrea aguda en unidades de atención primaria.
2. Analizar los posibles factores de riesgo relacionados con incumplimiento: las características del padecimiento, las características del paciente, el esquema terapéutico, la comunicación médico-paciente, el perfil profesional del médico y las características de dos instituciones diferentes de atención primaria.
3. Establecer la diferencia en el desperdicio de antimicrobianos entre rinoфарингитис y faringitis, y diarrea aguda, y entre el IMSS y la SSA.

HIPOTESIS

1. La frecuencia de incumplimiento terapéutico de antimicrobianos será mayor al 25% en rinofaringitis y faringitis y al 50% en diarrea aguda.

2. Los factores de riesgo relacionados con incumplimiento, estarán asociados a una deficiente comunicación del médico con el paciente, a una mayor duración del padecimiento y a un esquema terapéutico complejo, y no al estado socioeconómico de los pacientes, a las características del médico o de la institución.

3. El desperdicio de antimicrobianos será mayor en el IMSS que en la SSA y en diarrea aguda que en rinofaringitis o faringitis agudas.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO: Casos y controles anidado en una cohorte.

UBICACION: Unidades de atención médica primaria en la Delegación Coyoacán: del IMSS

(unidades de medicina familiar [UMF] No.7 y No.46), y de la SSA (centros de salud [CS]

TIII-A Margarita Chorné y Culhuacán), con las siguientes características:

INSTITUCION	UNIDAD	NUMERO DE MEDICOS	NUMERO DE CONSULTAS*	CONSULTAS OTORGADAS	
				IRA	DA
IMSS	UMF 7	9** turno mat.	41 533	6 445	1 770
	UMF 46	18 turno mat.	79 079	11 190	2 309
SSA	CSTIIIA M.CHORNE	12	30 193	2 449	1 524
	CSTIIIA CULHUACAN	12	25 500	2 495	374
T O T A L			176 305	22 579	5 977

*DATOS ENERO-JUNIO DE 1989

**NUMERO DE MEDICOS QUE ATIENDEN POBLACION DE LA DELEGACION COYOACAN

CRITERIOS DE SELECCION.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. IRA. Pacientes con diagnóstico clínico de rinofaringitis o faringitis con evolución igual o menor a 15 días sin diarrea agregada.
2. DA. Pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad diarreica aguda con evolución igual o menor a 15 días sin IRA agregada.
3. Para ambos padecimientos fue necesario que el médico hubiera efectuado la prescripción de algún antimicrobiano sin importar el tratamiento previo a la consulta.
4. El domicilio de los pacientes debió de estar en la zona de influencia de las unidades (Delegación Coyoacán).

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyeron los pacientes en quienes:

1. No se pudo definir la cantidad o tiempo del antimicrobiano prescrito.
2. No aceptaran contestar el cuestionario.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

Se eliminaron y se consideraron como pérdidas los pacientes en los que:

1. No fue posible medir por observación directa el cumplimiento de la prescripción.
2. No se localizó el domicilio para el seguimiento.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Considerando un nivel alfa de 0.05 y un nivel beta de 0.20, el número de pacientes requerido para probar cada hipótesis fue el siguiente:

HIPOTESIS 1.

Se utilizó la fórmula para estudios de población de acuerdo a⁴⁹: $Z \cdot 1 - \alpha / 2P(1-P) / d^2$

POBLACION (Número de consultas estimadas en un año)	DIARREA AGUDA	INFECCION RESPIRATORIA AG.
	11 954	45 158
Frecuencia estimada de incumplimiento	50 %	25 %
Diferencia máxima tolerada entre la frecuencia real en la población y la frecuencia en la muestra	7.5%	7.5%
Seguridad de la diferencia	95 %	95 %
Tamaño de muestra calculado	169	128

HIPOTESIS 2.

Se calculó un tamaño de muestra que permitiera detectar un riesgo relativo mínimo de 2 entre los casos (pacientes con IRA o DA que no cumplieron) y los controles (pacientes con IRA o DA que cumplieron). Se consideró una exposición máxima al factor de riesgo entre los controles de 50% y se utilizó la siguiente fórmula⁵⁰:

$$n = 2 p q (Z\alpha + Z\beta)^2 / (p_1 - p_2)^2$$

n = 132 casos y 132 controles.

HIPOTESIS 3.

Con el antecedente de un estudio previo en diarrea aguda que mostró un desperdicio de 33%⁴⁷, se efectuó el cálculo para detectar una diferencia mínima de 20% entre grupos con la fórmula⁵¹:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{P(1-P)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_0(1-P_0)^2}}{(P_1 - P_0)^2}$$

n = 91 pacientes por grupo

Se planearon estudiar 200 pacientes con rino-faringitis o faringitis y 200 pacientes con DA (50% de ellos correspondientes a cada institución) para tener un excedente de por lo menos 15% en relación a los tamaños de muestra requeridos para probar cada hipótesis. Por existir en el IMSS una mayor demanda de consulta por pacientes adultos, y en la SSA por pacientes pediátricos, la muestra se estratificó por edades para asegurar el mismo número de individuos en ambas instituciones: 50% menores de 5 años, 25% entre 5 y 24 años y 25% mayores de 24 años. Se seleccionó esta estratificación por la mayor frecuencia de los padecimientos a estudiar en la población pediátrica.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO (Figura 1): Se seleccionaron diariamente un promedio de tres pacientes en cada unidad durante el turno matutino, de acuerdo a la demanda de consulta hasta completar el número señalado (muestreo por cuota); por medio de un recorrido en la sala de espera, se captaron a los primeros pacientes encontrados que asistieran a consulta con algún cuadro de IRA o DA como principal motivo. A ellos se les aplicó un cuestionario dividido en dos partes, la primera previa a la consulta, donde se investigaron datos de identificación, cuadro clínico y tratamiento administrado previamente; asimismo, se midió el tiempo de espera de la consulta y la duración de la misma. En la segunda parte, posterior a la consulta y en quienes se corroboraron los criterios de inclusión, se registraron las características de la comunicación médico-paciente, los antimicrobianos prescritos y las indicaciones de administración de los mismos, tanto por interrogatorio como por medio de la receta otorgada. En el

expediente clínico, se verificó el diagnóstico de rinofaringitis, faringitis o enfermedad diarreica aguda (cuestionarios 1 y 2 anexos). La entrevista se realizó directamente al paciente cuando la edad fue de 15 años o más, y en los menores de 15 años las respuestas fueron dadas por la madre o el familiar acompañante.

Posteriormente, se efectuó una visita domiciliaria el último día del tratamiento de acuerdo a la indicación del médico. En la visita se obtuvo información sobre la evolución clínica del padecimiento, la adquisición de los antimicrobianos y se verificó por interrogatorio y observación directa de los medicamentos sobrantes el consumo de los mismos y en caso de que el paciente hubiera suspendido el tratamiento, se registró el motivo. Asimismo, se registró información sobre las condiciones socioeconómicas y los conceptos del paciente o del familiar responsable en el caso de los niños sobre su enfermedad y su tratamiento (cuestionarios 3 y 4 anexos).

Por otro lado, el investigador responsable efectuó una entrevista personal con los médicos de las unidades, aplicándoles un cuestionario que proporcionó información sobre su perfil profesional (cuestionario del médico anexa).

DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES

I. CARACTERISTICAS DEL PADECIMIENTO.

- a) Tiempo de evolución previo a la consulta (numero de días).
- b) Tratamiento previo con antibióticos (nombre del antibiótico).
- c) Cuadro clínico (Sintomatología). En IRA: cefalea, disfagia, mialgias, inflamación de ganglios, tos, fiebre y rinorrea. En DA: náuseas, sed, cólico, vómito, fiebre, pujo y sangre en evacuaciones.
- d) Duración del cuadro después de la consulta (numero de días).

II. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

a) Demográficas: edad (años cumplidos), sexo, ocupación

b) Socioeconómicas: escolaridad (buena = 7 años o más, regular = 4-6 años, mala = 3 años o menos). Condiciones de la vivienda de acuerdo a los siguientes indicadores: tipo de pisos, abastecimiento de agua, disponibilidad de drenaje y número de personas por habitación. Con estos indicadores se clasificó de acuerdo al índice de nivel socioeconómico propuesto por M. Bronfman (INSE) y ya validado en esta misma área geográfica²².

c) Conceptos sobre la enfermedad y su tratamiento (correcto o no) de acuerdo a los siguientes criterios:

CONCEPTO	RESPUESTA CORRECTA
IRA:	
Duración de la mayoría de las IRA.	Entre 3 y 14 días.
Conducta para controlar la fiebre en los niños	Baños tibios y/o antitérmicos a dosis terapéuticas.
Conducta para tratar el catarro.	La misma anterior mas remedios caseros.
Conducta para controlar la tos.	Remedios caseros.
Autoprescripción de antibióticos.	No recomendable.
DA.	
Forma de prevenir la deshidratación.	Administración de suero OMS
Forma de prevenir la desnutrición.	Dar alimentación habitual.
Conducta a seguir los primeros 5 días si la diarrea continua.	Administrar suero OMS.
Forma de prevenir nuevos cuadros.	Cualquier concepto acerca de higiene en los alimentos.
d) Suspensión del tratamiento (motivo).	

III. ESQUEMA TERAPEUTICO.

- a) Tipo de antibiótico (nombre del antibiótico).
- b) Pertenencia al cuadro básico.
- c) Cantidad prescrita (miligramos).
- d) Presentación (tabletas, suspensiones, ampolletas)
- e) Vía de administración (oral, intramuscular).
- f) Dosis (miligramos por cada administración).
- g) Intervalo de dosis (número de dosis por día).
- h) Tiempo de tratamiento indicado (numero de días).

IV. COMUNICACION MEDICO-PACIENTE.

- a) Consultas previas con el médico.
- b) Conocimiento del nombre del médico.
- c) Información por el médico del diagnóstico y de las instrucciones de prescripción.
- d) Comprensión de las indicaciones por parte del paciente.
- e) Tiempo de espera para recibir consulta (minutos de duración).
- f) Duración de la consulta médica (minutos de duración).

V. CARACTERISTICAS DE LA INSTITUCION.

- a) IMSS o SSA.
- b) Medicamentos otorgados o no por la institución.
- c) Otorgamiento de Incapacidad laboral.

VI. CARACTERISTICAS DEL MEDICO.

- a) Edad (años cumplidos).
- b) Sexo.

- c) Actividades médicas extrainstitucionales.
- d) Estudios de posgrado.
- e) Actividades docentes y de investigación.

ESCALAS DE MEDICION: Para las variables cuantitativas nominales u ordinales se utilizaron las mismas escalas de medición; las variables continuas se midieron con escala de intervalo. Con las características socioeconómicas se integró el índice de nivel socioeconómico (INSE).

MEDICION DEL CONSUMO DE LOS MEDICAMENTOS Y DETERMINACION DE INCUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO.

Se efectuó interrogatorio y observación directa, registrándose el número de tabletas, los mililitros en caso de suspensiones y las cajas en caso de medicamentos de uso parenteral. Tanto la cantidad prescrita como la consumida se convirtieron a miligramos. El cálculo se efectuó de acuerdo a dosis administrada del medicamento, intervalo de dosis y días de tratamiento, así como dosis total consumida, comparándose con lo que debió consumirse.

Se consideró que el paciente cumplió con el tratamiento cuando se consumió el 80% o más de la cantidad prescrita, y que no cumplió cuando consumió menos del 80% del medicamento prescrito.

MEDICION DEL DESPERDICIO.

El desperdicio de los antimicrobianos se estableció registrándose la diferencia entre el medicamento prescrito y otorgado, y el consumido, y en el caso de la SSA donde los medicamentos son adquiridos por el paciente, se midió también la diferencia entre lo adquirido y lo consumido.

RECURSOS Y SUPERVISION

Se contó con 4 pasantes de enfermería, una por cada unidad médica, que fueron especialmente capacitadas para la aplicación de los cuestionarios y la medición de cumplimiento, por medio de un curso de una semana de duración y un estudio piloto en las unidades. El investigador responsable (H.R.) efectuó de manera simultánea con las encuestadoras el 25% de las entrevistas de cada una a lo largo del estudio para verificar el control de calidad de las mismas. No se informó al personal encuestador acerca de los objetivos de la investigación con el fin de evitar interpretación de la información recolectada.

VALIDACION DEL CUESTIONARIO

Por el tipo de estudio efectuado, no existió un criterio externo con el cual comparar las respuestas del cuestionario, y únicamente se evaluó su reproducibilidad⁵³. Los cuestionarios diseñados constaron de preguntas que debían formularse textualmente con 42 ítems con respuestas precodificadas y 13 ítems con respuestas abiertas para codificación posterior. Para medir la variabilidad interobservador se aplicaron simultáneamente 12 cuestionarios por las 4 encuestadoras efectuando el interrogatorio una encuestadora diferente en cada ocasión mientras que el resto anotaron las respuestas, y observaron y registraron el consumo de los antimicrobianos indicados de manera independiente. Se efectuó la medición de la variabilidad interobservador en los siguientes apartados por medio del índice de Kappa⁵⁴, con ponderación en los puntos 2 y 3.

1. Conceptos de la enfermedad y su tratamiento, por ser respuestas que el paciente o familiar respondió de manera abierta y que debían ser anotadas textualmente. La evaluación se efectuó por el número de respuestas correctas o incorrectas que cada encuestadora registró.
2. Características de la vivienda y escolaridad del jefe de familia, por corresponder a los indicadores del índice de nivel socioeconómico y ser de especial importancia su precisión para la calificación del mismo (Bueno, regular, malo).

J. Medición de la cantidad de medicamento consumido, por ser la variable de resultado. (menos de 50% de consumo, de 51 a 79% y 80% o más).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para determinar la frecuencia de cumplimiento de establecimiento porcentajes por Institución y padecimiento y para analizar comparabilidad entre los grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrada⁵⁵, considerándose significativo un valor de p menor a 0.05.

Los factores de riesgo fueron analizados dividiendo a los pacientes en relación a su cumplimiento, obteniéndose razón de momios con intervalo de confianza de 95% en cada uno de ellos, así como significancia estadística⁵⁶. Aquellos que resultaron significativos se analizaron por medio de regresión logística⁵⁹ con el fin de ajustar el peso de cada variable con incumplimiento.

El análisis del desperdicio se realizó en dos etapas: en la primera se efectuó una comparación por institución de los gramos prescritos por paciente de cada antimicrobiano mediante la prueba de comparación de promedios para grupos independientes (t de Student para grupos independientes)⁵⁷. En la segunda se obtuvo la cantidad de desperdicio de acuerdo a lo prescrito en ambas instituciones y de acuerdo a lo adquirido en los casos de la SSA, y se comparó este desperdicio con la prueba de Chi cuadrada⁵⁵, entre instituciones y entre IRA y DA.

ASPECTOS ETICOS.

A todos los pacientes se les solicitó autorización verbal para la aplicación de los cuestionarios, informándoles sobre la confidencialidad y utilización de los datos proporcionados para fines estadísticos. Por tratarse de una investigación sin riesgo, no requirió de obtención de carta de consentimiento informado de acuerdo a la Ley General de Salud⁵⁸.

RESULTADOS

TAMAÑO DE MUESTRA OBTENIDO.

El período de tiempo destinado a la recolección de los datos fue de 14 meses: de julio de 1990 a agosto de 1991. Durante ese lapso se obtuvieron 439 pacientes, de los que se eliminaron 62 por pérdida durante el seguimiento, por lo que para el análisis final se contó con 377 pacientes: 222 de IRA y 155 de DA. De acuerdo al tamaño de muestra requerido para cada hipótesis, la distribución de la muestra obtenida fue la siguiente:

HIPOTESIS	TAMAÑO DE MUESTRA CALCULADO		TAMAÑO DE MUESTRA OBTENIDO	
1.FRECUENCIA DE NO CUMPLIMIENTO POR PADECIMIENTO	D.A.	169	D.A.	155
	I.R.A.	128	I.R.A.	222
2.FACTORES DE RIESGO DE NO CUMPLIMIENTO	CASOS	132	CASOS	219
	CONTROLES	132	CONTROLES	158
3.DIFERENCIA DEL DESPÉR DICIO POR PADECIMIENTO E INSTITUCION	96 PACIENTES		165 IMSS	155 DA
	POR GRUPO		212 SSA	222 IRA

DETERMINACION DE LA CONFIABILIDAD DEL CUESTIONARIO APLICADO.

Al analizar el nivel de concordancia entre los registros realizados por las encuestadoras en 12 cuestionarios aplicados simultáneamente, se obtuvieron los siguientes resultados:

Conceptos de la enfermedad, Kappa 0.61.

Índice de nivel socioeconómico, Kappa ponderada 0.70.

Medición del medicamento consumido, Kappa ponderada 0.62.

ANALISIS DE LOS CASOS PERDIDOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Los 62 casos eliminados por haberse perdido durante el seguimiento (48 de IRA y 14 de DA) correspondieron al 16.4% del total de la muestra, siendo los motivos de pérdida:

a) Imposibilidad para la observación directa del cumplimiento: 53.3%.

- a) Imposibilidad para la observación directa del cumplimiento: 53.3%.
- b). Falta de localización del domicilio: 41.9%
- c). Error en el registro del consumo por el personal encuestador: 3.2%
- d). Falta de cooperación para proporcionar la información en el domicilio: 1.6%.

De estos casos incompletos, en todos se contó con la información obtenida en la unidad médica, y en aquellos que se excluyeron por no poderse verificar el consumo de los medicamentos, se registró el resto de la información del cuestionario domiciliario. Con estos datos, se efectuó un análisis de las características de los pacientes y se comparó con el resto de la muestra. De todas las variables investigadas, sólo se encontró diferencia significativa ($p < 0.05$) en las siguientes: mayor frecuencia del jefe de familia con ocupación en servicios y menor número de viviendas con drenaje. Esta diferencia no se reflejó al comparar los grupos de manera global por medio del INSE.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

En la mayor parte de las variables analizadas los resultados fueron similares para ambos padecimientos por lo que se describirán de manera global y se mencionaran las diferencias para cada caso en particular.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (CUADRO 1). La edad de los pacientes se distribuyó de acuerdo a los criterios de estratificación de la muestra. No hubo diferencia en relación al sexo y más de la mitad de los pacientes mayores de 15 años habían cursado secundaria o un grado mayor. La ocupación predominante fue la de empleo y hubo un alto porcentaje de pacientes dedicadas a las labores del hogar, llegando a casi el 50% en los casos de IRA. En menor proporción hubo obreros y el resto se distribuyó en la categoría de servicios (chofer, trabajadoras domésticas) y estudiantes.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PADRES (CUADRO 2). En los pacientes menores de 15 años se analizaron algunas variables correspondientes a los padres. Se consideró al padre como jefe de familia en más del 85% de los casos. Tanto la edad del jefe como la de la

madre estuvieron más frecuentemente en el intervalo de 20 a 39 años (76% o más) y menos del 10% de los padres fueron menores de 20 años. Aproximadamente la mitad de los padres habían estudiado por lo menos secundaria. La principal ocupación de los jefes de familia fue la de empleado, seguida en frecuencia por obreros y dedicados a servicios. Más de dos terceras partes de las madres se dedicaban al hogar y el resto trabajaban como empleadas, en servicios u obreras.

CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA (CUADRO 3). La mayoría de los pisos de las viviendas tenían recubrimiento (más de 95%) y prácticamente todas disponían de agua entubada, ya fuera dentro de la vivienda o dentro del terreno. En más del 90% de las casas existía drenaje y solo en el 15% de las familias había más de 4 personas por cuarto. El INSE se consideró como bueno en más de dos terceras partes de las familias de esta muestra.

CARACTERÍSTICAS DEL PADECIMIENTO

IRA (CUADRO 4). Los cuadros de rino-faringitis y faringitis analizados tuvieron una mediana de 3 días de evolución previa a la consulta. Sólomente el 13.5% habían recibido tratamiento previo con antibióticos y los síntomas más frecuentes fueron tos, disfagia, adenomegalias dolorosas y rinorrea. La fiebre se presentó en el 57.6% de los casos. Aunque la evolución posterior a la consulta hasta la desaparición total de los síntomas fue en algunos casos hasta de 21 días, la mediana fue de 3 días.

DA (CUADRO 5). La evolución previa a la consulta en los cuadros de DA fue corta (mediana de 2 días), habiendo recibido antibióticos el 9% de los pacientes durante este lapso. Los cuadros analizados fueron en general de una intensidad moderada (mediana de 6 evacuaciones en 24 horas), y en la mitad de ellos se presentó fiebre. La frecuencia de sangre en las evacuaciones fue de 6.4%, mostrando la evolución posterior a la consulta una mediana de 2 días. Ningun paciente tuvo datos clínicos de deshidratación al momento de la consulta.

CARACTERÍSTICAS DEL ESQUEMA TERAPÉUTICO (CUADROS 5 Y 5-A). En IRA, el principal antimicrobiano prescrito fue la penicilina procaina (37.8%), seguido de la ampicilina; otros antimicrobianos se usaron en menor proporción e incluyeron eritromicina, TMP/SMZ,

dicloxacilina y penicilina V potásica. En casi la mitad de los casos la vía de administración utilizada fue la intramuscular, y el número de dosis fue menor de 3 al día. En general, predominaron los tratamientos cortos, con una duración igual o menor a 7 días.

En DA, la prescripción de ampicilina se encontró en más de dos tercios de las consultas otorgadas y en orden descendente se prescribieron TMP/SMZ, furazolidona y cloranfenicol. Directamente en relación con los tipos de antimicrobianos mencionados puede observarse que la vía de administración en prácticamente todos los casos (97.4%) fue oral, y a diferencia de IRA, el número de dosis prescritas por día fue igual o mayor a 3. Casi el 70% de los tratamientos se indicaron por una semana o menos.

COMUNICACION MEDICO-PACIENTE. (CUADRO 6). Tanto en IRA como en DA el tiempo de espera y la duración de la consulta médica fueron similares (medianas de 100 y 10 minutos, respectivamente). Hubo tres variables donde se observó diferencia de acuerdo al padecimiento, ya que en DA menos del 25% conocían el nombre del médico y menos del 40% habían tenido alguna consulta previa con el mismo médico y habían sido informados de su diagnóstico. Estos mismos aspectos se encontraron con mayor frecuencia en los pacientes de IRA. En ambos grupos, en más del 80% de las ocasiones el médico brindó información del tratamiento indicado y el paciente entendió las indicaciones proporcionadas.

CONCEPTOS DE LA ENFERMEDAD Y SU TRATAMIENTO.

I.R.A. (CUADRO 7) Al realizar la visita domiciliaria se obtuvieron 170 cuestionarios que fueron contestados por la misma persona que fue entrevistada en la unidad médica, ya fuera el paciente o el familiar responsable del mismo, a quienes se solicitó responder las preguntas de este apartado. El análisis mostró que de acuerdo a los criterios establecidos como correctos, la mayor parte de los entrevistados tenían un concepto correcto tanto del tiempo de duración de las infecciones respiratorias (75.3%), de la conducta para el control de la fiebre (72.9%) y del uso de antibióticos (61.8%); la frecuencia del conocimiento correcto de la conducta para controlar el catarro fue discretamente menor (58.8%) y una proporción baja sabía la conducta adecuada

para el control de la tos (33.5%).

D.A. (CUADRO 7-A). En este padecimiento se analizaron las respuestas de 90 entrevistados y puede observarse que la mayoría de ellos tuvieron un conocimiento adecuado de cómo prevenir la desnutrición (73.3%) y nuevos episodios diarreales (70%); el conocimiento acerca del uso de antibióticos tuvo una frecuencia similar a la del grupo de IRA (60%) y pocas personas respondieron adecuadamente acerca de la manera correcta de prevenir la deshidratación (31.1%) y de la conducta a seguir de acuerdo a la evolución (3.3%).

CARACTERÍSTICAS DE LOS MÉDICOS (CUADRO 8). De un total de 52 médicos que atendieron pacientes de esta muestra, se incluyeron para el análisis de sus características sólo quienes hubieran otorgado un mínimo de 3 consultas, quedando con esta condición 35 médicos, que en total atendieron al 88% de los pacientes estudiados. De estos médicos, dos terceras partes tuvieron 40 o más años de edad, sin diferencia en cuanto a sexo. Asimismo, más del 70% tenía más de 10 años de práctica clínica. El 40% había cursado alguna especialidad, correspondiendo en casi la mitad de ellos a medicina familiar. En esta misma proporción existieron médicos que realizaban además otros trabajos no relacionados con la medicina (principalmente se encontraron comerciantes) y también una tercera parte había tenido brevemente algún cargo administrativo. Sólo un 8.6% de estos médicos realizaba actividades docentes.

OTORGAMIENTO DE INCAPACIDAD LABORAL. (Datos no presentados en cuadro). En los pacientes trabajadores del IMSS (13 con IRA y 23 con DA) se registró el otorgamiento de incapacidad laboral, la cual correspondió al 53.8% (7 casos) en IRA, y al 39.1% (9 casos) en DA.

FRECUENCIA DE INCUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO.

De acuerdo al valor de corte definido para la determinación de incumplimiento, la frecuencia encontrada de acuerdo al padecimiento fue en IRA de 60% y en DA de 55.5%, no existiendo diferencia significativa (CUADRO 9). Al analizar el consumo de los antibióticos por institución y por padecimiento en tres diferentes niveles de corte

(CUADRO 10) tampoco observamos diferencias estadísticas ($P > 0.05$).

Los motivos de incumplimiento de acuerdo a lo referido por lo pacientes se muestran en el cuadro 11. Los más frecuentes, para ambos padecimientos, fueron el haber curado rápidamente, el comprar menor cantidad a lo indicado (este motivo solamente es aplicable a los pacientes de la SSA), el haberlo tomado o administrado irregularmente y el no haberle servido.

Debido a que es bien conocido el hecho de que en estos padecimientos la prescripción de antimicrobianos en un alto porcentaje es injustificada^{45,46}, se efectuó un análisis adicional para determinar la frecuencia de incumplimiento en aquellos casos en los que se validó tanto el diagnóstico como la prescripción de los mismos de acuerdo a algoritmos propuestos y evaluados en estudios anteriores^{59,60} (figuras 2 y 3): de 51 pacientes con prescripción correcta de antimicrobianos (41 con IRA y 10 con DA), la frecuencia de incumplimiento fue de 58.1%, o sea, similar a la de la muestra total.

FACTORES DE RIESGO DE INCUMPLIMIENTO TERAPEUTICO.

ANÁLISIS UNIVARIADO. Todas las variables que fueron estudiadas en el análisis descriptivo se incluyeron en un análisis univariado para la determinación de los factores de riesgo. Para este análisis se tomaron en cuenta los pacientes que cumplieron o no cumplieron la prescripción del antibiótico (al valor de corte de 80% de consumo) independientemente del padecimiento (IRA o DA). Del total de pacientes (377), 219 no cumplieron el tratamiento y fueron considerados como "casos"; los 158 restantes, que cumplieron el tratamiento, fueron tomados como "controles". Los resultados de este análisis permitieron seleccionar 8 variables que mostraron tener una razón de momios mayor de 1.79, que fue el riesgo mínimo que el tamaño muestral obtenido logró identificar, con intervalo de confianza (I.C.) al 95% que no incluyó a la unidad y un valor de p menor a 0.05 (CUADRO 12). Como puede observarse en el cuadro, las variables de mayor importancia de acuerdo a la razón de momios (RM) fueron: la evolución del padecimiento mayor a 7 días después de la consulta médica (RM 2.65), tres o más dosis al día (RM

2.57), la presentación oral del medicamento (RM 2.39) y el desconocimiento del nombre del médico (RM 2.03). La edad menor de 15 años fue significativa, habiéndose descartado esta variable como riesgo cuando se efectuaron cortes en menores de 1, 5 y 10 años de edad.

Otras variables con RM mayor a 2 pero que no alcanzaron significancia fueron: la escolaridad de la madre menor a tercero de primaria o mayor a bachillerato, la ocupación del jefe de familia en servicios, la madre como jefe de familia, la vivienda con pisos de tierra y la presentación del medicamento en forma de suspensión.

Cabe mencionar que, en relación a las características estudiadas de los médicos, solamente en aquellos con más de 10 años de práctica clínica se encontró una mayor frecuencia de casos de incumplimiento (73.1% vs. 33.3%) con una RM de 5.43, pero con IC al 95% no significativo (1.84 - 39.0). El tener especialidad en medicina familiar no se asoció con menor incumplimiento.

ANÁLISIS MULTIVARIADO. Con las 8 variables significativas obtenidas del análisis univariado, se integró un modelo global para ser analizado mediante regresión logística. El "mejor modelo" obtenido, se consideró así porque las variables que incluyó permanecieron con razón de momios mayor a 1.79, IC 95% superior a 1 y valor de $p < 0.05$, y no mostraron asociación al ajustar el peso de cada variable en la regresión. Este modelo eliminó 3 variables: la falta de consultas previas con el médico, el tipo de antibiótico (ampicilina) y la presentación oral.

El "mejor modelo" quedó compuesto por las siguientes variables (CUADRO 13): a) Una variable correspondiente a las características del paciente, que fue la edad menor de 15 años (RM 1.89), b) Una variable indicador de la comunicación médico-paciente, el que el paciente no conociera el nombre del médico (RM 1.87), c) Una variable de las características del padecimiento, que fue la evolución mayor a 7 días después de la consulta médica (RM 2.95), y d) Dos variables representativas del esquema terapéutico, 3 o más dosis al día (RM 2.47) y más de 7 días de tratamiento indicado (1.94). Todas estas variables mostraron, al realizar una matriz de correlación (CUADRO 14), no tener asociación entre sí, ya que la

correlación más alta observada fue de 0.11.

Al efectuar una estimación de la r^2 , la variabilidad de "y" que las variables de este modelo explicaron, fue de 9%.

ANÁLISIS DEL DESPERDICIO DE ANTIMICROBIANOS.

En este análisis se dividieron los pacientes por padecimiento y por Institución. En IRA (CUADRO 15), hubo 103 casos pertenecientes al IMSS y 119 a la SSA. Puede observarse que los gramos promedio prescritos por paciente fueron similares en ambas instituciones al analizarse todos los antimicrobianos de manera global. Al comparar por tipo de antibiótico sólo se encontró diferencia significativa en eritromicina. Al efectuar la comparación del desperdicio de acuerdo a la prescripción, que corresponde a un desperdicio "teórico" en el caso de la SSA, donde en general se adquiere menor cantidad de lo prescrito, no hubo diferencia entre ambas instituciones. Sin embargo, sí se encontraron diferencias (excepto en el caso de TMP-SMZ) cuando la comparación del desperdicio se efectuó entre lo prescrito en el IMSS y lo adquirido en la SSA (desperdicio real). En este último caso es evidente que existe un menor desperdicio en la SSA.

En el caso de DA, (CUADRO 16) se analizaron 62 casos correspondientes al IMSS y 93 a la SSA. El promedio en gramos prescritos en este padecimiento fue significativamente mayor en el IMSS. El desperdicio global teórico (de acuerdo a lo prescrito), fue similar entre ambas instituciones, aunque al efectuar la comparación por tipo de antibiótico, el TMP-SMZ fue más desperdiciado en el IMSS, mientras que la furazolidona lo fue en la SSA. Al igual que en IRA, al comparar el desperdicio global de acuerdo a la adquisición (desperdicio real), éste fue significativamente menor en la SSA. El análisis del "desperdicio real" por tipo de antibiótico fue mayor en el IMSS en ampicilina y TMP/SMZ y menor en cloranfenicol y furazolidona, aunque sólo en ampicilina y furazolidona la diferencia fue estadística.

Al comparar el porcentaje de desperdicio global (teórico o real) entre IRA y DA (CUADROS 15 y 16) no se encontró una diferencia significativa ($p > 0.05$).

En cuanto a la forma de adquisición de los pacientes de la SSA, en IRA la mayor parte compraron los antibióticos en farmacias privadas (76.5%), sólo un 14.3% en farmacia institucional, y el 9.3% restante no los compró por diferentes motivos (ya los tenía, el médico se los regaló). En los casos de DA, la adquisición de antibióticos fue en el 52.5% por compra en farmacia privada, un 39.8% de los pacientes los adquirieron en farmacia institucional y al 7.6% restante el médico les obsequió los medicamentos (probablemente muestras médicas).

DISCUSION

El estudio del cumplimiento de los tratamientos que el médico en su práctica diaria prescribe ha sido motivo de gran atención en las últimas décadas. Antes de 1960 hubo pocas publicaciones que abordaran este tema, pero la introducción acelerada de nuevos medicamentos y la mayor prescripción de los mismos tuvieron como consecuencia que el problema del incumplimiento se hiciera evidente. Sin embargo, aunque a la fecha se han efectuado más de 4000 investigaciones y revisiones al respecto, el interés de las mismas se ha enfocado fundamentalmente a padecimientos crónicos, a pesar de lo cual existen todavía múltiples interrogantes²³. La escasa información disponible en relación a la magnitud del problema de incumplimiento del tratamiento en enfermedades agudas, particularmente infecciosas, y la variabilidad de los reportes en estos escasos estudios hasta ahora realizados en este tipo de enfermedades, motivaron la realización de la presente investigación.

ASPECTOS METODOLÓGICOS.

La creación de un modelo de enfermedad infecciosa aguda requirió seleccionar padecimientos que fueran representativos de los que el médico de primer nivel atiende en su práctica diaria, y en los cuales prescribe con mayor frecuencia antimicrobianos. Las infecciones respiratorias altas reúnen estos requisitos, tanto en México, donde constituyen la primera causa de demanda de consulta⁶¹, como en otras partes del mundo. En un estudio de determinantes de incumplimiento de tratamiento con antibióticos en adultos realizado por Cockburn⁸ en Australia el 72% de los casos estudiados correspondieron a IRA, y Cabezas²⁰, en España, encontró que de los procesos infecciosos en los que se prescribieron antibióticos en un centro docente de medicina familiar y comunitaria, más del 80% fueron IRA. En relación a la DA, ésta constituye la segunda causa de consulta por enfermedades agudas en instituciones de salud y en ella, también se prescriben antimicrobianos en un porcentaje elevado de los casos.^{45,46}

Por otro lado, las importantes diferencias que existen entre las dos instituciones de salud que otorgan el mayor número de consultas de atención primaria en el país, el IMSS y la SSA⁶¹, hace interesante evaluar la frecuencia del incumplimiento y el grado de desperdicio de antibióticos en los dos sistemas de salud.

El método de medición del consumo de los medicamentos es un aspecto muy importante, por ello se decidió utilizar, de manera conjunta, los dos métodos que han mostrado una mayor eficacia.

La entrevista ha sido evaluada por Sackett⁶, quien probó que puede ser tan exacta como el análisis urinario por lo que se tomó como un primer método de medición, y en segundo lugar, se utilizó la cuenta de medicamentos. Este último método ha sido usado en varios estudios como "estándar de oro"^{30,32,40,41}. En nuestro trabajo eliminamos aquellos pacientes en los que no se pudo comprobar por observación directa el sobrante del medicamento, aunque se tuviera información por medio de la entrevista, lo que permitió disminuir los errores de medición mencionados por otros autores^{17,27}.

El nivel de corte de menos de 80% de consumo, que se utilizó para calificar a los pacientes como "no cumplidores", se decidió considerando que para padecimientos infecciosos agudos que son atendidos en unidades de atención primaria y que requieren de antibióticos, es conveniente que el medicamento sea consumido por lo menos entre el 70 y el 90% del tiempo establecido para garantizar eficacia terapéutica y evitar complicaciones inmediatas o tardías. Por ejemplo, en faringoamigdalitis^{62,63}, en shigelosis^{64,65} y en amibiasis⁶⁶.

De acuerdo al tamaño de muestra calculado, obtuvimos un pequeño excedente (10%) de casos de IRA; sin embargo, en DA no logramos el número esperado a pesar de prolongar la etapa de recolección de datos dos meses más de lo planeado inicialmente, por lo que los casos de este último padecimiento son para la hipótesis 1, catorce menos que lo requerido. Durante el desarrollo de la investigación se efectuaron periódicamente mediciones de la frecuencia de incumplimiento, manteniéndose constantemente por arriba del 50%, por lo que creemos poco probable que este resultado se modificara con unos pocos pacientes más.

Para el resto de las hipótesis se tuvo un excedente que permitió aumentar el poder del análisis. Así, para la hipótesis 2, como ya se mencionó, fue posible detectar un riesgo mínimo de 1.79, en vez de 2 como se había considerado inicialmente.

En relación al diseño de la investigación, el haber contado con una cohorte incipiente, en la cual se pudo efectuar un seguimiento desde la indicación del tratamiento hasta su término, permitió una recolección de información "ciega" al resultado, ya que la clasificación de acuerdo al cumplimiento se efectuó al final, lo que evitó la posibilidad de sesgo de detección⁶⁷. Hubo sin embargo, un 16% de pérdidas de pacientes durante el seguimiento en quienes, después del análisis de sus características, no mostraron tener diferencias importantes en relación al resto de la muestra (se encontró mayor frecuencia de ocupación del padre en servicios y viviendas con piso de tierra), siendo aceptado que el tener pérdidas inferiores al 20% permite evitar el sesgo de no-respuesta⁶⁷. La validación del diagnóstico y el tratamiento es un aspecto de gran importancia en este trabajo, ya que se pretende el establecimiento de un modelo que pueda ser aplicable para enfermedades infecciosas agudas en general. Algunos estudios han encontrado incumplimiento intencional cuando el diagnóstico es incorrecto³ o el paciente piensa que la dosis es inadecuada⁴², y por otro lado en los casos de estos errores médicos el incumplimiento brinda un mayor beneficio al paciente⁵. En nuestro grupo de pacientes establecimos la validación de ambos aspectos con algoritmos previamente diseñados y evaluados en esta misma población, demostrando que tanto en aquellos pacientes en los que se efectuó un diagnóstico sintomático adecuado y una prescripción correcta de antimicrobiano, como en los que recibieron tratamientos injustificados de acuerdo a dichos algoritmos, la frecuencia de incumplimiento fue igual.

La calidad de la información obtenida fue cuidadosamente controlada y el grupo de encuestadoras que participaron en la recolección de los datos contó con experiencia en la aplicación de cuestionarios similares usados en otro estudio durante un año previo. Además, el cuestionario utilizado mostró ser confiable obteniéndose una buena concordancia interobservador (Kappa mayor a 0.60).

Una limitación de este cuestionario fue la imposibilidad de poder determinar su "validez de criterio" por la carencia de una referencia externa que permitiera efectuar comparación con las respuestas obtenidas. Asimismo, los indicadores seleccionados para evaluar la comunicación médico-paciente deberán aún ser sometidos a una validación estricta por lo que los resultados de este aspecto no pueden considerarse definitivos.

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA.

De acuerdo a los criterios establecidos para la selección de los pacientes, fue posible obtener pacientes de todas las edades, con un mayor número de menores de 5 años, que es el grupo de edad en que se presentan con mayor frecuencia, tanto las IRA como la DA. Las 377 familias que conformaron nuestra muestra tuvieron en general características socioeconómicas similares a las reportadas en 2230 pacientes de un estudio previo que analiza por separado el IMSS y la SSA en esta misma zona geográfica⁶⁸. Por otro lado, estas características son diferentes a las de la población general⁶¹, ya que a pesar de que los pacientes pertenecientes a la SSA tuvieron un nivel socioeconómico menor que los pertenecientes al IMSS, no representan a los estratos extremadamente pobres.

En cuanto a las características del padecimiento, para ambas enfermedades fueron cuadros de corta evolución antes de solicitar consulta y un porcentaje bajo (menos del 15%) había recibido antibióticos previamente. Puede observarse (CUADROS 4 Y 4-A), que en general, estos casos correspondieron a cuadros leves, destacando en diarrea, la menor frecuencia de sangre en evacuaciones en relación a la reportada en otros trabajos⁶⁹.

En IRA, el esquema terapéutico utilizado muestra que la penicilina procaina continúa siendo el antibiótico más utilizado en este nivel de atención, ya que fue prescrito en casi el 40% de los pacientes. Por otro lado, en DA predominó el uso de ampicilina, y por consecuencia un esquema más complejo, sobre todo en cuanto al número de dosis al día (4 o más dosis), lo que favorece un mayor incumplimiento¹⁴.

La comunicación médico-paciente en este estudio está determinada, en gran parte,

por las características inherentes a la atención institucional. Así podemos ver (CUADRO 6), cómo el tiempo de espera es muy prolongado, probablemente como una consecuencia de la elevada demanda de consulta que generalmente existe. Aunque el tiempo destinado por el médicos para la atención de cada paciente fue menor de 15 minutos (mediana 10 minutos), casi en todos los casos se brindó información sobre el tratamiento prescrito, la que el paciente entendió correctamente, lo que parece reflejar la importancia que el médico otorga a este aspecto. No ocurrió lo mismo con la información sobre el diagnóstico, que fue menos frecuente. Por otro lado, en este tipo de unidades existe una elevada movilidad de personal lo que favorece que pocos de los pacientes conozcan al médico por su nombre o hayan acudido a consultas previas con él.

Al analizar los conceptos que los pacientes tuvieron sobre su enfermedad y tratamiento, en IRA fue muy notoria la tendencia hacia la automedicación, ya que hubo un importante número de respuestas en las que se consideraba al uso de jarabes y antitusígenos como el mejor remedio para los cuadros leves de vías respiratorias; pocos pacientes recomendaron el uso de remedios caseros o tés para el manejo domiciliario de estos cuadros. En DA, se observó que sólo una tercera parte de los entrevistados consideró la solución de la OMS como una alternativa para prevenir la deshidratación, y prácticamente todos respondieron que regresarían a solicitar nueva consulta médica si la diarrea persistiera durante cinco días posteriores al inicio. Estos resultados muestran la necesidad de incrementar las actividades educativas para los pacientes en ambos padecimientos, lo que mejoraría el manejo domiciliario, evitando así complicaciones.

En relación a las características de los médicos, aunque éstos corresponden a ambas instituciones estudiadas, son muy similares a una muestra tomada de dos clínicas del IMSS en un estudio previo⁶⁸, destacando el que la mayoría tenían más de 10 años de práctica clínica, el que menos de la mitad tuvieran especialidad, y la muy baja frecuencia de actividades docentes, contrastando con la realización de otras actividades no médicas o cargos administrativos, lo que puede reflejar un ambiente de trabajo poco atractivo y

académicamente pobre⁶⁸.

FRECUENCIA DE INCUMPLIMIENTO TERAPEUTICO.

Los resultados obtenidos muestran una frecuencia de incumplimiento mayor a la esperada para ambos padecimientos, pero sobre todo para IRA donde parecería que los pacientes debieran cumplir mejor con el tratamiento ya que el tiempo de evolución natural de estos padecimientos es casi siempre más largo que en DA. Martínez³¹ reporta una frecuencia de incumplimiento de 31% en tratamientos con antibiótico o antiparasitario en una muestra del IMSS en la misma área, aunque su valor de corte para definirlo fue menos estricto (40% o menos de consumo). En otros estudios que han utilizado técnicas de medición y criterios similares a los nuestros para definir incumplimiento se ha encontrado una amplia variación del mismo, desde 11 hasta 55%^{8,31,39,42}. El comparar estos datos con el 60% de incumplimiento de los pacientes de IRA en este trabajo, nos permite apreciar la importancia del problema en la población estudiada.

Podría cuestionarse que en esta muestra, más del 80% de los pacientes recibieron injustificadamente antimicrobianos de acuerdo al cuadro clínico, siendo mejor para el paciente que no cumpliera dicho tratamiento. Queremos hacer énfasis que el análisis de la frecuencia de incumplimiento en el grupo que ameritó tratamiento antimicrobiano no mostró diferencia con el resto de los casos, por lo que consideramos que este modelo puede ser aplicable a otros padecimientos donde sí deben indicarse antibióticos y que la frecuencia de incumplimiento no variará.

Por otro lado, llama la atención el hecho de que no se haya encontrado diferencia en este aspecto entre las dos instituciones, a pesar de ser dos sistemas diferentes en su organización y en el tipo de pacientes que atienden. En un estudio de cumplimiento en otitis media aguda²⁹ donde se compararon 3 unidades de atención pública y una de práctica privada, se encontró un mayor cumplimiento en los pacientes de ésta última; en nuestro medio la posibilidad de una asociación semejante será motivo de trabajos subsiguientes.

FACTORES DE RIESGO DE INCUMPLIMIENTO.

Inicialmente, es necesario mencionar que el modelo integrado por las variables que mostraron mayor asociación con incumplimiento, explica este en una baja proporción (9% de acuerdo a la estimación de r^2), lo que demuestra que aun existen otros factores importantes que deberán integrarse como riesgo de no cumplimiento del tratamiento, como será comentado mas adelante. La variable que tuvo una razon de momios mas elevada fue la duracion del padecimiento de mas de 7 dias despues de la consulta. En enfermedades cronicas ha sido descrito un pobre cumplimiento en aquellos pacientes con una mala respuesta al tratamiento¹ y en la India, Shah reportó un resultado similar cuando el padecimiento tuvo una duracion mayor a 2 semanas de evolucion¹⁶.

Las caracteristicas del esquema de tratamiento se mencionan en la mayoría de los estudios, relacionándose especialmente la complejidad al administrar combinaciones de medicamentos, la frecuencia de las dosis, o la indicación de la administración por via oral^{1,3,7,8,14}. Esta relacion se confirmo claramente en nuestros resultados, ya que inicialmente tres variables del tratamiento estuvieron asociadas: la indicacion de 3 o más dosis al dia, más de 7 dias de tratamiento y la via oral de administración; aunque esta última quedó sin significancia en el analisis multivariado, el que otros autores la mencionen como factor de riesgo de incumplimiento⁴, hace necesario destacarla. Fue interesante haber encontrado que la edad menor de 15 años se asociara con incumplimiento. En DA, Martínez²¹ obtuvo un riesgo elevado de incumplimiento (RM 3.51) en menores de un año. En el presente trabajo, se busco una relacion con otras edades (1 5 y 10 años) sin encontrarla. Otras publicaciones han reportado que el incumplimiento es especialmente alto en poblaciones pediatricas sobre todo en enfermedades agudas³², e incluso, se ha elaborado un modelo que propone algunas motivaciones y actitudes de las madres como predictores para la identificacion de aquellas que son potencialmente "no cumplidoras"⁹. Este modelo no consideramos que sea util para su aplicación en la práctica clínica, por ser demasiado complicado. Es necesario explorar más la influencia de las

características de la madre en el cumplimiento del tratamiento para poder llegar a conclusiones definitivas.

El desconocimiento del nombre del médico, que formó parte de los indicadores seleccionados para evaluar la comunicación médico-paciente, fue otra variable significativa en el análisis. Se conoce que la calidad de la comunicación interpersonal tiene una mayor influencia en el grado de cumplimiento del tratamiento que la cantidad de instrucciones acerca del mismo o que el tiempo dedicado a la consulta y que ello está directamente relacionado con la satisfacción del mismo paciente²⁰. Sin embargo, también se reconoce la dificultad que existe para la medición de esta comunicación¹⁶. Algunos investigadores han empleado recursos como la filmación de la consulta médica para obtener información acerca de actitudes tanto de los pacientes como de los médicos⁸. Las variables utilizadas en nuestro estudio son indirectas y aunque previamente dos de ellas (duración de la consulta y falta de comprensión de las indicaciones) han sido asociadas a incumplimiento²¹, será necesario efectuar un trabajo posterior para la demostración definitiva de su utilidad como indicadores de comunicación interpersonal, en especial el indicador que nosotros encontramos como factor de riesgo, que fue el del conocimiento del nombre de su médico.

Es importante mencionar que si bien ninguna de las características de los médicos tuvo una asociación clara con incumplimiento, hubo una mayor frecuencia del mismo en los pacientes que fueron atendidos por médicos con más de 10 años de práctica clínica; ésta no fue estadísticamente significativa, probablemente relacionado con el número de médicos de nuestro estudio (35 médicos). En una muestra de 53 médicos de atención primaria que prescribieron antibióticos para infecciones agudas, Cockburn encontró una relación similar, por lo que este aspecto tendrá que ser motivo de nuevos estudios. Es de hacer notar que, a pesar de que se esperaba que los pacientes atendidos por médicos con especialidad de medicina familiar tuvieran un mejor cumplimiento, en este caso no ocurrió así, confirmando lo reportado en un trabajo previo⁴³.

DESPERDICIO DE ANTIMICROBIANOS.

La interpretación de los resultados en relación a desperdicio debe tomar en cuenta las condiciones distintas de adquisición de los medicamentos en ambas instituciones, ya que en el IMSS la cantidad prescrita corresponde a la otorgada, y además no representa un costo directo para el paciente, mientras que en la SSA el paciente adquiere el medicamento pagando un precio, en el comercio o en una farmacia institucional; en estos pacientes, la cantidad adquirida no siempre es la misma que la prescrita.

De acuerdo con esto, fue necesario efectuar un análisis de "desperdicio teórico" en relación a la cantidad prescrita, y otro de "desperdicio real" en relación a la adquisición.

Como puede observarse en los cuadros 15 y 16, el desperdicio global de acuerdo a prescripción ("teórico") fue similar por institución tanto en IRA como en DA, lo que está directamente relacionado con el incumplimiento encontrado. Sin embargo, cuando se efectúa la comparación de acuerdo a la adquisición de los pacientes de la SSA, el desperdicio es claramente mayor en el IMSS. Estos mismos resultados se han encontrado en un estudio previo donde se analizan tanto antimicrobianos como medicamentos sintomáticos⁴³.

El porcentaje de desperdicio es considerable y es particularmente importante para el IMSS, (más del 30% en ambos padecimientos), y probablemente representa un costo elevado para esta institución.

Aunque el objetivo de nuestro estudio no fue efectuar un análisis económico, y las conclusiones del mismo no pueden ser generalizadas a lo que ocurre en todas las unidades de primer nivel del IMSS, es interesante efectuar una estimación de lo que representaría un desperdicio como este, en costo para la institución:

Durante el año de 1990 se notificaron en el IMSS 7,066,582 casos de IRA y 2,095,630 casos de DA en la consulta externa de medicina familiar en todo el país⁷⁰. Asumiendo que se prescriben antimicrobianos al 78% de los pacientes con IRA⁴⁶ y al 76% de los pacientes con DA⁴⁵, y de acuerdo al porcentaje de desperdicio de cada uno de los antibióticos encontrado en este trabajo, se desperdiciarían más de 12 millones de gramos de antibióticos. Al precio de adquisición de cada uno de los antibióticos por el

ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO
SECRETARIA DE SALUD Y SERVICIOS HUMANOS

IMSS durante 1990⁷¹, el costo del desperdicio correspondería a \$11,555,240,000.00. (\$3,904,589 Dlls.) al tipo de cambio para diciembre de 1990.

En el caso de la SSA, el costo del desperdicio es pagado directamente por el paciente, y si bien el "desperdicio real" es 50% menor que en el IMSS, debe tomarse en cuenta que la mayoría de los pacientes adquirieron los antimicrobianos en una farmacia privada, a un precio mayor que el institucional.

Creemos que es necesario efectuar otras investigaciones que aborden desde el punto de vista económico este aspecto, lo que permitirá conocer de manera precisa el impacto del desperdicio en esta población.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de incumplimiento terapéutico, con un valor de corte de menos de 80% de consumo para definir incumplimiento, fue elevada (60% en IRA y 55.5% en DA) y mayor a la reportada en estudios previos, independientemente de la institución y el padecimiento.
2. Los factores de riesgo para incumplimiento del tratamiento fueron: la duración del padecimiento mayor de 7 días después de la consulta, la indicación de tres o más dosis al día de antimicrobiano, los tratamientos de más de 7 días, la edad del paciente menor de 15 años y el desconocimiento por el paciente del nombre del médico.
3. El tipo de institución, el nivel socioeconómico de la familia, la administración de los medicamentos por vía parenteral y el desconocimiento del paciente acerca de su enfermedad y tratamiento no se asociaron con incumplimiento.
4. La influencia de la comunicación médico-paciente y de las características propias del médico en el incumplimiento del tratamiento en estos padecimientos no puede descartarse y deberá ser definida en estudios posteriores.
5. La prescripción de antimicrobianos en IRA se realizó en la misma proporción en el IMSS que en la SSA, mientras que en DA se prescribieron en una mayor cantidad en el IMSS.
6. El desperdicio teórico de antimicrobianos (de acuerdo a lo prescrito), fue similar en ambas instituciones, pero fue mayor en IRA (IMSS=39.3%, SSA=44.7%) que en DA (IMSS=32.6%, SSA=35.2%).
7. El desperdicio real de antimicrobianos (de acuerdo a lo otorgado o a lo adquirido), fue un 50% menor en la SSA en ambos padecimientos (19.3 vs 21.2% en IRA y 32.6 vs 16.4% en DA).

PROPUESTAS

Ante la importancia del problema de incumplimiento terapéutico, y como una consecuencia, del desperdicio de medicamentos, creemos que es necesario el establecimiento de estrategias dirigidas a su solución. De acuerdo a los resultados encontrados en este trabajo, proponemos, en las unidades de atención primaria:

1. La utilización de esquemas de tratamiento simplificados, en los que el número de dosis por día se reduzca a 1 ó 2, y que sean de corta duración, pudiendo incluirse la vía de administración intramuscular. Ello está de acuerdo con los esquemas que la OMS recomienda para el manejo los padecimientos mas comunes^{72,73}.
2. La educación a los pacientes por parte de los médicos, en relación a la evolución de su padecimiento y el tiempo esperado de duración del mismo, con indicaciones precisas de regresar a consulta en caso de continuar enfermo.
3. La información permanente a las madres, en el caso de pacientes pediátricos, sobre la importancia del cumplimiento del tratamiento, en forma verbal y con instrucciones por escrito, que se proporcionen simultáneamente con la receta médica. Estas indicaciones deben ser reforzadas por el personal de farmacia al momento de otorgar los medicamentos. Las medidas anteriores han mostrado ser útiles para mejorar el cumplimiento de los tratamientos^{3,4,32,74}.
4. La modificación de los procedimientos administrativos de asignación de pacientes a cada médico, permitiendo una selección de los mismos de acuerdo a solicitud. Ello permitiría un mejor conocimiento del médico que proporciona la atención, favoreciendo el cumplimiento de las prescripciones.
5. La utilización de normas de tratamientos simplificados en el IMSS, disminuiría el exceso de medicamentos prescritos por los médicos, y la cantidad de medicamentos desperdiciados.
6. En el caso de la SSA, donde el costo del desperdicio es pagado directamente por el paciente, la distribución de los medicamentos a granel podría contribuir a la solución del problema. Ello implicaría también un abastecimiento adecuado de las farmacias de esta institución.

PERSPECTIVAS DE INVESTIGACION

1. Será motivo de nuevos trabajos la evaluación de las propuestas aquí planteadas para mejorar el cumplimiento y disminuir el desperdicio de antimicrobianos.
2. Es necesario profundizar más en el estudio de la relación médico-paciente, ya que es esencial para la comprensión adecuada del problema del incumplimiento de los tratamientos.
3. Queda por demostrar si los resultados obtenidos son aplicables a otras enfermedades agudas no infecciosas, donde probablemente el incumplimiento sea elevado.
4. También será importante definir si existe algún perfil del médico de primer nivel de acuerdo a su formación profesional y características personales que pueda influir sobre el seguimiento de sus indicaciones por el paciente.
5. En el caso de los pacientes pediátricos, es necesario investigar si existen características de las madres que se relacionen directamente con el incumplimiento.
6. Un aspecto importante a estudiar es el relacionado con la satisfacción del paciente ante la atención médica otorgada y la influencia en su conducta dependiendo de si se cumplen sus expectativas de la consulta y de la prescripción.
7. En esta investigación comparamos dos instituciones públicas, aunque con características muy diferentes. Sin embargo, sería de mucho interés conocer el grado de incumplimiento y sus factores relacionados en la práctica médica privada.
8. Es indispensable la evaluación del impacto económico del desperdicio por medio de estudios especialmente diseñados para tal fin, lo que permitiría tener una apreciación exacta de este aspecto tanto para las instituciones como para los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Blackwell B.: Treatment adherence. *Brit J Psychiat* 1976;129:513-31.
2. Haynes RB. Introduction, en: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL eds. *Compliance in health care*. Baltimore and London: The Johns Hopkins University press, 1979:1-7.
3. Eraker S, Kirsh J, Becker M.: Understanding and improving patient compliance. *Ann Int Med* 1984; 100:258-68.
4. Sbarbaro J.: strategies to improve compliance therapy. *Am J Med* 1985. 74:34-7.
5. Neal W.: reducing costs and improving compliance. *Am J Cardiol* 1989; 63:17B-20B.
6. Sackett D, Haynes R, Tugwell P.: *Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine*. 3. Compliance. Boston/Toronto: Little Brown & Co, 1985:199-222.
7. Gillum R, Barsky A.: Diagnosis and management of patient noncompliance. *JAMA* 1974; 229:1563-67.
8. Cockburn J, Gibberd R, Reid A, Sanson P.: Determinants of non-compliance with short term antibiotic regimens. *Brit Med J* 1987, 295:814-18.
9. Becker M, Drachman R.: Predicting mothers compliance with pediatric medical regimens. *J Pediatr* 1972, 81:843-54.
10. Ruiz de Ch, Cuevas S.: La falta de cumplimiento terapéutico. Implicaciones para el sector salud, en: Adherencia terapéutica, implicaciones para México. Memorias del XXIII Congreso Internacional de Psicología. Acapulco, Mex 1984; 98-111.
11. Eraker S, Politser P.: How decisions are reached: Physician and patient. *Ann Int Med* 1982; 97:262-68.
12. Giupczynski M, Labbe M, Vanderlinden M, Nyst J.: Lack of antibiotic compliance in patient treated for *Campylobacter pylori*-associated gastritis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1125-26.
13. Linn M, Linn U, Stein S.: satisfaction with ambulatory care and compliance in older patients. *Med Care* 1982; 20:606-14.
14. Fisen S, Miller D, Woodward R, Spitznagel E, Przybeck T.: The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Int Med* 1990; 150:1881-84.
15. Shah K, Dalal A.: Medication compliance in children. *Indian J Pediatr* 1989; 56:645-52.
16. Squier R.: A model of empathic understanding and adherence to treatment regimens in practitioner-patient relationships. *Soc Sci Med* 1990; 30:325-39.
17. Rudd P.: In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Int Med* 1979; 139:626-28.
18. Roth H, Caron H.: Accuracy of doctors' estimates and patients statements on adherence to a drug regimen. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23:361-70.

19. Fletcher S, Pappius E, Harper S.: Measurement of medication compliance in a clinical setting. Arch Int Med 1979; 139:635-38.
20. Cabezas C, Martín A, Lomin E, et al.: Cumplimiento del tratamiento antibiótico en atención primaria de la salud Valor de la receta personalizada. Rev Clin Esp 1989; 185:360-63.
21. Cramer J, Scheyer R, Mattson R.: Compliance declines between visits. Arch Int Med 1990; 150:1507-10.
22. Feinstein A.: On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. Arch Int Med 1990; 150:1377-78.
23. Trostle J.: Medical compliance as an ideology. Soc Sci Med 1988; 27:1299-1308.
24. Steiner J, Koepsell T, Fihn S, Inuit T.: A general method of compliance assessment using centralized pharmacy records. Med Care 1988; 26:814-23.
25. Cramer J, Mattson R, Orevey M, Scheyer R, Oullette V.: How often is medication taken as prescribed? a novel assessment technique. JAMA 1989; 261-77.
26. Rudd P, Bynyn R, Zachary V et al.: The natural history of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts. Clin Pharmacol Ther 1989; 46:169-76.
27. Pullar T, Kumar S, Tindall H, Geely M.: Time to stop counting the tablets? Clin Pharmacol Ther 1989; 46:163-68.
28. Bartlett E, Grayson M, Barker R, Levine D, Golden A, Libber S.: The effects of physician communications skills on patient satisfaction, recall and adherence. J Chron Dis 1984; 37:755-64.
29. Deed P, Lutz J, Zyzanski P, Pateliffa S.: Compliance with acute otitis media treatment. J Fam Pract 1984; 19:627-32.
30. Cockburn J, Reid A, Bowman J, Sanson-Fisher R.: Effects of intervention on antibiotic compliance in patients in general practice. Med J Aust 1987; 147:324-28.
31. Martínez C, Guisasafré H, Muñoz O, Gutiérrez G.: Estrategias para mejorar los patrones terapéuticos utilizados en diarrea aguda en unidades de atención primaria. VII. Análisis del cumplimiento del tratamiento con los esquemas terapéuticos utilizados. Arch Invest Med (Mex) 1998;19:409-17.
32. Mattar M, Markello J, Yaffe S.: Pharmaceutic factors affecting pediatric compliance. Pediatrics 1975; 55:101-08.
33. Daschner F, Marget W.: Treatment of recurrent urinary tract infection in children. Acta Paediatr Scand 1975; 64:105-08.
34. Lima J, Nazarian L, Charney E, Lahti C.: Compliance with short-term antimicrobial therapy: some techniques that help. Pediatrics 1976; 57:383-86.
35. Schwartz R, Rodríguez W, Grundfast K.: Pharmacologic compliance with antibiotic therapy for acute otitis media: influence on subsequent middle ear effusion. Pediatrics 1981; 68:619-22.

36. Buchanan G, Siegel J, Smith S.: Oral penicillin prophylaxis in children with impaired splenic function: A study of compliance. *Pediatrics* 1982; 70:926-30.
37. Ellison R, Altemeier W.: Effect of use of a measured dispensing device on oral antibiotic compliance. *Clin Pediatr* 1982; 21:668-71.
38. Finney J, Freeman P, Rapoff M, Christophersen E.: Improving compliance with antibiotic regimens for otitis media. *AJDC* 1985; 139:89-95.
39. Casey R, Rosen B, Glowasky A, Ludwig S.: An intervention to improve follow-up patients with otitis media. *Clin Pediatr* 1985; 24:149-52.
40. Williams R, Mainman L, Broadbent D, et al.: Educational strategies to improve compliance with antibiotic regimens. *Br Med J* 1987; 295:814-18.
41. Mainman L, Becker M, Liptak G, Nazarian L, Rounds K.: Effects of intervention on antibiotic compliance in patients in general practice. *Med J Aust* 1987; 147:324-28.
42. Feldman W, Sutcliffe T, Dulberg C.: Twice-day antibiotics in the treatment of acute otitis media: trimethoprim- sulfamethoxazole versus amoxicillin-clavulanate. *Can Med Assoc J* 1990; 142:115-18.
43. Reyes H, Muñoz O, Guiscafré H, Pérez-Cuevas R, Tomé P, Libreros V, Gutiérrez G.: Patrones de prescripción terapéutica en infección respiratoria y diarrea aguda en dos instituciones de salud (IMSS y SSA). IV.- Cumplimiento terapéutico y desperdicio de medicamentos. Aceptado para publicación. *Gac Méd Mex* 1992;128.
44. Burgess M.: Ethical and economic aspects of non compliance and overtreatment. *Can Med Assoc J* 1989; 141:777-79.
45. Guiscafré H, Muñoz O, Padilla G, Reyes R, González E, Bronfman M, Gutiérrez G.: Estrategias para mejorar los patrones terapéuticos utilizados en diarrea aguda en unidades de atención primaria. VI. Evaluación de una estrategia dirigida a los médicos familiares para incrementar el uso de la hidratación oral y disminuir el de antimicrobianos y dietas restrictivas. *Arch Invest Med (Méx)* 1988; 19:395-407.
46. Pérez-Cuevas R, Muñoz O, Guiscafré H, Reyes H, Tomé P, Libreros V, Gutiérrez G.: Patrones de prescripción terapéutica en infección respiratoria aguda y diarrea aguda en dos instituciones de salud. Aceptado para publicación en *Gac Med Mex* 1992; 128.
47. Castro R, Bronfman M, Guiscafré H, Gutiérrez G.: Estrategias para mejorar los patrones terapéuticos utilizados en diarrea aguda en unidades de atención primaria. IX. Análisis del impacto económico de la estrategia utilizada. *Arch Invest Med (Méx)* 1988; 19:427-36.
48. Dirección General de Estadística y Proyectos Estratégicos. Anuario estadístico. Secretaría de salud. 1990.
49. Lwanga S, Lemeshow S.: Sample size determination in health studies. A practical manual. World Health Organization. Geneva, 1991:1-2.
50. Schlesselman J.: case-control studies. New York-Oxford: Oxford University Press, 1982:144-50.
51. Young M, Bresnitz E, Strom B.: Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. *Ann Int Med* 1983; 99:248-51.

52. Bronfman M, Guiscafré H, Castro V, Castro R, Gutiérrez G.: estrategias para mejorar los patrones terapéuticos utilizados en diarrea aguda en unidades de atención primaria. II. La medición de la desigualdad, análisis de las características socioeconómicas de la muestra. Arch Invest Med (Mex) 1988; 19:351-60.
53. De! Greco L, Walop W, McCarthy R.: Questionnaire development: 2. Vality and reliability. Can Med Assoc J 1987; 136:699-700.
54. Fleiss JL.: The measurement of interrater agreement, en: Statistical methods for rates and proportions. 2nd New York Ed. John Wiley & Sons, 1981, 211-35.
55. Daniel W.: Biostatística. Bases para el análisis de las ciencias de la salud. 3a Ed. Mexico: LIMUSA, 1987:459-62.
56. Hosmer D, Lemeshow S.: Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons, Inc: 1989.
57. Downie N, Heath R.: Metodos estadísticos aplicados. 5a Ed. Mexico: HARLA, 1986:165-75.
58. Ley General de Salud. 5a. Ed. Mexico: Ed. Porrúa, 1989:406-7.
59. Gutiérrez G, Guiscafré H, González S, Bustamante F, Alvarez T, Muñoz O.: Estrategias para mejorar los patrones terapéuticos utilizados en diarrea aguda en unidades de atención primaria. V. Evaluación de un esquema terapéutico basado exclusivamente en datos clínicos. Arch Invest Med (Mex) 1988; 19:385-94.
60. Guiscafré H, Muñoz O, Gutiérrez G.: Normas para el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas. Propuesta de un esquema con base en el diagnóstico sindrómico. Bol Med Hosp Inf (Mex). 1987;44-58.
61. Encuesta Nacional de Salud. Resultados nacionales. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. 1988.
62. Randolph M, Gerber M, DeMeo K, Wright B.: Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. J Pediatr 1985; 106:870-75.
63. Mandel J.: Pharyngeal infections. causes, findings, and management. Postgrad Med 1985;77:187-98.
64. Keusch G, Bennis M.: Shigellosis. recent progress, persisting problems and research issues. Pediatr Infect Dis J 1989;8:713-19.
65. Butler T, Mahmoud A, Warren K.: Algorithms in the diagnosis and management of exotic diseases. XXVII. Shigellosis. J Infect Dis 1977;136:465-68.
66. Mahmoud A, Warren K.: Algorithms in the diagnosis and management of exotic diseases. XVII. Amebiasis. J Infect Dis 1976;134:639-43.
67. Sackett D.: Bias in analytic research. J Chron Dis 1979; 31:51-63.
68. Libreros V, Guiscafré H, Tome P, Reyes H, Perez-Cuevas R, Gutiérrez G. Patrones de prescripción terapéutica en diarrea e infecciones respiratorias agudas en dos instituciones de salud: SSA e IMSS. I Metodología del estudio y características de las unidades médicas, de los médicos y de la población estudiada. Aceptado para publicación Gac Med Mex 1992:128

69. Guiscafré H, González S, Parra R, Lemus H, Alvarez T, Guiscafré J, Muñoz O: Estrategias para mejorar los patrones terapéuticos utilizados en diarrea aguda en unidades de atención primaria. III. Etiología y cuadro clínico de los casos estudiados. Arch Invest Méd (Méx) 1988;19:361-70
70. Notificación de casos de IRA y EDA. Jefatura de Salud Pública. Instituto Mexicano del Seguro Social. 1990.
71. Subdirección General de Abastecimiento Unidad de precios y desarrollo. Instituto Mexicano del Seguro Social.
72. Manual de normas para el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas en los niños. Secretaría de Salud México, 1991:14.
73. Riverón R.: Indicaciones y limitaciones del uso de antibióticos en diarrea aguda. En: Avances en enfermedad diarreica y desequilibrio hidroelectrolítico. Secretaría de Salud. la Ed. UNICEF-México: Organización Panamericana de la Salud, 1991:235-250.
74. Morris L, Halperin J.: Effects of written drug information on patient knowledge and compliance: A literature review. Am J Public Health 1979;69:47-52.

CUADROS Y FIGURAS

CUADRO 1. PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

CARACTERISTICA	INFECCION RESPIRATORIA AGUDA	DIARREA AGUDA
	N = 222 %	N = 155 %
EDAD		
0 A 11 MESES	21.1	16.7
1 A 4 AÑOS	31.5	27.7
5 A 14 AÑOS	20.2	15.4
15 A 24 AÑOS	4.5	13.5
25 Y > AÑOS	22.7	26.7
SEXO		
MASCULINO	42.4	49.7
FEMENINO	57.6	50.3
ESCOLARIDAD (> de 15 años)		
NINGUNA*	15.0	4.8
PRIMARIA	25.0	22.5
SECUNDARIA	38.3	26.1
BACHILLERATO	18.3	35.4
LICENCIATURA	3.4	11.2
Ocupacion (> de 15 años)		
EMPLEADO	26.6	45.1
HOGAR	48.3	19.4
OBrero	11.6	12.9
OTROS	13.5	22.6

*HASTA TERCER AÑO DE PRIMARIA

CUADRO 2. CARACTERISTICAS DE LOS PADRES
DE NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS

CARACTERISTICA	INFECCION RESPIRATORIA AGUDA	DIARREA AGUDA
	N = 162	N = 93
JEFE DE FAMILIA		
PADRE	88.8	86.0
MADRE	6.2	11.9
OTROS	5.0	2.1
EDAD DEL JEFE		
< 20 AÑOS	3.0	5.3
20-39 AÑOS	76.5	93.4
40 Y >	18.5	1.3
ESCOLARIDAD DEL JEFE		
NINGUNA*	11.7	7.5
PRIMARIA	33.9	31.2
SECUNDARIA	31.5	41.9
MAYOR A SECUNDARIA	22.9	19.4
OCCUPACION DEL JEFE		
EMPLEADO	44.4	51.6
OBRAERO	22.2	21.5
SERVICIOS	20.4	20.5
OTROS	13.0	6.4
EDAD DE LA MADRE		
<20 AÑOS	7.0	5.3
20-39 AÑOS	84.4	87.0
40 Y >	8.6	7.7
ESCOLARIDAD DE LA MADRE		
NINGUNA*	11.1	9.6
PRIMARIA	37.0	32.4
SECUNDARIA	38.5	39.7
MAYOR A SECUNDARIA	13.4	18.3
OCCUPACION DE LA MADRE		
HOGAR	75.3	62.3
EMPLEADA	9.2	13.0
SERVICIOS	9.1	13.0
OBRAERA	3.4	5.3
OTROS	3.0	6.4

*HASTA TERCER AÑO DE PRIMARIA

CUADRO 3. CARACTERISTICAS DE LA VIVIENDA

CARACTERISTICA	INFECCION RESPIRATORIA AGUDA	DIARREA AGUDA
	N = 222 %	N = 155 %
MATERIAL DE LOS PISOS		
TIERRA	2.8	3.9
CEMENTO	61.2	71.6
OTRO RECUBRIMIENTO	36.0	24.5
DISPONIBILIDAD DE AGUA		
DENTRO DE LA VIVIENDA	58.3	43.9
FUERA DE LA VIVIENDA	40.0	56.1
DE LLAVE PUBLICA	1.7	0.0
ORENAJE	94.4	92.9
PERSONAS POR CUARTO		
HASTA 2	30.7	24.7
3 - 4	50.9	61.2
> DE 4	18.4	14.1
INDICE SOCIOECONOMICO		
BUENO	66.3	71.1
REGULAR	23.4	21.9
MALO	10.3	7.0

CUADRO 4. CARACTERISTICAS DEL PADECIMIENTO

CARACTERISTICA	INFECCION RESPIRATORIA AGUDA EN NIÑOS MAYORES DE CINCO AÑOS N = 222
DIAS DE EVOLUCION PREVIOS A LA CONSULTA	
MEDIANA	3
INTERVALO	(1 - 15)
TRATAMIENTO PREVIO CON ANTIBIOTICOS %	13.5
SINTOMATOLOGIA:	
CEFALEA* %	54.3
DISFAGIA* %	71.4
ADENOMEGALIAS DOLOROSAS %	70.7
TOS %	74.3
FIEBRE %	57.6
RINORREA %	69.8
DURACION DEL CUADRO POSTERIOR A LA CONSULTA	
MEDIANA	3
INTERVALO	(1 - 21)

*EN PACIENTES MAYORES DE 4 AÑOS (N=105)

CUADRO 4-A. CARACTERISTICAS DEL PADECIMIENTO

CARACTERISTICA	DIARREA AGUDA N = 155
DIAS DE EVOLUCION PREVIOS A LA CONSULTA	
MEDIANA	2
INTERVALO	(1 - 15)
TRATAMIENTO PREVIO CON ANTIBIOTICOS %	9.0
SINTOMATOLOGIA:	
NUMERO DE EVACUACIONES EN 24 HORAS	
MEDIANA	6
INTERVALO	(2 - 24)
SANGRE EN LAS EVACUACIONES %	6.4
VOMITO %	51.6
FIEBRE %	58.7
DURACION DEL CUADRO POSTERIOR A LA CONSULTA	
MEDIANA	2
INTERVALO	(1 - 12)

CUADRO 5. TIPOS DE ANTIMICROBIANOS PRESCRITOS

TIPO DE ANTIMICROBIANO	INFECCION RESPIRATORIA AGUDA	DIARREA AGUDA
	N = 222 %	N = 155 %
PENICILINA PROCAINA	37.8	0.0
ERITROMICINA	17.1	0.0
AMPICILINA	23.4	65.8
DICLOXACILINA	8.1	0.0
PENICILINA V POTASICA	5.0	0.0
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL	4.5	10.7
GENTAMICINA	1.8	0.0
TETRACICLINA	1.4	7.5
PENICILINA BENZATINICA	0.9	0.0
FURAZOLIDONA	0.0	6.5
CLORANFENICOL	0.0	3.9
NEOMICINA	0.0	2.6

CUADRO 5-A. CARACTERISTICAS DEL ESQUEMA TERAPEUTICO

CARACTERISTICA	INFECCION RESPIRATORIA AGUDA	DIARREA AGUDA
	N = 222 %	N = 155 %
VIA DE ADMINISTRACION		
ORAL	58.5	97.4
SUSPENSIÓN	42.3	45.1
TABLETAS	16.2	52.3
INTRAMUSCULAR	41.5	2.6
NÚMERO DE DOSES POR DÍA		
UNA	36.7	1.2
DOS	10.3	18.1
TRES	20.2	28.6
CUATRO	32.6	49.6
CINCO O MAS	0.0	2.5
NÚMERO DE DÍAS DE TRATAMIENTO		
1 A 4	24.8	11.7
5 A 7	50.9	56.7
8 O MAS	24.3	31.6

CUADRO 8. COMUNICACION MEDICO-PACIENTE

CARACTERISTICA	INFECCION RESPIRATORIA AGUDA	DIARREA AGUDA
	N = 222 %	N = 155 %
TIEMPO DE ESPERA (Minutos)		
MEDIANA	100	96
INTERVALO	(2 - 265)	(0 - 215)
DURACION DE LA CONSULTA (Minutos)		
MEDIANA	10	10
INTERVALO	(3 - 35)	(1 - 49)
CONOCIMIENTO DEL NOMBRE DEL MEDICO %	34.2	23.2
CONSULTA PREVIA CON EL MISMO MEDICO %	55.9	36.1
INFORMACION DEL DIAGNOSTICO POR EL MEDICO %	64.9	38.1
INFORMACION DEL TRATAMIENTO POR EL MEDICO %	82.7	66.4
COMPRESION DEL TRATAMIENTO POR EL PACIENTE %	81.5	83.9

CUADRO 7. CONCEPTOS DE LA ENFERMEDAD Y SU TRATAMIENTO

CONCEPTO CORRECTO SOBRE:	INFECCION RESPIRATORIA AGUDA
	N = 179 ^a %
EL TIEMPO DE DURACION DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS	75.3
LA CONDUCTA PARA EL CONTROL DE LA FIEBRE	72.9
LA CONDUCTA PARA CONTROLAR EL CATARRO	58.8
LA CONDUCTA PARA EL CONTROL DE LA TOS	33.5
EL USO DE ANTIBIOTICOS	61.8

^a NUMERO DE RESPUESTAS EN EL DOMICILIO DADAS POR LA MISMA PERSONA QUE SE ENTREVISTO EN LA UNIDAD MEDICA

CUADRO 7-A. CONCEPTO DE LA ENFERMEDAD Y SU TRATAMIENTO

CONCEPTO CORRECTO SOBRE:	DIARREA AGUDA
	N = 99 ^a %
LA PREVENCIÓN DE LA DESHIDRATACION	31.1
LA PREVENCIÓN DE DESNUTRICION	73.3
LA CONDUCTA A SEGUIR DE ACUERDO A LA EVOLUCION	3.3
EL USO DE ANTIBIOTICOS	68.0
LA PREVENCIÓN DE NUEVOS EPISODIOS	79.0

^aNUMERO DE RESPUESTAS EN EL DOMICILIO DADAS POR LA MISMA PERSONA QUE SE ENTREVISTO EN LA UNIDAD MEDICA

CUADRO 8. CARACTERISTICAS DE LOS MEDICOS

CARACTERISTICA	N = 35
	%
EDAD	
MENOS DE 40 AÑOS	34.3
40 O MAS	65.7
SEXO	
MASCULINO	45.7
FEMENINO	54.3
AÑOS DE PRACTICA CLINICA	
< 5 AÑOS	5.7
5 - 10 AÑOS	28.0
11 - 20 AÑOS	42.9
> 20 AÑOS	31.4
COM ESPECIALIDAD	46.0
ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR	17.1
REALIZA OTRAS ACTIVIDADES NO MEDICAS	42.8
REALIZA ACTIVIDADES DOCENTES	8.6
ANTECEDENTES DE CARGOS ADMINISTRATIVOS	31.4

CUADRO 9. FRECUENCIA DE INCUMPLIMIENTO POR LOS PACIENTES DE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA DE ANTIMICROBIANOS

CONDUCTA DE LOS PACIENTES ANTE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA	INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA	DIARREA AGUDA
	N = 222 %	N = 155 %
CUMPLIMIENTO* (80% O MÁS DE CONSUMO DEL ANTIBIÓTICO)	40.0	44.5
INCUMPLIMIENTO* (MENOS DE 80% DE CONSUMO DEL ANTIBIÓTICO)	60.0	55.5

* P > 0.05 ENTRE LOS DOS PADECIMIENTOS

CUADRO 10. DISTRIBUCION PORCENTUAL DEL CONSUMO DE LOS ANTIMICROBIANOS PRESCRITOS DE ACUERDO A LA INSTITUCION Y AL PADECIMIENTO

NIVELES DE CONSUMO DEL ANTIBIOTICO	INFECCION RESPIRATORIA AGUDA		DIARREA AGUDA	
	IMSS N=193 %	SSA N=117 %	IMSS N=62 %	SSA N=53 %
80 % O MAS	39.8	40.3	45.2	44.1
50 A 79 %	38.8	20.6	32.2	26.9
MENOS DEL 50 %	21.4	31.1	22.6	29.0

P > 0.05 ENTRE INSTITUCIONES Y PADECIMIENTOS, EN LOS DIFERENTES NIVELES DE CONSUMO.

CUADRO 11. MOTIVO DE INCUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

MOTIVO DE INCUMPLIMIENTO PORQUE:	INFECCION RESPIRATORIA AGUDA	DIARREA AGUDA
	N = 133 %	N = 86 %
CURO RAPIDAMENTE	25.6	40.7
COMPRO MENOR CANTIDAD DE LO INDICADO*	28.2	28.8
LO TOMO O ADMINISTRO IRREGULARMENTE	12.8	12.8
EMPEORO O LE HIZO DAÑO	10.5	0.0
NO LE SIRYIO	12.1	9.3
OTROS MOTIVOS	24.0	19.8

* SOLO EN LA SSA: IRA N=71, DA N=52

CUADRO 12. FACTORES DE RIESGO DE INCUMPLIMIENTO TERAPEUTICO
ANALISIS UNIVARIADO

FACTOR ANALIZADO	CUMPLIERON N=158		NO CUMPLIERON* N=219		RAZON DE MOMENTOS	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)	VALOR DE P
	CON EL FACTOR	SIN EL FACTOR	CON EL FACTOR	SIN EL FACTOR			
EDAD MENOR DE 15 A.	95	63	160	59	1.84	1.1 - 2.8	.01
DESCONOCIMIENTO DEL NOMBRE DEL MEDICO	97	61	165	54	2.03	1.3 - 3.2	.002
SIN CONSULTAS PREVIAS CON EL MEDICO	69	89	121	98	1.59	1.1 - 2.4	.03
TIPO DE ANTIBIOTICO: AMPICILINA	55	103	99	120	1.54	1.1 - 2.4	.04
PRESENTACION ORAL	103	55	177	42	2.39	1.4 - 3.9	<.001
TRES O MAS DOSIS/DIA	82	76	161	58	2.57	1.6 - 4.1	<.0001
MAS DE 7 DIAS DE TRATAMIENTO	32	126	71	148	1.89	1.2 - 3.1	.01
MAS DE 7 DIAS DE EVOLUCION DESPUES DE LA CONSULTA	7	151	24	195	2.65	1.0 - 6.9	.03

*MENOS DE 80% DE CONSUMO DE ANTIFUNGICOSIANO

CUADRO 13. FACTORES DE RIESGO DE INCUMPLIMIENTO TERAPEUTICO
 "MEJOR MODELO" DE ANALISIS MULTIVARIADO

VARIABLE	RAZON DE MOMIOS	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)	VALOR DE P
EDAD MENOR DE 15 AÑOS	1.89	1.18 - 3.02	.007
DESCONOCIMIENTO DEL NOMBRE DEL MEDICO	1.87	1.16 - 3.02	.009
TRES O MAS DOSIS AL DIA	2.47	1.56 - 3.92	.00001
MAS DE 7 DIAS DE TRATAMIENTO	1.74	1.10 - 3.26	.005
DURACION DEL PADECIMIENTO MAYOR A 7 DIAS DESPUES DE LA CONSULTA	2.95	1.17 - 7.41	.01

CUADRO 14. MATRIZ DE CORRELACION DE LAS VARIABLES ANALIZADAS EN EL "MEJOR MODELO"

VARIABLE	3 O MAS DOSIS AL DIA	MAS DE 7 DIAS DE TRATAMIENTO	EVOLUCION MAYOR A 7 DIAS	EDAD < 15 AÑOS	DESCONOCE EL NOMBRE DEL MEDICO
3 O MAS DOSIS AL DIA	1.00	.08	.10	-.07	-.08
MAS DE 7 DIAS DE TRATAMIENTO	.08	1.00	-.03	.11	-.04
EVOLUCION MAYOR A 7 DIAS	.10	-.03	1.00	-.03	.01
EDAD < 15 AÑOS	-.07	.11	-.03	1.00	.11
DESCONOCE EL NOMBRE DEL MEDICO	-.08	-.04	.01	.11	1.00

CUADRO 15. ANALISIS DEL DESPERDICIO DE ANTIMICROBIANOS
POR INSTITUCION

INFECCION RESPIRATORIA AGUDA

ANTIMICROBIANO	I.M.S.S. (N = 103)			S.S.A. (N = 119)		
	GRAMOS PRESCRITOS Y OTORGADOS*	DESPERDICIO DE ACUERDO A LO PRESCRITO	GRAMOS PRESCRITOS*	CANTIDAD ADQUIRIDA DE LA PRESCRITA	DESPERDICIO DE ACUERDO A:	
					PRESCRIP CION	ADQUISI CION**
(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	
PENCILINA PROCAINA	2,9	33,9	2,0	85,7	25,0	12,5**
ERITROMICINA	5,6	42,4	9,1*	78,7	33,2	14,6**
AMPICILINA	5,1	49,4	5,4	60,3	58,1	30,6**
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL	2,3	34,7	1,3	117,1	28,7	39,1
DICLOXACILINA	11,2	46,4	6,1	73,9	37,3	15,3**
TOTAL	4,2	39,3	4,3	70,2	44,7	21,2**

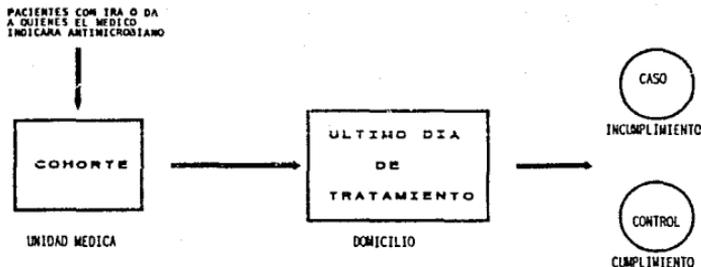
*PROMEDIO POR PACIENTE
* P = 01 ENTRE A Y C
* P = 05 ENTRE D Y F
** 76.5% EN FARMACIA PRIVADA.
14.3% EN FARMACIA INSTITUCIONAL

**CUADRO 16. ANALISIS DEL DESPERDICIO DE ANTIMICROBIANOS
POR INSTITUCION
DIARREA AGUDA**

ANTIMICROBIANO	I.M.S.S. (N = 62)		S.S.A. (N = 93)			
	GRAMOS PRESCRITOS Y OTORGADOS*	DESPERDICIO DE ACUERDO A LO PRESCRITO	GRAMOS PRESCRITOS*	DESPERDICIO DE ACUERDO A:		
				CANTIDAD ADQUIRIDA DE LA PRESCRITA	PRESCRIP CION %	ADQUIISI CION** %
(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	
AMPICILINA	6.8	32.6	6.6	71.6	38.2	13.7***
TRIME TOPRIM/SULFAMETOXAZOL	2.4	39.3	1.7	108.9	14.3**	21.4
CLORANFENICOL	0.3	20.0	0.0	96.9	20.3	26.1
FURAZOLIDONA	3.3	15.0	0.4	97.2	60.4**	59.2***
TOTAL	6.5	32.6	4.6*	77.5	35.2	16.4***

*PROMEDIO POR PACIENTE
 **P = 0.01 ENTRE A Y C
 ***P = 0.01 ENTRE P Y F
 ****P = 0.01 ENTRE D Y F
 **52 OZ EN FARMACIA PRIVADA.
 39 OZ EN FARMACIA INSTITUCIONAL

FIGURA 1
DISEÑO DEL ESTUDIO



CUESTIONARIO 1

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES
 EVOLUCION Y TRATAMIENTO PREVIOS
 SINTOMATOLOGIA
 CARACTERISTICAS DEL ESQUEMA TERAPEUTICO
 COMUNICACION MEDICO PACIENTE

CUESTIONARIO DEL MEDICO

EDAD
 SEXO
 ESTUDIOS DE POSTGRADO
 ACTIVIDADES PROFESIONALES EXTRAESTRUCTURALES
 ACTIVIDADES DOCENTES
 CARGOS ADMINISTRATIVOS
 AÑOS DE PRACTICA CLINICA

CUESTIONARIO 2

CARACTERISTICAS SOCIOECONOMICAS
 EVOLUCION POSTERIOR
 CONCEPTOS SOBRE LA ENFERMEDAD Y SU TRATAMIENTO
 CUMPLIMIENTO Y DESPERDICIO DE MEDICAMENTOS
 CAUSA DE NO CUMPLIMIENTO

FIGURA 2

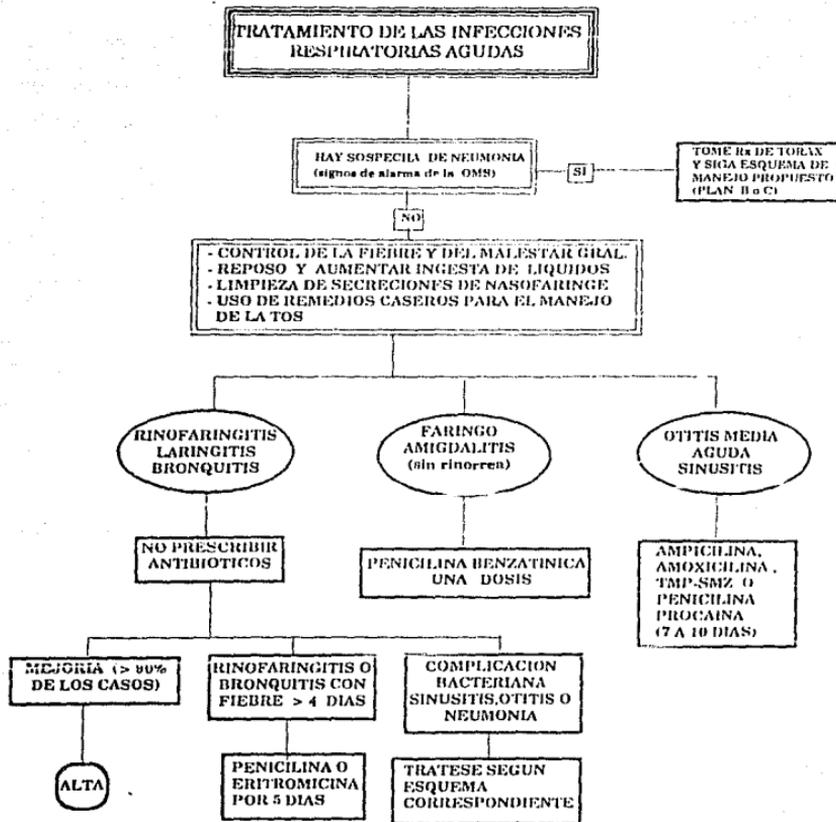
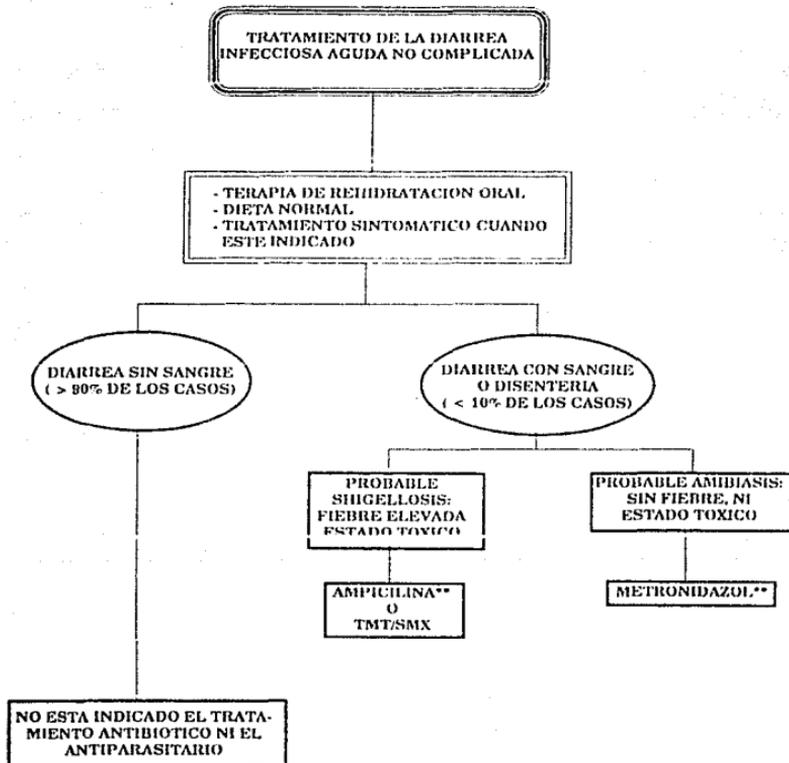


FIGURA 3



* EN CASO DE QUE LA DIARREA PERSISTA POR MAS DE 15 DIAS, PUEDE ADMINISTRARSE METRONIDAZOL, POR LA POSIBILIDAD DE GIARDIASIS O AMIBIASIS. EN ESTOS CASOS, SIEMPRE QUE SEA POSIBLE, DEBE LA PRACTICARSE EXAMEN DE HUECO FECAL Y COPIROCULTIVO, PREVIO AL TRATAMIENTO.

** SI LA SANGRE EN LAS EVACUACIONES PERSISTE MAS DE 6 DIAS, PRACTICAR LOS MISMOS EXAMENES DE LABORATORIO, SI ES POSIBLE. EN CASO CONTRARIO, ADMINISTRAR TRATAMIENTO ALTERNVO. LOS CASOS GRAVES DEBERIAN SER ENVIADOS AL HOSPITAL.

ANEXOS

3.2 De la lista de malestares que a continuación le voy a leer, me podría indicar cuáles tiene o ha tenido usted (EL PACIENTE) durante esta enfermedad?

EL PACIENTE ES MENOR DE 5 AÑOS (pase a A)

3.2

01 Náuseas (asco)?..... : : : : :
SI NO
 1 2 3 4 5

02 Sed?..... : : : : :
1 2 3 4 5

03 Cólico..... : : : : :
1 2 3 4 5

A

04 Puja para poder obrar?..... : : : : :
1 2 3 4 5

05 Vómito?..... : : : : :
1 2 3 4 5

06 Fiebre o calentura?..... : : : : :
1 2 3 4 5

07 Otros..... : : : : :
1 2 3 4 5

3.3 Cuántas evacuaciones ha tenido en las últimas 24 hs?
 Número : : : : :
1 2 3 4 5

3.4 Ha presentado sangre o rasgos de sangre en las evacuaciones?..... : : : : :
SI NO
 1 2 3 4 5

3.5 Desde que inició esta enfermedad ha tomado usted (EL PACIENTE) algún medicamento?

Si.....: : : : :.01

No.....: : : : :.02

H.R.....: : : : :.99

3.6 Qué medicamentos ha tomado?

01.....: : : : :
1 2 3 4 5

02.....: : : : :
1 2 3 4 5

03.....: : : : :
1 2 3 4 5

3.7 Me podría decir a que hora llegó a la unidad médica?

: : : : : : : : : : :
 hora minutos

NOTA: LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REALIZARAN DESPUES DE LA CONSULTA.

4. MANEJO POR EL MEDICO

4.1 ENTREVISTADOR, ANOTE LA HORA EN QUE ENTRO Y SALIO EL PACIENTE DE LA CONSULTA.

ENTRADA : : : : : : : : : : :
hora minutos

SALIDA : : : : : : : : : : :
hora minutos

4.2 Sabe usted el nombre del médico que le atendió?

Si.....: : : : :.01

Nombre.....

No.....: : : : :.02

H.R.....: : : : :.99

4.3 Ha venido a consulta antes con el médico que le atendió?

Si.....: : : : :.01

No.....: : : : :.02

H.R.....: : : : :.03

4.4 Qué le dijo el doctor que tenía?

No le dijo.....: : : : :.01

Le dijo y no entendió.....: : : : :.02

Le dijo TEXTUAL.....

.....: : : : :.03

4.5 El médico le explicó como tomar o aplicarse los medicamentos?

Si.....: : : : :.01

No.....: : : : :.02

Parcial.....: : : : :.03

H.R.....: : : : :.99

4.6 Me podría mostrar su receta para ver lo que el médico le mando tomar?

(ANOTE ANTIMICROBIANOS E INDICACIONES)

01 _____

02 _____

03 _____

4.7 (SOLAMENTE SIN REGRESAR LA RECETA AL PACIENTE)

De que manera le indicó el médico que debe tomar o aplicarse: _____ 01

_____ 02
(nombre del antimicrobiano)

TEXTUAL:

01 _____

02 _____

4.8 El médico le expidió incapacidad laboral?

(Solo en el caso de trabajadores en el I.M.S.S.)

Si..... 01

No..... 02

Número de días.....

4.9 Cual es la dirección donde vive usted? (EL PACIENTE)

CALLE _____ NUMERO _____

LOCALIDAD O COLONIA _____

TELEFONO _____

ENTRE QUE CALLES _____

REFERENCIAS PARA LOCALIZACION _____

REVISE EL EXPEDIENTE Y TRANSCRIBA TEXTUALMENTE LA NOTA MÉDICA, EL DIAGNOSTICO Y LAS INDICACIONES

Nota médica _____

Diagnóstico _____

Indicaciones _____

CUMPLIMIENTO TERAPEUTICO DE ANTIMICROBIANOS EN INFECCION RESPIRATORIA Y DIARREA AGUDAS

CUESTIONARIO 2 DIARREA AGUDA

CUESTIONARIO EN UNIDAD MEDICA

NUMERO DE CUESTIONARIO: _____

FECHA DE LA ENTREVISTA : ____ : ____ : ____
DIA MES AÑO

INSTITUCION: _____

NOMBRE DE LA UNIDAD: _____

NOMBRE DEL MEDICO: _____

NUMERO DE CONSULTORIO : ____ :

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

AFILIACION O NUMERO DE EXPEDIENTE: _____

EDAD: Meses : ____ : ____ :
 Años : ____ : ____ :
 SEXO: masculino.....01
 femenino.....02

<p>1. CARACTERISTICAS DEL ACOMPAÑANTE</p> <p>1.1 Qué es usted del paciente?</p> <p>Madre.....01 Padre.....02 Abuelo (a).....03 Hermano (a).....04 Otro parentesco.....05 N.R.....99</p> <p>1.2Cuál es su nombre? _____</p> <p>1.3 Cuántos años cumplidos tiene usted? : ____ :</p>	<p>EL PACIENTE ES MENOR DE 15 AÑOS (Pase a 3.1)</p> <p>2.2 Cuál es la ocupación de usted (EL PACIENTE)?</p> <p>Servicios.....01 Obrero.....02 Empleado.....03 Comerciante.....04 Profesionista.....05 Hogar.....06 Estudiante.....07 Otros.....08 N.R.....99</p>
<p>2. CARACTERISTICAS DEL PACIENTE</p> <p>EL PACIENTE ES MENOR DE 5 AÑOS (Pase a 3.1)</p> <p>2.1 Cuál fue el último grado que usted (EL PACIENTE) aprobó en la escuela?</p> <p>Ninguno.....1 0 Primaria.....2 : ____ : Secundaria.....3 : ____ : Bachillerato.....4 : ____ : Licenciatura o mas.....5 : ____ : N.R.....99</p>	<p>3. MODULO DE DIARREA</p> <p>3.1 Cuántos días tiene usted enfermo (a) de diarrea?</p> <p>Días : ____ :</p> <p>No sabe.....08 N.R.....99</p>

4.6 Me podría mostrar su receta para ver lo que el médico le mandó tomar?

(ANOTE ANTIMICROBIANOS E INDICACIONES)

01 _____ : : : : _____

02 _____ : : : : _____

03 _____ : : : : _____

4.7 (PREGUNTE SIN REGRESAR LA RECETA AL PACIENTE)

De que manera le indicó el médico que debe tomar o aplicarse _____ 01

_____ 02
(nombre del antimicrobiano)

TEXTUAL:

01 _____

02 _____

4.8 El médico le expidió incapacidad laboral?

(Solo en el caso de trabajadores en el I.M.S.S.)

Si..... 01

No..... 02

Número de días..... : : : : _____

4.9 Cual es la dirección donde vive usted? (EL PACIENTE)

_____ CALLE _____ NUMERO _____

_____ LOCALIDAD O COLONIA _____

_____ TELEFONO _____

_____ ENTRE OHE CALLES _____

_____ REFERENCIAS PARA LOCALIZACION _____

REVISE EL EXPEDIENTE Y TRANSCRIBA TEXTUALMENTE LA NOTA MEDICA, EL DIAGNOSTICO Y LAS INDICACIONES

Nota médica _____

Diagnóstico _____

Indicaciones _____

CUMPLIMIENTO TERAPEUTICO DE ANTIMICROBIANOS EN INFECCION RESPIRATORIA Y DIARREA AGUDAS

CUESTIONARIO 3

INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS

CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO EN DOMICILIO

NÚMERO DE CUESTIONARIO: ____:____:____

FECHA DE LA ENTREVISTA ____:____:____ <small>____ MES ____ AÑO</small>	
INSTITUCIÓN: _____:____	
NOMBRE DE LA UNIDAD: _____:____	
NOMBRE DEL MÉDICO: _____:____	
NÚMERO DE CONSULTORIO: ____:____	
NOMBRE DEL PACIENTE: _____	
AFILIACIÓN O NÚMERO DE EXPEDIENTE: _____	
EDAD: Meses ____:____:____ SEXO: masculino.....01 Años ____:____:____ femenino.....02	
<p>1. CARACTERÍSTICAS DEL ENTREVISTADO</p> <p>1.1 ¿Es usted (NOMBRE DEL PACIENTE O DEL ACOMPAÑANTE)? Sí.....01 (pase a 2.1) No.....02</p> <p>1.2 ¿Qué es usted de (NOMBRE DEL PACIENTE)? Madre.....01 Padre.....02 Abuelo (a).....03 Hermano (a).....04 Otro parentesco.....05 N.R.....09</p> <p>1.3 ¿Cuántos años cumplidos tiene usted? ____:____</p>	<p>2.2 Después de ver al médico de (NOMBRE DE LA UNIDAD) cuántos días más le duraron las molestias? ____ DÍAS</p> <p>01 Dolor de cabeza?.....:____:____</p> <p>02 Molestias al pasar alimentos?.....:____:____</p> <p>03 Dolor de cuerpo?.....:____:____</p> <p>A</p> <p>04 Inflamación de ganglios?.....:____:____</p> <p>05 Tos seca?.....:____:____</p> <p>06 Tos con flemas?.....:____:____</p> <p>07 Fiebre o calentura?.....:____:____</p> <p>08 Catarro transparente?.....:____:____</p> <p>09 Catarro verdoso?.....:____:____</p> <p>10 Otros.....:____:____</p>
<p>2. SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO MÉDICO</p> <p>2.1 Me podría decir si continúa usted (EL PACIENTE) enfermo de los malesares por los que asistió a la unidad médica? Sí.....01 No.....02 N.R.....09</p>	<p>2.3 Me podría mostrar los frascos y/o las cajas de los medicamentos que el médico le mandó tomar o aplicar el día (FECHA DE LA ENTREVISTA EN LA UNIDAD)? Sí.....01 No.....02 Por qué? _____</p>

2.4 COPIE DEL CUESTIONARIO DE UNIDAD MEDICA LOS DATOS CORRESPONDIENTES A LAS COLUMNAS "A" Y "B".

A	B	C	D
Antimicrobianos e indicaciones	Cantidad indicada por el médico	Presentación y cantidad del antimicrobiano que adquirió o el dieron	Cantidad consumida por el paciente
01 _____	01 _____	01 _____	01 _____
_____	_____	_____	_____
02 _____	02 _____	02 _____	02 _____
_____	_____	_____	_____
01 _____ 02 _____	01 _____ 02 _____	01 _____ 02 _____	01 _____ 02 _____

3. CONCEPTOS DE LA ENFERMEDAD

3.1 Cuantos días cree usted que duran la mayoría de los catarros o gripas?

TEXTUAL _____

3.2 Qué cree usted que se debe hacer para controlar la fiebre en los niños?

TEXTUAL _____

3.3 Qué cree usted que se debe hacer para tratar el catarro?

TEXTUAL _____

3.4 Qué cree usted que se debe hacer para controlar la tos?

TEXTUAL _____

3.5 Recomendaría usted a sus familiares que tomen antibióticos cuando tengan gripa?

Si.....01
 No..... 02
 N.P.....99

POR QUÉ?

TEXTUAL _____

4. CARACTERISTICAS SOCIOECONOMICAS

4.1 Me podría decir el nombre del jefe de esta familia?

4.2 Qué edad tiene (NOMBRE DEL JEFE DE LA FAMILIA)?

_____ AÑOS

CUMPLIMIENTO TERAPEUTICO DE ANTIMICROBIANOS EN INFECCION RESPIRATORIA Y DIARREA AGUDAS

CUESTIONARIO 4 DIARREA AGUDA

CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO EN DOMICILIO

NUMERO DE CUESTIONARIO: :_:_::

FECHA DE LA ENTREVISTA :_:_: :_:_: :_:_: <small style="display: inline-block; width: 100px; text-align: center;">DIA MES AÑO</small>	
INSTITUCION: _____ :_::	
NOMBRE DE LA UNIDAD: _____ :_::	
NOMBRE DEL MEDICO: _____ :_::	
NUMERO DE CONSULTORIO :_:_::	
NOMBRE DEL PACIENTE: _____	
AFILIACION O NUMERO DE EXPEDIENTE: _____	
EDAD: Meses :_:_: :1 SEXO: masculino.....01 Años :_:_: :2 femenino.....02	
<p>1. CARACTERISTICAS DEL ENTREVISTADO</p> <p>1.1 Es usted (NOMBRE DEL PACIENTE O DEL ACOMPAÑANTE)? Si.....01 (pase a 2.1) No.....02</p> <p>1.2 Qué es usted de (NOMBRE DEL PACIENTE)?</p> <p>Madre.....01 Padre.....02 Abuelo (a).....03 Hermano (a).....04 Otro parentesco.....05 N.R.....99</p> <p>1.3 Cuantos años cumplidos tiene usted? :_:_:</p>	<p>2.2 Cuantos días duro con diarrea después de que acudió al médico en (NOMBRE DE LA UNIDAD MEDICA)? :_:_: DIAS</p> <p>2.3 Después de consultar al médico presentó usted (NOMBRE DEL PACIENTE) otras molestias? Si.....01 No.....02 pase a 2.5 N.R.....99</p> <p>2.4 De las siguientes molestias, me podría decir cuáles presentó después de haber visitado al médico?</p> <p>Sangre en las evacuaciones.....01 Aumentó la diarrea.....02 Se deshidrató.....03 Apareció o aumentó el vómito.....04 Apareció o aumentó la fiebre.....05 Adelgazó durante la diarrea.....06 Otras.....07 N.R.....99</p>
<p>2. SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO MEDICO</p> <p>2.1 Me podría decir si continúa usted (EL PACIENTE) enfermo de diarrea?</p> <p>Si.....01 No.....02 N.R.....99</p>	<p>2.5 Me podría mostrar los frascos y/o las cajas de los medicamentos que el médico le mandó tomar o aplicar el día (FECHA DE LA ENTREVISTA EN LA UNIDAD)?</p> <p>Si.....01 No.....02 Por qué? _____</p>

2.6 COPIE DEL CUESTIONARIO DE UNIDAD MEDICA LOS DATOS CORRESPONDIENTES A LAS COLUMNAS "A" Y "B".

A	B	C	D
Antimicrobianos e indicaciones	Cantidad indicada por el médico	Presentación y cantidad del antimicrobiano que adquirió o el dieron	Cantidad consumida por el paciente
01 _____	01 _____	01 _____	01 _____
02 _____	02 _____	02 _____	02 _____
01 _____ 02 _____	01 _____ G 02 _____ G	01 _____ G 02 _____ G	01 _____ G 02 _____ G

3. CONCEPTOS DE LA ENFERMEDAD

3.1 Qué cree usted que se debe hacer para evitar que un niño con diarrea se desidrate?

TEXTUAL _____

3.2 Qué cree usted que se debe hacer para evitar que un paciente con diarrea se desnutra?

TEXTUAL _____

3.3 Qué cree usted que se debe hacer por la diarrea, sigue igual o aumenta durante los primeros 5 días?

TEXTUAL _____

3.4 Qué cree usted que se debe hacer para evitar que usted o un niño se vuelva a enfermar de diarrea?

TEXTUAL _____

3.5 Recomendaría usted a sus familiares que tomen antibióticos cuando tengan diarrea?

SI.....01

NO.....02

N.R.....99

POR QUÉ?

TEXTUAL _____

4. CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS

4.1 Me podría decir el nombre del jefe de esta familia?

4.2 Que edad tiene (NOMBRE DEL JEFE DE LA FAMILIA)?

AÑOS

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina
Programa Universitario de Investigación en Salud.

11
207

Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Tesis para obtener el grado de Maestría en Ciencias Médicas.

**PAPEL DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO EN RELACION CON
TROMBOCITOPENIA EN SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO, LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO Y PURPURA TROMBOCITOPENICA
IDIOPATICA.**

Departamento de Inmunología y Reumatología
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Tutor: Dr. Donato Alarcón-Segovia.

Alumna: N. Janitzia Vázquez-Mellado Cervantes.

México, D.F. mayo 1992.

I N D I C E

	<u>página</u>
I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVOS	7
III. HIPOTESIS	8
IV. SUJETOS	8
V. METODOS	11
VI. RESULTADOS	17
VII. DISCUSION	22
CUADROS	
FIGURAS	
REFERENCIAS	

I. INTRODUCCION.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido se ha definido durante los últimos años y se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aFL) en suero y tendencia a trombosis de repetición, abortos recurrentes, trombocitopenia y otras manifestaciones clínicas relacionadas (1-3). A este síndrome se le llamó síndrome de anticuerpos anticardiolipina (4-6) y posteriormente síndrome de anticuerpos antifosfolípido ó simplemente, síndrome antifosfolípido (7-10) ya que se observó que los anticuerpos tienen reactividad cruzada con otros fosfolípidos además de cardiolipina (CL) (8,10). El síndrome fue descrito originalmente en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) (1-11) y se le denomina síndrome antifosfolípido secundario ó asociado a LEG. Sin embargo puede ocurrir en pacientes sin evidencia clínica ó serológica de LEG u otras enfermedades, a este grupo se le llama Síndrome antifosfolípido primario (SAFP) (12-14). Además de los diversos estudios de asociación estadística entre los aFL y manifestaciones clínicas (1-11), se ha tratado de definir si dichos anticuerpos tienen un papel importante en la patogenia de las manifestaciones clínicas. si la causa tanto de los anticuerpos como de las manifestaciones son otros factores ó si se trata unicamente de un epifenómeno, resultante del daño tisular (16,17). Es probable que el papel de los aFL no sea el mismo en todas las manifestaciones clínicas asociadas (18).

Se han establecido criterios para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido tanto primario (12) como secundario a LEC, se le denomina síndrome antifosfolípido a la presencia de dos ó más manifestaciones clínicas de las descritas como asociadas (cuadro 1) y títulos de anticuerpos anticardiolipina (aCL) por arriba de 5 desviaciones estándar de la media de los sujetos sanos (11). Sin embargo, hay un grupo de pacientes que cursan con las mismas manifestaciones clínicas asociadas a aFL en forma aislada y por otra parte, hay pacientes con títulos altos de aFL en suero sin manifestaciones clínicas asociadas, a este grupo muy interesante de pacientes se ha propuesto que les denomine como Síndrome antifosfolípido probable (18), aún no se

ha establecido cuántos de ellos durante su evolución reunirán criterios suficientes para síndrome antifosfolípido primario ó secundario.

Las formas en las cuales se detectan los aFL actualmente son : VDRL falso positivo, anticoagulante lúpico y aCL por técnica de ELISA (19). En los pacientes con aFL es posible encontrar positividad en solo una ó dos de las tres pruebas, lo cual habla tanto de la heterogeneidad de los antígenos utilizados en las pruebas como de la heterogeneidad de los mismos anticuerpos (19).

El VDRL es un antígeno complejo formado por cardiolípinina, fosfatidilcolina y colesterol, es una técnica bien estandarizada en todo el mundo, pero es poco sensible para detectar aFL asociados a enfermedades autoinmunes (20).

El anticoagulante lúpico es una prueba muy útil, ya que además de la presencia de los anticuerpos nos habla de su función, en este caso de prolongar el tiempo parcial de tromboplastina. Sin embargo, es una prueba poco estandarizada pues hay diversos métodos de detectar anticoagulante lúpico, los cuales utilizan una cantidad variable de cardiolípinina y fosfatidilserina como antígenos. Ninguno de los métodos es aceptado por todos los centros en que se estudian los aFL. Esta es una prueba poco sensible, pero parece ser muy específica para detectar aFL relacionados con la presencia de manifestaciones clínicas (21-25).

La técnica de ELISA es la prueba más utilizada para la detección de aFL en todo el mundo, está bien estandarizada, es muy sensible, particularmente cuando se usa cardiolípinina como antígeno, sin embargo no distingue entre aFL de alta y baja afinidad (26,27).

Los aFL de isotipo IgG de los pacientes con LEG y SAPP se caracterizan por ser anticuerpos que reaccionan principalmente con cardiolípinina y otros fosfolípidos de carga negativa como son fosfatidilserina (FS), fosfatidilinositol (FI) y ácido fosfatídico (AF) y tienen poca ó ninguna reactividad con fosfolípidos de carga neutra como fosfatidilcolina (FC), fosfatidiletanolamina (FE) y esfingomielina (EM) (8,10). Sin

embargo, se ha descrito la relación entre aCL IgM y aFC IgM en pacientes con anemia hemolítica autoinmune (28,29)

Se ha establecido que algunos aFL pertenecen al grupo de anticuerpos denominados anticuerpos naturales (30,31), los cuales se encuentran en los individuos normales y tienen probablemente una función fisiológica, dichos anticuerpos pueden elevarse en respuesta a diversos estímulos particularmente de tipo infeccioso (cuadro 2). Dicha elevación es discreta y transitoria y es generalmente de isotipo IgM, aunque pueden ser IgG (32,33). Se ha postulado que en los pacientes con síndrome antifosfolípido sea este primario ó secundario a LEG puede haber cambios en el isotipo, en la afinidad y/o en los mecanismos de regulación de los aFL que den como resultado la presencia de aFL a títulos altos y que se asocien a las manifestaciones clínicas ya mencionadas (1-7,11,15). Los pacientes con sífilis tienen aFL, los cuales reaccionan mejor con el antígeno VDRL que con cardiolipina sola, no suelen comportarse como anticoagulante lupico, son de isotipo IgM inicialmente aunque también son IgG durante la evolución de la infección, reaccionan tanto con fosfolípidos negativos como con neutros (35-39) y no requieren de $\beta 2$ glicoproteína I como cofactor para su detección, todas estas características los hace diferentes a los aFL de los pacientes con LEG y SAPP, y podrían estar relacionadas con la ausencia de manifestaciones clínicas asociadas a aFL en los primeros (40-41).

Las manifestaciones asociadas a aFL son de dos tipos: El primero relacionado con daño vascular y trombosis y el segundo relacionado con daño celular a eritrocitos y plaquetas (16,17,19).

Las plaquetas son fragmentos celulares nucleados de $2\mu\text{m}$ de diámetro, que tienen una vida media de 8 a 10 días, tienen al menos tres tipos de organelos de almacenamiento: a) Los gránulos alfa es el sitio de almacenamiento de diversas proteínas específicas de las plaquetas y glicoproteínas que participan en los fenómenos de adherencia. b) Los cuerpos densos, son menos numerosos y son el sitio de almacenamiento de aminas vasoactivas, de las cuales la más importante es serotonina y c) Los lisosomas que contienen hidrolasas ácidas y neutras (42). Las plaquetas

participan en la respuesta inflamatoria y su función principal es en el proceso de coagulación. En condiciones fisiológicas circulan como plaquetas en reposo y de esa manera mantienen la homeostasis, sin embargo, son capaces de activarse a través de estímulos muy diversos (42).

El proceso conocido genericamente como activación plaquetaria involucra mecanismos de adhesión, agregación primaria y secundaria y secreción de sustancias de gránulos alfa, cuerpos densos y lisosomas. Estos tres mecanismos que están estrechamente relacionados entre sí, suceden en condiciones fisiológicas en forma secuencial, casi simultánea, sin embargo se ha demostrado que tienen mecanismos de regulación independiente, y que el trastorno de uno, no necesariamente impide que los otros se lleven a cabo (43-46).

Los fosfolípidos (FLs) de la membrana plaquetaria sufren uno de los diversos cambios descritos en las plaquetas durante el fenómeno de activación (47). Durante el reposo, se encuentran principalmente fosfolípidos de carga negativa en la superficie interna de la membrana plaquetaria y predominio de FLs de carga neutra en la superficie externa (48), durante el complejo proceso de activación se forman microvesículas de secreción, en los sitios de unión de éstas con la membrana plaquetaria se exponen los FLs de carga negativa en la superficie externa de la membrana y constituyen la mayoría de los FLs de la cara externa, mientras que los de carga neutra se encuentran en la superficie interna (49), de esta manera la membrana plaquetaria se convierte en una superficie procoagulante; probablemente con el fin de limitar el daño vascular, este proceso se regula a través de una translocasa de aminofosfolípidos que revierte este fenómeno, dejando nuevamente los fosfolípidos de la membrana como se encuentran durante el reposo (50,51).

La asociación entre trombocitopenia (TCP) y aFL es una de las más frecuentes en pacientes con síndrome antifosfolípido primario y secundario a LEG (3-7,11,52-54).

El 75% de los pacientes con LEG y trombocitopenia tienen títulos altos de aFL en suero, particularmente de isotipo IgG, los pacientes con LEG y títulos altos de aFL tienen un riesgo relativo de 2.06 (IC 95% 1.28-3.6) de tener TCP en algún momento durante su evolución (11). Alrededor del 50% de los pacientes con SAFP cursan con trombocitopenia (55,56).

Por otra parte, se han reportado aCL a títulos altos en el 30% de los pacientes con Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) (57) pero no se ha definido si durante su evolución estos pacientes llegan a reunir más criterios para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario (57).

Tanto los pacientes con LEG, como con PTI cursan con anticuerpos contra muy diversos antígenos plaquetarios como: HLA, Gp IIb/IIIa, Pblb y PL A1 (58-60).

Hasta el momento, no se han descrito otro tipo de autoanticuerpos en pacientes con SAFP (55,62) y por tanto se esperaría que estos pacientes son el grupo donde mejor se puede estudiar el papel de los aFL en trombocitopenia.

Dado que, la cardiolipina no es un antígeno de las membranas celulares, se ha propuesto que los aFL se unen a otros FLs de carga negativa en la membrana plaquetaria, como fosfatidilserina (FS) (63), sin embargo ésta únicamente se encuentra accesible en la superficie de la membrana durante la activación plaquetaria. Por lo tanto, se esperaría que aún cuando existan títulos altos de aFL, la unión de éstos a plaquetas pudiera estar determinada por la presencia ó no de la activación plaquetaria (64-71).

Algunos estudios previos han tratado de analizar este punto, los cuales han encontrado que hay unión de aFL a plaquetas, sin embargo hay controversia acerca de, si la unión es mayor a plaquetas activadas que a plaquetas en reposo (64,65,67,68,71), ó mayor a plaquetas lisadas que a plaquetas intactas (64,65). Dicha controversia es debida a que los estudios han tenido variaciones importantes en la forma en que se ha abordado el problema: Todos han utilizado sueros con títulos altos de aFL de pacientes con LEG y SAFP indistintamente, sin tomar en cuenta que en los primeros hay también otros anticuerpos anti-plaquetas (58,61), también se han usado aFL monoclonales (67,68), sin embargo, éstos son anticuerpos murinos que pueden ó no reconocer los mismos

La realización de estos tres trabajos se hizo con la valiosa colaboración de:

QFB.Javier Cabiedes Contreras

Dr. Antonio R. Cabral

Dr. Jorge Cortés

Dr. Luis Llorente Peters

II. OBJETIVOS.

II.A. Determinación de aFL en suero.

Determinar si la especificidad, títulos e isotipo de los aFL se relacionan con trombocitopenia en pacientes con SAFR, LEG y PTI.

II.B. Unión de aFL a plaquetas *in vivo*.

Determinar si hay unión de aFL a plaquetas *in vivo* en pacientes con trombocitopenia autoinmune.

II.C. Unión de aFL a plaquetas *in vitro*.

Determinar la posible unión de aFL a plaquetas *in vitro*, y determinar si dicha unión es mayor a plaquetas activadas que a plaquetas en reposo.

epítopes en la molécula de FLs que los aFL de los pacientes; los estímulos utilizados para activar las plaquetas también han sido diversos: ADP, epinefrina, trombina, acetato de forbol-miristato (64,65,67,68) y por último, no se ha evaluado si después de dichos estímulos las plaquetas efectivamente están activadas, únicamente se han realizado en algún estudio agregometrías, las cuales valoran únicamente agregación y no activación completa (65,70).

Por todo lo anterior, decidimos estudiar el papel de los aFL en relación con trombocitopenia (TCP) en pacientes con SAFF, los cuales parecen ser el grupo ideal ya que en ellos no se han descrito otros autoanticuerpos, pacientes con LEG en los que hay aFL estrechamente relacionados con TCP y PTI por ser pacientes con trombocitopenia autoinmune que constituye la única manifestación de su enfermedad y en quienes el papel de los aFL no ha sido bien establecido.

La tesis consta de 3 trabajos independientes, en los cuales se trata de estudiar el papel de aFL en relación a trombocitopenia abordando el problema desde tres aspectos:

A: Determinación de aFL en suero: En la cual se determinaron títulos e isotipo de aCL, aFS y anti-fosfatidilcolina (aFC) en pacientes con SAFF, en pacientes con LEG con síndrome antifosfolípido y sin síndrome antifosfolípido asociado y pacientes con PTI.

B: Determinación de aFL unidos a plaquetas *in vivo*, de pacientes con SAFF, LEG y síndrome antifosfolípido secundario y PTI los cuales se subclasificaron de acuerdo a la presencia de TCP al momento del estudio, antecedente de la misma ó sin TCP.

C: Unión de aFL a plaquetas en reposo y activadas *in vitro*. Se purificaron aFL de pacientes con SAFF y se evaluó la unión de éstos a plaquetas en reposo y activadas, de sujetos sanos.

III. HIPOTESIS.

III.A. Determinación de aFL en suero.

Los títulos séricos de aCL, aFS y aFC no guardan relación con la presencia de trombocitopenia en pacientes con LEG , SAFP y PTI.

III.B. Unión de aFL a plaquetas *in vivo*.

Los pacientes con SAFP y trombocitopenia tienen con mayor frecuencia aFL unidos a plaquetas que los pacientes con SAFP sin trombocitopenia; lo anterior, también es posible que se observe, aunque en menor proporción en pacientes con LEG y PTI.

III.C. Unión de aFL a plaquetas *in vitro*.

Los aFL tienen capacidad de unirse a plaquetas. Es probable que los aCL y aFS se unan preferentemente a plaquetas activadas al comparar la unión de dichos anticuerpos a plaquetas en reposo.

IV. SUJETOS .

IV.A. Determinación de aFL en suero.

Se incluyeron los datos de aquellos pacientes de los servicios de Reumatología y Hematología que cumplieran con los siguientes criterios:

Las definiciones operacionales para los diagnósticos mencionados se encuentran en el anexo 1.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de LEG, SAFP y PTI con evolución mínima de la enfermedad de un año y seguimiento por parte de la institución mínimo de 6 meses,

que pertenezcan a alguno de los grupos abajo citados independientemente del tratamiento.

2. Pacientes de los grupos I a V (SAFP y LEG) de los cuales haya suero disponible en la Seroteca del Departamento de Inmunología y Reumatología del INNSZ.

3. Pacientes del grupo VI (PTI) que acudan a la consulta de Hematología del INNSZ.

4. En los grupos III y V en los cuales es requisito que los pacientes hayan cursado con trombocitopenia, que haya suero disponible en la seroteca del Departamento, que coincida \pm 10 días con determinación de cuenta plaquetaria.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico dudoso ó que no tengan evolución y seguimiento mínimos.

2. Aquellos en los cuales no se cuente con mas de 500 μ l de suero en la seroteca.

3. Pacientes que, durante el cuadro de trombocitopenia existan dudas por parte del médico tratante sobre la causa de ésta.

Los pacientes incluidos se asignaron a cada uno de los siguientes grupos:

Grupo I. Pacientes con diagnóstico de SAFP que no hayan cursado con trombocitopenia durante su evolución (SAFP S)

Grupo II. Pacientes con diagnóstico de SAFP que hayan cursado con trombocitopenia durante su evolución (SAFP T)

Grupo III. Pacientes con diagnóstico de LEG y síndrome antifosfolípido secundario ó asociado que no hayan cursado con trombocitopenia durante su evolución. (LE APS)

Grupo IV Pacientes con diagnóstico de LEG y síndrome antifosfolípido secundario ó asociado que hayan cursado con trombocitopenia durante su evolución. (LE APT)

Grupo V. Pacientes con diagnóstico de LEG que hayan cursado con trombocitopenia durante su evolución sin síndrome antifosfolípido asociado (LE T)

Grupo VI. Pacientes con diagnóstico de Púrpura trombocitopénica idiopática. (PTI)

IV.B. Unión de aFL a plaquetas *in vivo*.

Se estudiaron 78 pacientes en total. Treinta y seis tenían diagnóstico de LEG y síndrome antifosfolípido asociado, 21 tenían diagnóstico de SAFF y 21 pacientes con diagnóstico de PTI. Siete pacientes se estudiaron en dos ocasiones (3 LEG, 2 SAFF y 2 PTI) dando un total de 85 determinaciones.

Cada uno de los pacientes se subclasificó de acuerdo al número de plaquetas que tenían al momento del estudio en alguno de los siguientes grupos:

Con trombocitopenia. Aquellos que al momento del estudio tenían cuenta plaquetaria de menos de $100 \times 10^9/L$ debido a actividad de la enfermedad, en ausencia de otras posibles causas.

Antecedente de trombocitopenia. Aquellos pacientes con cuenta plaquetaria mayor a $150 \times 10^9/L$ al momento del estudio, pero historia de trombocitopenia por actividad de la enfermedad.

Sin trombocitopenia. Pacientes que no tuvieran trombocitopenia actual ni por historia.

También se estudiaron 16 voluntarios sanos como controles (según la definición operacional en anexo 1).

IV.C. Unión de aFL a plaquetas *in vitro*.

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de SAFP que acudieron a la consulta de Reumatología durante 1991 y cursaron con títulos altos de aCL ó aFS isotipo IgG.

También se incluyeron sujetos sanos según las definición de éstos que se encuentra en el anexo 1.

V. METODOS

V.A. Determinación de aFL en suero.

V.A.1. Revisión de expedientes.

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de SAFP ó LEG (grupos I a V) y se obtuvieron los siguientes datos de cada determinación de aCL en suero durante el seguimiento:

Fecha

Cuenta plaquetaria *

Valores de aCL IgG e IgM

* \pm 10 días en relación con la fecha de determinación de aCL.

Seleccionamos en cada paciente, la muestra que tuviera el título mas alto de aCL y el suero correspondiente se utilizó para la determinación de aFS y aFC, según se describe mas adelante.

Los sueros utilizados forman parte de la Seroteca del Departamento y se encuentran almacenados a -70°C .

En los pacientes con PTI, se determinó aCL, aFS y aFC en la única muestra disponible.

V.A.2. Determinación de aCL, aFS y aFC por ELISA.

- Sensibilización de la placa. A una placa de 96 pozos se añaden $50\ \mu\text{l}$ de solución etanol-cardiolipina a concentración de $43\ \text{ng/ml}$, de solución etanol-fosfatidilserina a concentración de $50\ \text{ng/ml}$ y de solución etanol-fosfatidilcolina a concentración de $50\ \text{ng/ml}$ respectivamente. El alcohol se evapora de la placa con nitrógeno gaseoso por 30 minutos. Para bloquear sitios inespecíficos de la placa, se añaden $350\ \mu\text{l}$ de PBS-SBF 10% por pozo. La placa se incuba a temperatura ambiente por dos horas. Se lava 3 veces con $350\ \mu\text{l}$ de PBS por pozo. Se escurre golpeandola sobre una superficie suave, se cubre con cinta adhesiva y se guarda a 4°C .

- Ensayo de sueros. A la placa sensibilizada se añaden $200\ \mu\text{l}$ de solución 1:50 de suero problema en PBS-SBF 10% para aCL, $100\ \mu\text{l}$ de solución 1:320 de suero problema en PBS-SBF 10% para aFS y $100\ \mu\text{l}$ de solución 1:50 de suero problema en PBS-SBF 10% para aFC respectivamente, los sueros se ponen por duplicado en todos los casos y se incuba una hora a temperatura ambiente. A su vez se ponen en 3 puntos de la placa una mezcla de sueros normales "poza" que tiene como finalidad disminuir las variaciones del ensayo y proporcionar el valor de referencia del índice. La poza debe ir también a una dilución 1:50 en PBS-SBF 10%.

Cada placa lleva 6 pozos "blanco", los que dan la densidad óptica del antígeno, y siguen el mismo proceso a excepción del suero problema. Las placas se lavan nuevamente con PBS 3 veces, 3 minutos cada lavado y se secan como se mencionó anteriormente.

- Revelado de la placa. Se adicionan $200\ \mu\text{l}$ de conjugado diluido 1:1000 en PBS-SBF 10% por pozo (anticuerpo anti IgG ó IgM humana conjugado con fosfatasa alcalina).

Las placas se incuban nuevamente por una hora a temperatura ambiente. Se lavan con 350 μ l de PBS por pozo, en 3 ocasiones, 3 minutos cada lavado y se seca. Se adiciona a cada pozo 200 μ l de sustrato de la enzima disuelto en solución de glicina pH 10.9 a concentración de 1mg/ml. Las placas se incuban a 37°C una hora en la obscuridad. Se leen inmediatamente después en el lector de microELISA a longitud de onda de 405nm. Los valores de los índices de IgG e IgM se calculan: Densidad óptica de la muestra problema/densidad óptica de la poza de sueros normales.

Los valores de referencia se establecieron estudiando 100 sujetos sanos clínicamente (54). Únicamente 4 de éstos 100 sueros controles dieron como resultado una absorbancia mayor a dos desviaciones estándar por arriba del promedio, tanto para IgG como IgM. Ninguno presentó absorbancia mayor a 5 desviaciones estándar sobre el promedio. El promedio más 2s corresponde a 1.9 unidades arbitrarias (U.A.) para IgG y 2.4 para IgM de aCL; 2.5 para IgG y 0.80 para IgM de aFS y 6.8 para IgG y 2.6 para IgM de aFC.

V.A.3. Análisis estadístico.

Los títulos de aCL, aFS y aFC en los 6 grupos no tuvieron una distribución normal, por lo cual determinamos la mediana de cada uno de estos valores. Debido a que el número de determinaciones de aCL no era similar entre los pacientes con diferentes diagnósticos, se compararon los pacientes con SAFP (SAFP S y SAFP T) entre sí, los pacientes con LEG entre sí (LE APS, LE APT y LE T) y los pacientes con PTI como grupo comparativo con respecto a los otros. Las comparaciones se hicieron con U de Mann Whitney.

V.B. Unión de aFL a plaquetas *in vivo*.

V.B.1. Obtención de plaquetas y elución de anticuerpos.

De todos los pacientes y sujetos sanos in eluidos, obtuvimos 20 ml de sangre venosa periférica usando EDTA 7% (1:9) como anticoagulante. El plasma rico en plaquetas se separó mediante centrifugación a 1800 rpm por 10 minutos, las plaquetas se obtuvieron de este plasma por centrifugación subsecuente a 3000 rpm. En todas las ocasiones, se ajustó la cuenta plaquetaria a 100×10^6 en 500 μL , a éstas se les agregaron 20 μL de buffer de glicina 3M (pH 3.0) y se incubaron una hora a temperatura ambiente, posteriormente se centrifugaron y se separó el sobrenadante del botón plaquetario, a dicho sobrenadante donde se encontraban los anticuerpos eluidos, se le agregaron 5 μL de buffer Tris (pH 10) para neutralizar el pH, posteriormente se almacenaron a -20°C hasta el momento de utilizarse.

V.B.2. Determinación de aFL

Se determinaron aCL tanto en plasma como en el eluido plaquetario a través del método de ELISA como se describe en el punto V.A.2.

Los plasmas se probaron a una dilución 1:50 y se calcularon unidades arbitrarias según se ha descrito anteriormente. Los eluidos se probaron sin diluir y se calcularon las unidades arbitrarias como la relación entre las densidades ópticas del eluido y las densidades ópticas de la poza de sueros normales a una dilución 1:800.

V.B.3 Análisis estadístico.

Se utilizó la prueba de χ^2 . Las comparaciones de más de dos grupos se hicieron con análisis de varianza de Kruskal Wallis, para las comparaciones entre dos grupos se utilizó U de Mann Whitney y el análisis de correlación con r de Spearman. El nivel de significancia se estableció en 0.05, pero en el caso de comparaciones múltiples se hizo

ajuste de Bonferroni estableciendo un nivel de significancia de 0.016, por tanto los valores entre 0.016 y 0.05 deben considerarse como probablemente significativos.

V.C. Unión de aFL a plaquetas *in vitro*.

V.C.1. Reactivos.

La trombina bovina fue obtenida de Sigma Chemical Co., ST Louis MO. La preparación empleada contenía una actividad específica de 1U/ml. El anticuerpo monoclonal anti-GMP140 (anti-CD62) (72), fue un obsequio del Dr. Rodger McEver, Universidad de Oklahoma. En toda ocasión fue utilizado a una concentración de 1mg/ml. El anticuerpo de cabra anti-IgG humana conjugado con fluoresceína (FITC) y el anticuerpo de cabra anti-IgG murina conjugado con ficoeritrina (PE) fueron adquiridos de Sigma y se emplearon de acuerdo a las recomendaciones de esta compañía. El suero policlonal de conejo anti- β 2 glicoproteína I humana fue un obsequio de Behring, Weke, Marburg.

V.C.2. Plasma

De 7 pacientes con diagnóstico de SAFF se obtuvieron 40ml de sangre periférica con EDTA 7% (1:9) como anticoagulante.

Todas las pacientes cursaban con títulos altos de aCL IgG/IgM ó IgG al momento del estudio y una de ellas cursaba además con títulos altos de aFS.

V.C.3. Purificación de aFL.

Los aCL y aFS se purificaron por cromatografía de afinidad (73). Para la obtención de aCL se empleó como matriz acrilamida-bis acrilamida (15%-5%) sobre la cual se inmovilizaron CL, colesterol y dicetilfosfato. Para la obtención de aFS, a la matriz de acrilamida-bis acrilamida se le agregaron colesterol y fosfatidilserina. Las matrices así formadas se polimerizaron en presencia de persulfato de amonio y TEMED, luego de

lo cual se homogeneizaron y se colocaron en columnas de 1.5 X 10 cm. Todos los plasmas se corrieron en forma individual por la columna de CL y FS, según el caso. Tanto los aCL como los aFS fueron eluidos mediante solución amortiguadora de fosfatos hipermolar (0.6M), seguida de solución de glicina-HCl (0.1M) pH 3.0. La cromatografía fue monitorizada mediante un detector UV (280 nm).

Los anticuerpos así obtenidos se dializaron, concentraron (100 µg/ml) y se mantuvieron a 4°C en presencia de NaN₃ 0.02% hasta ser empleados .

La pureza de los anticuerpos se demostró mediante electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecil sulfato de sodio (SDS) en condiciones de reducción. Se realizó transferencia de geles no reducidos a papel de nitrocelulosa, uno de ellos se tiñó con amido-black y en los otros se realizó inmunoelectrotransferencia para evaluar la especificidad de las proteínas identificadas en el gel. Se utilizó anti-IgG humana marcada con fosfatasa alcalina en un caso y anti-β2 glicoproteína I y anti-inmunoglobulinas de conejo marcadas con fosfatasa alcalina (Figura 4).

En todos los anticuerpos purificados se corroboró su reactividad aFL por la técnica estándar de ELISA mencionada en el punto V.A.2.

V.C.4. Separación y activación de plaquetas.

Se obtuvo sangre periférica de sujetos normales con EDTA 7% (1:9) como anticoagulante. Las plaquetas se obtuvieron según el método descrito en el punto V.B.1, posteriormente se lavaron 3 veces con PBS-EDTA 1mM y fueron ajustadas a 500 X 10⁶/500 µl de solución de lavado.

La activación de plaquetas se llevó a cabo mediante incubación con 10 µl de trombina durante 30 minutos a 37°C (74). Posteriormente, se fijaron en 1 ml de solución de formaldehído al 3%. Las plaquetas que fueron consideradas en reposo se fijaron en formaldehído inmediatamente después de haber sido lavadas con PBS-EDTA.

V.C.5. Análisis citofluorométrico.

Se incubaron 50×10^6 plaquetas con 0.1 ml de cada uno de los aFL purificados. Posteriormente se incubaron con 0.02 ml de anticuerpo de cabra anti-IgG humana-FITC. Seguido a ésto, las plaquetas se incubaron con 0.02 ml de anti-GMP140. Finalmente, fueron incubadas con 0.02 ml de anticuerpo de cabra anti-IgG murina-PE. Todas las incubaciones se llevaron a cabo a 4°C por 50 minutos seguidas de 3 lavados con PBS-EDTA.

Los anticuerpos conjugados con fluorocromos fueron empleados sin incubación previa como control de fluorescencia inespecífica. Las plaquetas teñidas fueron analizadas en un FACScan (Becton Dickinson, Mountain View CA) con amplificación logarítmica. En toda ocasión se analizaron 10,000 plaquetas para cada variable experimental.

V.C.6. Análisis estadístico.

Se usaron medianas como medida de tendencia central. En cada experimento se analizaron las variables de plaquetas en reposo vs activadas a través de prueba de Wilcoxon. Las comparaciones para grupos independientes se hicieron con U de Mann Whitney.

VI. RESULTADOS.

VI.A. Determinación de aFL en suero.

Se revisaron 212 expedientes de pacientes con diagnóstico de LEG para formar los grupos, de éstos solo 110 se incluyeron. Las causas por las que no se incluyeron los 102 restantes fueron: 35 no reunieron criterios clínicos de síndrome antifosfolípido, 40 no reunieron criterios serológicos de síndrome antifosfolípido, 10 no tuvieron

seguimiento y evolución mínimos requeridos, en 13 hubo dudas respecto a la causa de trombocitopenia y 4 tuvieron diagnóstico de Síndrome de Fisher-Evans.

Las características generales de los 110 pacientes incluídos se encuentran en el cuadro 3. Los pacientes con SAFP S y SAFP T tenían en promedio 5.55 ± 3.9 determinaciones de aCL G y M por paciente, los grupos de LEG (LE APS, LE APT y LE T) tenían 6.04 ± 2.8 determinaciones por paciente y los del grupo de PTI tenían solamente una ó dos determinaciones.

Las medianas e intervalos de los títulos de aCL, aFS y aFS isotipos IgG e IgM de los 6 grupos se muestran en los cuadros 4, 5 y 6.

Los títulos mas altos se encontraron en los pacientes con SAFP, sin embargo no hubo diferencia entre ellos, al dividirlos de acuerdo a aquellos que habían cursado con trombocitopenia y los que no.

Entre los pacientes con LEG, aquellos del grupo LE T tuvieron los títulos más bajos de aCL, ya que fueron los pacientes con LEG que por definición no tenían síndrome antifosfolípido asociado (cuadro 4).

Al comparar los grupos III y IV, que tenían LEG y síndrome antifosfolípido asociado y cuya unica diferencia era la presencia de trombocitopenia en el segundo grupo, los pacientes del grupo LE APS tienen títulos mayores de aCL IgM ($p=0.04$) (cuadro 4) y títulos menores de aFS IgG ($p=0.049$) (cuadro 6) con respecto a los del grupo IV. No hubo diferencia en los títulos de aFC y aFS isotipo IgM entre los grupos, incluso el grupo LE T, todos estos se encontraron dentro de los valores de referencia de los sujetos sanos (cuadros 5 y 6).

Los pacientes con PTI tuvieron títulos de aCL, aFS y aFC menores a los pacientes con SAFP y LEG con síndrome antifosfolípido asociado y similares a aquellos de los pacientes con LE T (cuadros 5 y 6).

VI.B. Unión de aFL a plaquetas *in vivo*.

VI.B.1. Frecuencia de aFL unidos a plaquetas.

En este estudio, 18% de los pacientes que se incluyeron tenían aFL IgG unida a plaquetas y un porcentaje similar tuvieron IgM (cuadro 7). Once pacientes tuvieron aFL de ambos isotipos (9 con TCP y 2 con antecedente de TCP). Se encontró con mas frecuencia aFL unida a plaquetas en pacientes con TCP que en aquellos con antecedente de TCP y que aquellos sin TCP. Las diferencias fueron significativas para ambos isotipos. Los pacientes con LEG y SAFF con TCP y antecedente de TCP tuvieron aFL unido a plaquetas con mayor frecuencia que aquellos sin TCP (IgG 36.6% vs 5.3% e IgM 40.9% vs 0). Los pacientes con PTI, con TCP ó antecedente de ia misma tuvieron con la misma frecuencia aFL unido a plaquetas que los pacientes con LEG y SAFF, a pesar de que unicamente 6 de los 19 pacientes con PTI cursaban con títulos altos de aFL en suero, a diferencia de los pacientes con LEG y SAFF, todos los cuales tuvieron aFL en suero.

VI. B.2. Títulos de aFL unidos a plaquetas.

Los anticuerpos eluidos de los pacientes con TCP y antecedente de TCP tuvieron títulos significativamente más altos de aFL que aquellos de pacientes con cuentas plaquetarias persistentemente normales (figura 1).

Los títulos de aFL eluidos de plaquetas de cada uno de los pacientes y los controles se muestran en la figura 2.

Los pacientes con LEG y con TCP y los pacientes con PTI con y antecedente de TCP tuvieron los títulos más altos de aFL IgG en el eluido plaquetario al compararlos con los controles sanos ($p=0.005$, $p=0.007$, $p=0.006$ respectivamente) (figura 2a). Los títulos mas altos de aFL IgM en eluidos de plaquetas de pacientes con LEG ó PTI con TCP ó antecedente de TCP (figura 2b) no alcanzó significancia estadística al hacer las comparaciones. No hubo correlación entre la presencia ó títulos de aCL de ambos

isotipos en el eluido plaquetario y de factor reumatoide en el suero correspondiente (datos no mostrados).

Estudiamos 7 pacientes al momento de TCP activa y cuando sus cuentas plaquetarias se normalizaron. En cinco de ellos ambos isotipos de aFL unidos a plaquetas disminuyeron al corregirse la cuenta plaquetaria (figura 3).

VI.B.3. Correlación entre aFL unidos a plaquetas y TCP.

Encontramos una correlación inversa significativa entre la cantidad de IgM unido a plaquetas y el número de plaquetas en los pacientes con LEG y trombocitopenia al momento de la toma ($r = -0.68$, $p < 0.01$).

VI.C. Unión de aFL a plaquetas *in vitro*.

VI.C.1 Cromatografía de afinidad de aFL.

Purificamos aCL y aFS por cromatografía de afinidad del plasma de 7 pacientes con títulos altos de IgG/IgM ó IgG aCL ó aFS. Todos los anticuerpos obtenidos por este proceso fueron analizados tanto en su reactividad aFL, como en su isotipo por el método de ELISA. Los 7 anticuerpos purificados fueron todos del isotipo IgG y presentaron alta reactividad con el antígeno. No obstante ésto, el método resultó ser de bajo rendimiento, ya que el plasma eluido en el primer paso de la cromatografía i.e. el no retenido, no presentó disminución significativa en su reactividad aFL. El rendimiento de anticuerpos específicos para aCL y para aFS se encontró entre 100-150ug por cada 20 ml de todos los plasmas estudiados (cuadro 8).

VI.C.2 Electroforesis de aFL purificados.

La electroforesis de proteínas en geles de poliacrilamida demostró un alto grado de pureza de los anticuerpos aislados, con una pequeña contaminación de una proteína de aproximadamente 50 kD, misma que pudo ser removida parcialmente con solución saturada de sulfato de amonio al 50% previa a la cromatografía de afinidad, por inmunoelectrotransferencia se corroboró que dicha proteína corresponde a $\beta 2$ glicoproteína I. La remoción de ésta, no afectó la reactividad de aFL de los anticuerpos eluidos y retenidos. El peso molecular de la proteína (150kD) corrobora el isotipo IgG del anticuerpo (figura 4).

VI.C.3 Unión de aFL purificados a plaquetas.

Se realizaron en total 10 experimentos para determinar la unión de aCL a plaquetas, tanto en reposo como estimuladas con trombina y 7 experimentos con el aFS en las mismas condiciones.

Los aCL purificados de los 7 pacientes se comportaron en forma similar en todos los ensayos. Como grupo, éstos se unen en menor proporción a plaquetas al compararlos con los aFS (figura 5). En los análisis de citofluorografía la unión de aFL a plaquetas fue discretamente mayor a aquellas plaquetas estimuladas con trombina en comparación con las no estimuladas, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa, por otra parte, los anticuerpos anti-GMP140 se unieron en una mayor proporción a las plaquetas estimuladas con trombina al compararlas con las no estimuladas ($p=0.004$) (figura 6, cuadro 9).

En estudios de doble marcaje encontramos que los aFL, especialmente aFS se unieron selectivamente a plaquetas que expresan GMP140 al ser activadas con trombina, dando una mayor proporción de dobles positivas en éstas al compararlas con las no estimuladas ($p=0.0005$) (figura 6, cuadro 9).

En algunos experimentos se agregaron aFS FITC e IgG humana FITC sin actividad de aFL, para evaluar la unión de los anticuerpos a través de receptores Fc en las plaquetas; en todos los casos, la unión de aFL a plaquetas en reposo y activadas fue

4 veces mayor que la unión de IgG irrelevante. La unión tanto de aFS como de IgG fue mayor a plaquetas activadas que a plaquetas en reposo (datos no mostrados).

VII. DISCUSION.

En este estudio encontramos que los pacientes con LE APT tuvieron títulos más altos de aFS IgG, ésto apoyaría la noción que los aFS son los anticuerpos más frecuentemente asociados a TCP por ser FS un fosfolípido de membrana plaquetaria, a diferencia de CL (49), llama la atención que en ese mismo grupo de pacientes no hayamos encontrado títulos mayores de aCL IgG, los cuales serían anticuerpos de reacción cruzada y por tanto, es posible que en aquellos pacientes con LEG, manifestaciones clínicas asociadas a aFL y TCP con títulos normales de aCL sería recomendable buscar aFS de isotipo IgG; éstos serían algunos de los pacientes que no incluimos en el estudio por no reunir criterios serológicos. El grupo de pacientes con LEG y TCP pero sin síndrome antifosfolípido tuvo títulos de aFL similares a aquellos de los sujetos sanos y los pacientes con PTI, ésto apoyaría el hecho de que los aFL no son únicamente epifenómenos del daño plaquetario y es posible que en éstos pacientes se encuentren anticuerpos contra otros antígenos plaquetarios (58-61). Encontramos más frecuentemente aCL IgM en el subgrupo de LE APS comparados con LE APT, los primeros tienen síndrome antifosfolípido asociado pero nunca han cursado con TCP, a diferencia de los segundos, lo cual hace que en el primer grupo haya un número importante de pacientes con LEG y anemia hemolítica, los cuales ya se ha descrito anteriormente (28,29) cursan frecuentemente con aCL IgM.

Los títulos de aFL, isotipo y especificidad de los mismos fueron semejantes en los pacientes con SAFF con y sin TCP, particularmente para aFS el valor que corresponde a la mediana es incluso mayor en los pacientes con SAFF sin TCP tanto para el isotipo IgG como IgM, sin embargo, la dispersión de los datos es muy amplia y el número de

pacientes muy pequeño para darnos como resultado diferencias significativas y sería necesario buscar lo anterior en un grupo mayor de pacientes, así como en estudios futuros buscar la presencia de otros anticuerpos anti-plaquetas en estos pacientes. Es probable que a pesar de los títulos de los aFL, la especificidad de los mismos y el isotipo, la sola presencia de los aFL no determine que un paciente tenga TCP y que haya otros factores que podrían estar involucrados (52-54).

En la segunda parte encontramos que aunque los aFL unidos a plaquetas se encontraron en todos los grupos de pacientes, su frecuencia y títulos fueron mas altos en pacientes con TCP activa que en aquellos con antecedente de la misma y que en estos últimos eran mayores que en pacientes sin TCP estas diferencias fueron mas aparentes con el isotipo IgG que con el isotipo IgM, lo cual va de acuerdo a observaciones previas en que se ha reportado una asociación más importante de TCP con aCL IgG que IgM (11).

Los títulos de aFL en los eluidos plaquetarios de los paciente con LEG y SAFP sin TCP fueron tan bajos como los encontrados en sujetos sanos, a pesar de que estos pacientes tenían aFL en suero que no tenían los controles.

La ausencia de TCP en presencia de aFL unido a plaquetas que se observó en algunos pacientes con SAFP puede depender de las mismas plaquetas, ó de diferencias del antígeno: se ha descrito que los aFL tienen diferente reactividad cuando varía la estructura laminar de los FLs (75,76) y cuando varía el tipo y la longitud de las cadenas de ácidos grasos (77), ó de diferencias cualitativas y menos probablemente cuantitativas de los anticuerpos, ó tal vez de otros factores.

Es probable que la membrana de las plaquetas haya sufrido un cambio en la asimetría por cualquiera de éstas razones que la hacen susceptible para la unión de los aFL, independientemente de la enfermedad de base. En favor de esta posibilidad se encuentra la observación de pacientes con SAFP y TCP refractaria al tratamiento con esteroides que respondieron a dosis bajas de aspirina (78).

Out y colaboradores (71) no encontraron mayor activación plaquetaria, a través de citometría de flujo usando un anticuerpo monoclonal en 7 pacientes con TCP leve y aFL en suero, algunos de los cuales tenían aFL unidos a plaquetas.

El encontrar con mayor frecuencia y a títulos más altos aFL unidos a plaquetas en pacientes con antecedente de TCP a pesar de cuentas plaquetarias normales puede significar que: 1. El anticuerpo no tenga ningún papel en la patogenia de la TCP. 2. La cantidad de anticuerpos unidos a las plaquetas, que fue menor que en aquellos pacientes con TCP, no sea suficiente para causar TCP. 3. Que su unión a plaquetas ocurra bajo circunstancias en las cuales las plaquetas, a pesar de tener el anticuerpo unido éste no determine su destrucción y 4. Que otros factores tales como deficiencias adquiridas de anticoagulantes naturales (79), la necesidad de $\beta 2$ glicoproteína I, al menos *in vitro*, para la unión de algunos, aunque no todos los aFL IgG, a fosfolípidos de carga negativa (80-83), ó la reactividad potencial de los aFL que tienen actividad de anticoagulante lúpico con el complejo de protrombina-fosfolípidos (84,85).

En este estudio encontramos dos probables indicadores del papel de los aFL en TCP: El primero es la presencia de aFL unidos a plaquetas en pacientes con TCP > antecedente de TCP > sin TCP y el segundo, la correlación entre la cantidad de aFL IgM unido de plaquetas y grado de TCP en pacientes con LEG y TCP. Hay también datos que indican que los aFL se han unido a las plaquetas a través de un mecanismo activo y no pasivo. estos datos son la falta de correlación entre la cantidad de aFL en el plasma y aFL unidos a plaquetas y que el anticuerpo se eluyó a pH ácido en un período de tiempo relativamente corto.

Por último, en la tercera parte del protocolo encontramos al hacer el análisis con un solo fluorocromo, que los aFL se unen a plaquetas en reposo tanto como a plaquetas activadas y en ambas la unión de los aFL por Fc (86,87) unicamente explica menos del 25% de la fluorescencia positiva. Bajo el estímulo con trombina, los aFL se unieron preferentemente a aquellas plaquetas que expresaban GMP140. La unión de aFS a las plaquetas fue mayor que la de los aCL. Durante la activación plaquetaria, la translocación de FS a la superficie de la membrana parece estar relacionada

temporalmente con el proceso de secreción de sustancias, como GMP140, de los gránulos alfa (88,89). Este es un proceso dinámico que rápidamente es revertido por la translocasa de aminofosfolípidos, sin embargo, esta enzima podría estar inactiva y dar lugar a expresión prolongada de FS en la superficie de las plaquetas en forma simultánea a GMP140, lo cual podría explicar la coexpresión de ambas moléculas en una subpoblación de plaquetas estimuladas con trombina (50,51).

Aunque aparentemente, los diferentes estudios han reportado la capacidad de los aFL de unirse a plaquetas existe controversia respecto al estado en el cual deben encontrarse éstas para favorecer la unión del anticuerpo (64-71). Estudios anteriores han usado sueros positivos para aCL (64-66), y anticuerpos monoclonales con actividad de aCL (67-69). Se han descrito algunos anticuerpos monoclonales humano-murinos con actividad de anticoagulante lúpico que se une a plaquetas vivas y fijadas con paraformaldehído (90).

En un estudio previo, con un anticuerpo monoclonal aFS se demostró que éste tenía actividad anti-plaquetas y anti-células endoteliales, que reaccionaba pobremente con plaquetas en reposo y de manera más significativa con plaquetas activadas con trombina (67).

En este estudio, purificamos los aFL de 7 pacientes con SAFR, uno de los cuales también tenía actividad aFS. Todos los anticuerpos purificados fueron de isotipo IgG y tomando en cuenta las condiciones de la purificación, podemos pensar que se trata de anticuerpos de alta afinidad por el antígeno. Anteriormente ya se habían obtenido aFL por cromatografía de afinidad, sin embargo éstos se utilizaron para establecer las diferencias entre la reactividad aCL y la actividad de anticoagulante lúpico (24). La observación que los aFS se unieron más que los aCL a plaquetas puede explicarse por la presencia de FS y no CL en la membrana plaquetaria.

Actualmente hay un reporte en la literatura que muestra unión de un anticuerpo monoclonal aFS a plaquetas, lo cual no se observó con otro anticuerpo monoclonal aCL (70).

Es probable que además de lo anterior, en el proceso de unión de los aFL a plaquetas, participen otros elementos que podrían explicar la similitud encontrada en la unión de

aFL a plaquetas en reposo y activadas con trombina en los estudios con un solo fluorocromo. Uno de estos factores podría ser la β_2 glicoproteína I, la cual se ha identificado como cofactor en la interacción de aFL-fosfolípidos aniónicos y la cual, al menos *in vitro* se une a plaquetas (83). Hasta donde sabemos, este estudio muestra por primera vez la unión de aFL policlonales humanos purificados a plaquetas en un estado preciso de activación.

Sin duda alguna, el papel de los aFL en la trombocitopenia que se observa en los pacientes con SAFR, LEG y PTI tiene todavía muchos aspectos que no han sido descritos. Muy probablemente el papel de los aFL no tenga la misma relevancia en las tres enfermedades y es posible que la alteración que favorece la unión de dichos anticuerpos y tal vez otros anticuerpos a las plaquetas esté dada por un mecanismo común en estos tres tipos de trombocitopenia autoinmune y más aún que la unión de los aFL a las plaquetas no es el único evento que determina posteriormente su destrucción.

Cuadro 1.
Manifestaciones clínicas asociadas a aFL.

- Trombosis venosas de repetición.
 - Oclusiones arteriales
 - Pérdida fetal recurrente
 - Trombocitopenia
 - Úlceras en piernas
 - Livedo reticularis
 - Hipertensión pulmonar
 - Mielitis transversa
 - Anemia hemolítica
-

Cuadro 2.**aFL en enfermedades no autoinmunes.**

I. Infecciosas.	Bacterianas	Gram + y gram - Sífilis Lyme Tuberculosis y lepra
	Virales	S.I.D.A. Mononucleosis infecciosa
II. Neoplasias	Leucemias Linfomas Disproteinemias	
III. Medicamentos	Clorpromazina	
IV. Otras.	Inmunodeficiencias primarias Infarto agudo al miocardio Accidente vascular cerebral Pérdida fetal recurrente	
V. Sanos	Embarazo > 65 años	

Cuadro 3.

Datos generales de los pacientes estudiados.

	n	Sexo M/F	Edad x+s	Núm.determina- ciones x±s [^]
SAFP S	11	0/11	29.2 ±7.3	5.55
SAFP T	9	1/8	34.2 ±9.8	±3.9*
LE APS	23	1/22	34.6 ±8.4	
LE APT	23	3/9	30.3 ±10.2	6.04 ±2.8**
LE T	13	2/11	38.3 ±6.4	
PTI	31	8/23	35.2 ±12.2	1-2

[^] Determinaciones de aCL y cuenta plaquetaria.

* En los dos grupos de SAFP.

** En los tres grupos de LEG.

Cuadro 4.
Títulos de aCL (medianas)

	IgG (intervalo)	p	IgM (intervalo)	p
SAFP S	16.5 (3.8-33.7)		4.7 (1.0-50.0)	
SAFP T	8.4 (1.3-24.3)		5.5 (2.2-15.4)	
LE APS*	4.1 (0.7-15.6)		4.6 (0.8-13.8)	0.041
LE APT	7.1 (0.3-20.9)		2.4 (0.6-10.6)	
LE T	0.9 (0.4-2.0)	0.00004	1.0 (0.3-4.0)	0.023
PTI	0.9 (0.08-2.3)		0.5 (0-5.1)	

* IgG vs LE T p=0.00001, IgM vs LE T p=0.0005

Cuadro 5.
Títulos de aFC (medianas)*

	IgG (intervalo)	IgM (intervalo)
SAFP S	1.4 (0.5-3.2)	3.9 (1.1-10.9)
SAFP T	1.95 (0.5-7.9)	4.3 (2.8-24.3)
LE APS	0.89 (0-11.3)	1.52 (0.3-9.7)
LE APT	1.0 (0-4.5)	1.05 (0.26-7.12)
LE T	0.37 (0-3.87)	1.4 (0.15-11.32)
PTI	1.2 (0-4.72)	0.16 (0-5.57)

* las diferencias no fueron significativas.

Cuadro 6.
Títulos de aFS (medianas)

	IgG (intervalo)	IgM (intervalo)
SAFP S	1.2 (0.3-10)	2.0 (0.2-34.7)
SAFP T	0.6 (0.4-18.7)	1.85 (0.7-6.1)
LE APS	0.48* (0-3.5)	1.88 (0-7.88)
LE APT	0.75 (0-6.65)	0.88 (0-5.33)
LE T	0.26 (0-6.65)	0.77 (0-10.3)
PTI	0.35 (0-5.0)	0.5 (0-6.0)

* vs LE APT p=0.049

Cuadro 7.
Número de pacientes con IgG/IgM unido a plaquetas.

Pacientes	n	Número de pacientes positivos (%) ^a		
		IgG aCL	IgM aCL	Ambas
Con TCP (todos)	29	10 (34.5)	11 (37.9)	9
LEG	15	6	7	6
SAFP	6	1	1	1
PTI	8	3	3	2
Ant.TCP (todos)	37	4 (10.8)	3 (8.1)	2
LEG	14	1	1	0
SAFP	8	0	0	0
PTI	15	3	2	2
Sin TCP (todos)	13	1 (5.3)	0	0
LEG	10	0	0	0
SAFP	9	1	0	0
Total	85	15 (17.6)	14 (16.4)	11(12.9)

^a por arriba de la percentila 97 de los controles sanos.

Significancia:

Con TCP vs Ant. TCP: IgG $p < 0.05$; IgM $p < 0.01$.

Con TCP vs Sin TCP : IgG $p < 0.05$; IgM $p < 0.025$.

Con TCP + Ant TCP vs sin TCP: IgG e IgM NS.

Los pacientes estudiados en dos ocasiones se incluyeron en los grupos Con TCP y Ant. TCP respectivamente.

Cuadro 8.
Reactividad de aFL purificados*

Cromatografía de afinidad			
Plasma	Basal	No retenido	Retenido
1	1.76	0.508	0.374
2	>2.00	0.740	0.208
3	>2.00	0.920	0.308
4	>2.00	1.868	0.325
5	1.52	1.415	0.270
6	0.99	0.585	0.178
7	1.38	1.34	0.153

* Los valores representan densidades ópticas a 405 nm, por ELISA, todas las muestras se probaron sin diluir

Cuadro 9.
 Unión de aFL y anti-GMP140 a plaquetas. *

	aFL (%)**	anti-GMP140 (%)	aFL/anti-GMP140 (%)
Sin trombina	19.33	5.39	3.11
Con trombina	19.68	42.93	6.42
p	NS	0.004	0.0005

* Los valores representan la mediana de 17 experimentos.

** Porcentaje de fluorescencia.

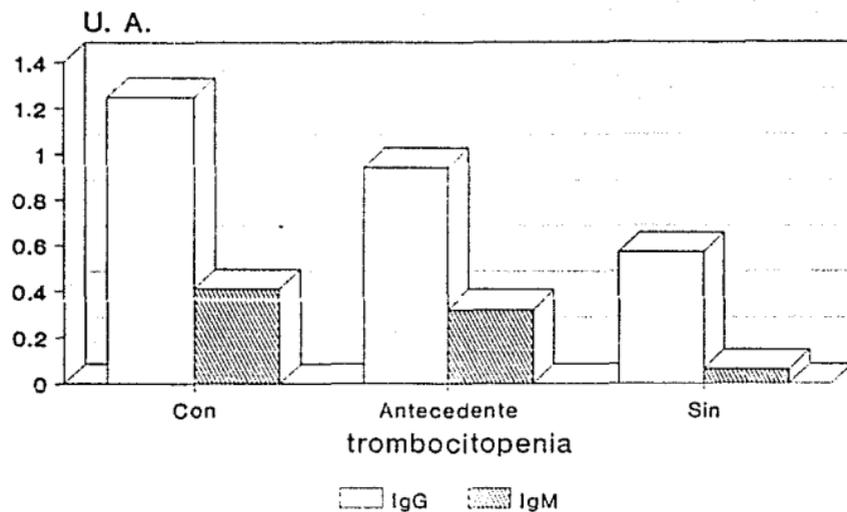
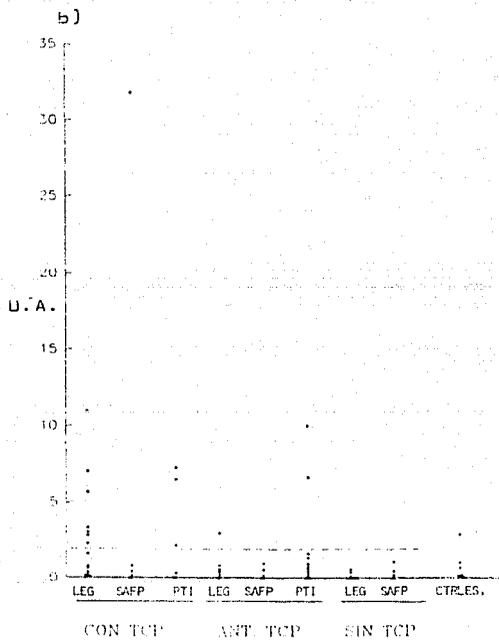
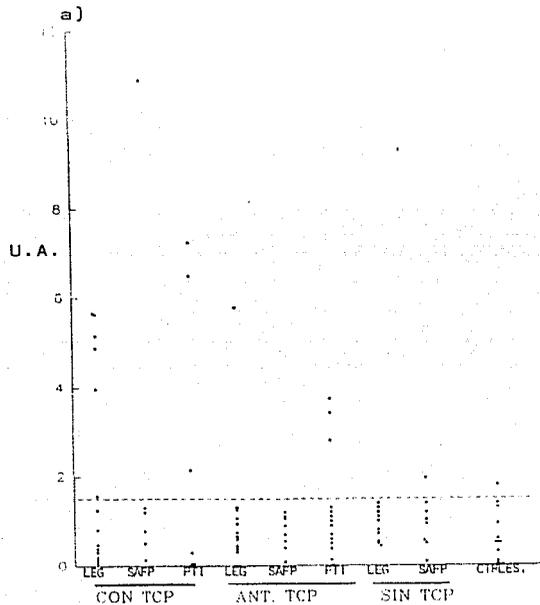


Figura 1.

Diferencias en títulos de aFL en eluido de plaquetas (medianas) en los pacientes estudiados de acuerdo a los grupos de trombocitopenia: Con, Antecedente, Sin; independientemente de su enfermedad. Kruskal Wallis: IgG $p=0.08$, IgM $p=0.0015$. Con TCP vs Sin TCP: IgG $p=0.03$, IgM $p=0.0008$; Ant TCP vs Sin TCP: IgM $p=0.009$. El resto de las comparaciones no son significativas. U.A.: unidades arbitrarias.

Figura 2.

Distribución de los títulos de aFL unidos a plaquetas de acuerdo a los grupos de TCP y enfermedad de base. a) IgG aFL, b) IgM aFL. La línea paralela a la abscisa representa la percentila 97 de los sujetos sanos. U.A.: unidades arbitrarias.



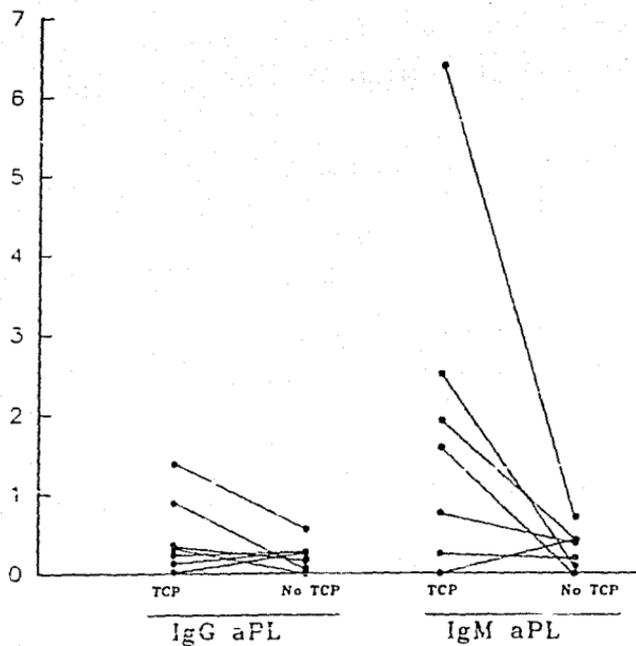


Figura 3.
Cambios en aPL unidos a plaquetas en 7 pacientes estudiados al momento que cursaban con trombocitopenia y cuando se corrigió la cifra de plaquetas. U.A.: unidades arbitrarias.

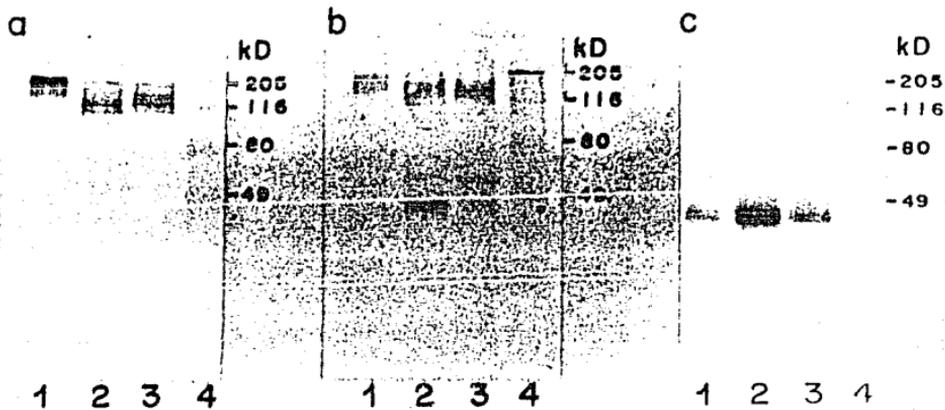


Figura 4.

B: Electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS no reducido, transferido a papel de nitrocelulosa y teñido con amido-black. El primer carril representa aFS, el segundo y el tercero aCL, el cuarto carril corresponde a los pesos moleculares estándar en A, B y C.

A: Inmuno-electrotransferencia de los anticuerpos aFS y aCL al agregarles anti-IgG humana marcada con fosfatasa alcalina.

C: Inmuno-electrotransferencia de los anticuerpos aFS y aCL al agregarles anti-β2 glicoproteína I humana.

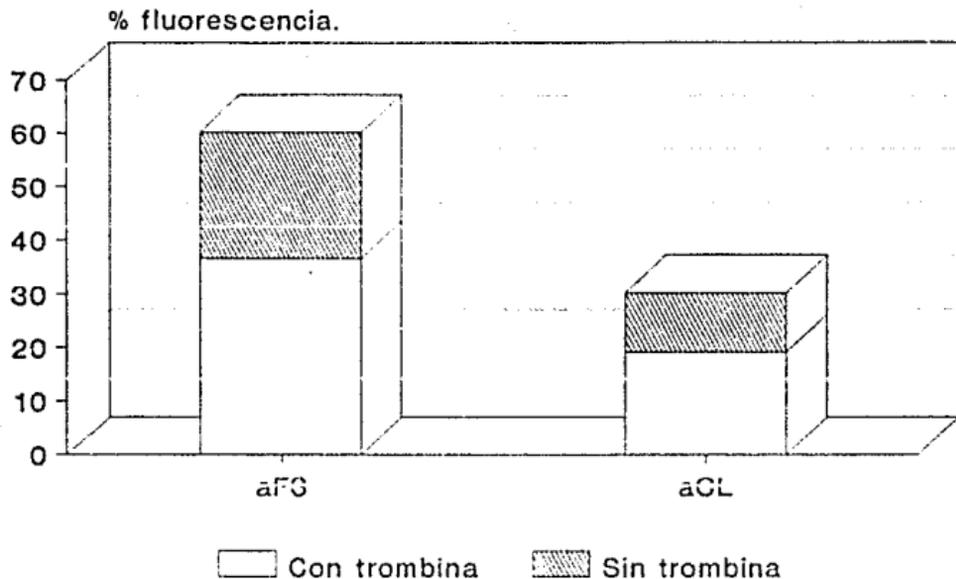


Figura 5.

Comparación entre los anticuerpos aFS y aCL con respecto a su capacidad de unión a plaquetas. La figura representa el porcentaje de fluorescencia usando el anticuerpo de cabra anti-IgG humana fluoresceinado. Al comparar la unión de aFS vs aCL sin trombina $p=0.067$ y la unión de aFS vs aCL con trombina $p=0.002$.

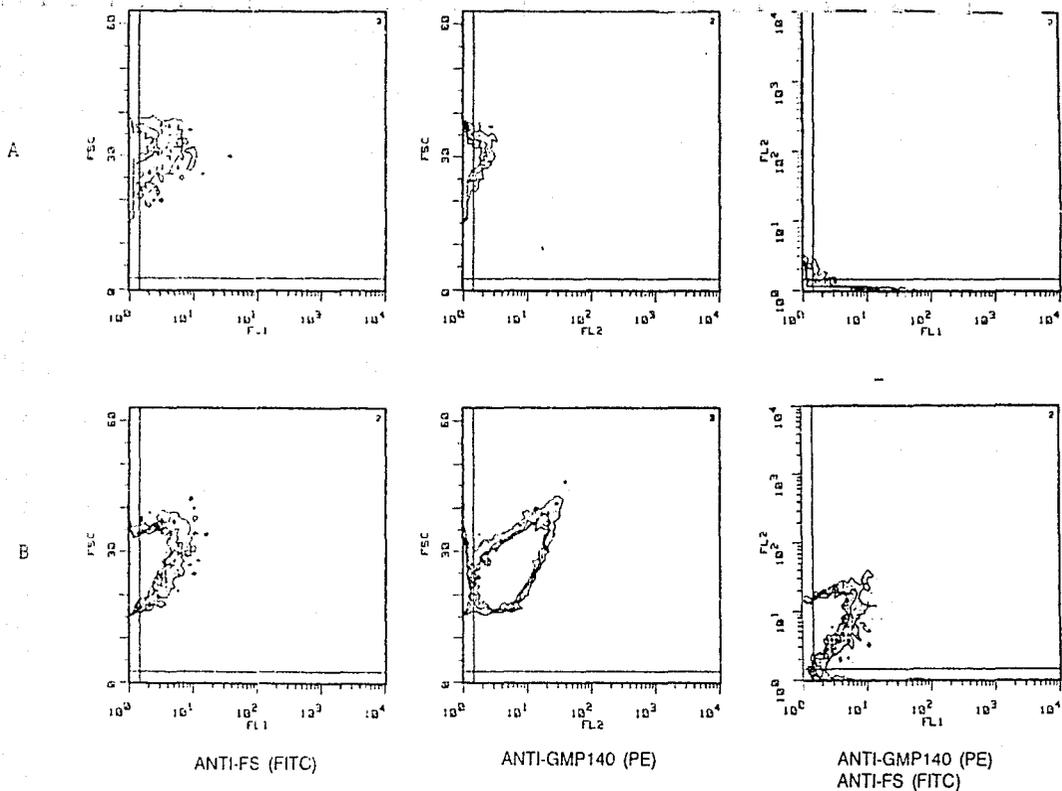


Figura 6.

Citofluorografía representativa de plaquetas no activadas y activadas. A: Citogramas de plaquetas en reposo B: Citogramas de plaquetas estimuladas con trombina.

Los dos citogramas de la izquierda muestran unión de aFS, los citogramas centrales muestran la unión del anticuerpo anti-GMP140. El eje de X en éstos cuatro citogramas representa porcentaje de fluorescencia y el eje de Y tamaño de plaquetas.

Los citogramas de la derecha muestran el análisis de doble marcaje. El eje de X muestra unión de aFS y el eje de Y unión de anti-GMP140.

ANEXO 1.

DEFINICIONES OPERACIONALES.

- * Lupus eritematoso generalizado. De acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), antes Asociación Americana de Reumatología (ARA), 1982. (91)
- * Síndrome antifosfolípido primario. De acuerdo a los criterios propuestos por Alarcón-Segovia, Sánchez-Guerrero (12).
- * Trombocitopenia. Menos de 100,000 plaquetas/mm³ en al menos dos determinaciones subsecuentes, realizadas en esta institución y que se haya considerado por parte del médico tratante como secundaria a actividad de la enfermedad, en ausencia de otros factores de riesgo.
- * Síndrome antifosfolípido secundario ó asociado. Aquellos pacientes con diagnóstico de LEG, más de dos manifestaciones clínicas asociadas a síndrome antifosfolípido y títulos de aCL por arriba de cinco desviaciones estándar por arriba de la media de los sujetos sanos, en al menos una ocasión (18).
- * Púrpura trombocitopénica idiopática. Según los criterios de Karpatkin (1985) (92).
- * Sanos. Individuos de 20 a 50 años de edad, sin enfermedad subyacente conocida (por interrogatorio) que no tengan antecedente de embarazo ni transfusiones, que no hayan ingerido ácido acetilsalicílico ni otros antiinflamatorios no esteroideos diez días antes de la toma de la muestra y que tengan cuenta plaquetaria y aCL dentro de los valores de referencia considerados como normales.

REFERENCIAS.

1. Alarcón-Segovia D, Osmundson PJ. Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1965;62:907-19.
2. Harris EN, Gharavi A, Hughes G: Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 1985; 11:591-609.
3. Hughes GRV: The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3:285-6.
4. Asherson R: Anticardiolipin antibodies: Clinical associations. *Postgrad Med J* 1986; 62:1081-7.
5. Hughes G, Harris EN, Gharavi A: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486-9.
6. Font J, Cervera R, López-Soto A, Pallares L et al. Anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune diseases: isotype distribution and clinical associations. *Clin Rheumatol* 1989;8:475
7. Bingley PG, Hoffbran BI: Antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1987; 80:445-8.
8. Harris EN. Crossreactivity of antiphospholipid antibodies. *J Clin Lab Immunol* 1985; 16:1-6.
9. Weidmann C, Wallace D, Peter J et al: Studies of IgG, IgM and IgA antiphospholipid antibody isotypes in SLE. *J Rheumatol* 1988; 15:74-9
10. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GRV: Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:1-6.
11. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68:353-65.
12. Alarcón-Segovia D, Sánchez Guerrero J: Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16:482-5.
13. Asherson R: A "Primary" antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1986; 15:12-13.
14. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHW et al: The "Primary" antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68:366-74.
15. Delezé M, Alarcón Segovia D: Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura (Evans syndrome) in Systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1989; 16:926-30.
16. Alarcón Segovia D: Pathogenic potential of antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988; 15:890-3.
17. Alarcón-Segovia D: The pathophysiology of antiphospholipid antibodies. *Sem Clin Immunol* 1991; 1:11-9.
18. Alarcón-Segovia D, Pérez Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 21:275-86.

19. MackWorth Young C. Antiphospholipid antibodies: More than just a disease marker? *Immunol Today* 1990; 11:60-65.
20. Pedersen NS, Orum O, Mouritsen S. Enzyme linked immunoabsorbent assay for detection of antibodies to the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) antigen in syphilis. *J Clin Microbiol* 1987; 25:1711-6.
21. Thiagarajan P, Shapiro SS, De Marco L. Monoclonal immunoglobulin M-lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity. Mechanism of a lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1980;66:397
22. Gastineau DA, Kazmier FJ, Nichols WL, Bowie EWJ. Lupus anticoagulant: ana analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. *Am J Hematol* 1985;19:265
23. Pengo V, Thiagarajan P, Shapiro SS, Heine MJ. Immunological specificity and mechanisms of action of IgG lupus anticoagulants. *Blood* 1987; 70:69-76.
24. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulants comprise separate antibody subgroups with different phospholipid binding characteristics. *Br J Hematol* 1989; 73:506.
25. Triplett DA, Brandt J. Laboratory identification of the lupus anticoagulant. *Br J Hematol* 1989; 73:139-42.
26. Loizou SI, McCreagh JD, Rudge AC et al: Measurement of anticardiolipin antibodies by enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA) standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 52:738-45.
27. Harris EN. The Second International Anti-cardiolipin Standardization Workshop/The Kingston anti-phospholipid antibody study (KAPS) group. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:476-84.
28. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D: Hemolytic anemia related to an IgM autoantibody to phosphatidylcholine that binds in vitro to stored and to bromelain treated human erythrocytes. *J Autoimmunity* 1990; 3:773-87.
29. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D. Hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus associates strongly with IgM anti-phosphatidylcholine antibodies. (resumen) *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8:212
30. Shoenfeld Y, Rauch J, Massicotte H, Datta SK et al. Polyspecificity of monoclonal lupus antibodies produced by human-human hybridomas. *New Engl J Med* 1983;308:414
31. Hayakawa KI, Hardy R, Honda M, Herzenberg LA et al. Ly-1 B cells: functionally distinct lymphocytes that secrete IgM autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci* 1984;81:2494
32. Misra R, Venables PJW, Watkins RPF, Maini RN. Autoimmunity to cardiolipin in infectious mononucleosis. *Lancet* 1987;2:629.
33. Colaco CB, Mackie IJ, Irving W, Machin SJ. Anticardiolipin antibodies in viral infection. *Lancet* 1989;1:622.
34. Harris EN, Gharavi AE, Wasley GD, Hughes GRV. Use of an enzyme linked immunoabsorbent assay and of inhibition studies to distinguish between antibodies to cardiolipin from patients with syphilis and autoimmune disorders. *J Infect Dis* 1988; 157:23-31.

35. Levy RA, Gharavi AE, Sammaritano L, Habina L et al. Characteristics of IgG antiphospholipid antibodies in patients with Systemic lupus erythematosus and Syphilis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1036-41
36. Loizou S, Mackwoth-Young CG, Cofiner C, Walport MJ. Heterogeneity of binding reactivity to different phospholipids of antibodies from patients with systemic lupus erythematosus and with syphilis. *Clin Exp Immunol* 1990;80:171
37. Costello PB, Green FA. Reactivity patterns of human anticardiolipin and the antiphospholipid antibodies in syphilitic sera. *Infect Immun* 1986;51:771-5.
38. Costello PB, Green FA. Binding affinity of serum IgG to cardiolipin and other phospholipids in patients with systemic Lupus Erythematosus and Syphilis. *Infect Immun* 1988; 56:1738-42.
39. Costello PS, Powell GL, Green FA. The structural requirements for anticardiolipin antibody binding in sera from patients with syphilis and SLE. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;56:393
40. Hunt JE, McNeil HP, Morgan GJ, Cramer RM, Krilis SA. A phospholipid- β 2 glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus* 1991; 1:75-82.
41. Sammaritano LR, Lockshin MD, Gharavi AE. Antiphospholipid antibodies differ in antiphospholipid cofactor requirement. *Lupus* 1992;1:83-90.
42. Holmsen H. The platelet: Its membrane, physiology and biochemistry. *Clin Hematol* 1972; 1:235-66
43. Charo IF, Feinman RD, Detwiler TC. Interrelations of platelet aggregation and secretion. *J Clin Invest* 1977; 60:866-73.
44. Watson SS, Hableton S: Phosphorylation dependent and independent pathways of platelet aggregation. *Biochem J* 1989; 258:479-85.
45. Ashby B. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:1-23
46. George JN, Lyons RM, Morgan RK. Membrane change associated with platelet activation. Exposure of actin on the platelet surface after thrombin-induced secretion. *J Clin Invest* 1980; 66:1-9.
47. Lloyd JV, Nishizawa EE, Haldar J et al. Changes in ^{32}P labelling of platelet phospholipids in response to ADP. *Br J Hematol* 1972;23:571-85.
48. Zwaal RFA, Comfurius P, Van Deenen LLM: Membrane asymmetry and blood coagulation. *Nature* 1977; 268:358-60.
49. Shick PK, Kurica KB, Chacko GK. Location of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine in the human platelet plasma membrane. *J Clin Invest* 1976; 57:1221-6.
50. Sune, A, Bette-Bobillo P, Bienvenue A et al. Selective outside-inside translocation of aminophospholipids in human platelets. *Biochemistry* 1987; 26:2972-8.

51. Tilly RHJ, Senden JMG, Comfurius P, Bevers EM, Zwaal RFA: Increased aminophospholipid translocase activity in human platelets during secretion. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1029:188-90.
52. Averbuch M, Koifman B, Levo Y: Lupus anticoagulant, thrombosis and thrombocytopenia in SLE. *Am J Med Sci* 1987;293:1-5
53. Galli M, Cortelazzo S, Viero P et al: Interaction between platelets and lupus anticoagulants. *Eur J Hematol* 1988; 41:88-94.
54. Deleze M, Alarcón-Segovia D, Oria CV, Sánchez-Guerrero J et al. Hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1989; 16:926
55. Sánchez-Guerrero J, Alarcón Segovia D. Evolución clínica, tratamiento y causas de muerte en 23 pacientes con síndrome de antifosfolípido primario. (resumen) *Rev Mex Reumatol* 1991:6
56. Cabral AR, Cabiedes J, Sánchez Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Phospholipid specificity of antibodies from patients with primary antiphospholipid syndrome. (enviado a publicación).
57. Harris EN, Gharavi AE, Hodge G et al: Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Hematol* 1985; 59:231-4.
58. Kaplan C, Chamepex P, Blanchard D: Platelet antibodies in SLE. *Br J Hematol* 1987, 67:89-93.
59. Finley PR, Williams J, Fletcher C: Flow cytometry analysis of platelet antibodies. *J Clin Lab Anal* 1988; 2:249-55.
60. Karpatkin S, Strick N, Karpatkin M: Cumulative experience in the detection of antiplatelet antibody in 234 patients with ITP, SLE and other clinical disorders. *Am J Med* 1972;52:776-85.
61. Vázquez Prado J, Tenorio MC, Deleze M, Fernández L et al. Anticuerpos plaquetarios en LEG. *Rev Mex Reum* 1990 (suppl):119
62. Mackworth-Young CG, Loizou S, Walport MJ. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:362
63. Connor J, Bucana C, Fidler I: Differentiation dependent expression of phosphatidylserine in mammalian plasma membranes: Quantitative assesment of outer leaflet lipid by prothrombinase complex formation. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86:3184-88.
64. Khamashta MA, Harris EN, Gharavi AE et al: Immune mediated mechanisms for thrombosis: antiphospholipid antibody binding to platelet membranes. *Ann Rheum Dis* 1990;47:649-54.
65. Ichikawa Y, Kobayashi N, Kawada T et al. Reactivities of antiphospholipid antibodies to blood cells and their effects on platelet aggregations in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8:461-8.
66. Haselaar P, Derksen RHW, Bloksij L, de Groot PG: Crossreactivity of antibodies directed against cardiolipin, DNA, endothelial cells and blood platelets. *Thromb Hemostas* 1990;63:169-73.
67. Rote NS, Dostal-Johnson D, Ng AK, Ault K, Carmody M. Platelet and endothelial cell reactivity of monoclonal antibodies gainst phosphatidylserine and cardiolipin. (resumen) *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8:210

68. Kawaguchi S. Reactivity of mouse antibodies against bromelain-treated mouse erythrocytes with thrombin-treated mouse platelets. *Immunology* 1989; 66:335
69. Rauch J, Meng QH, Tannenbaum H. Interaction of human hybridoma lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies with platelets. *J Immunol* 1987; 139:2598-2604.
70. Pierangeli S, Robinson E, Harris EN. Gold labelled affinity-purified anti-cardiolipin antibodies specifically bind human platelet membranes (resumen) *Arthritis Rheum* 1989; (suppl) 34:122.
71. Out HJ, de Groot PG, van Vliet M, de Gast GC et al. Antibodies to platelets in patients with antiphospholipid antibodies. *Blood* 1991;77:2655-9.
72. McEver RP, Martin MN. A monoclonal antibody to a membrane glycoprotein binds only to activated platelets. *J Biol Chem* 1984; 259:9799
73. McNeil HP, Kritis SA, Chesterman CN. Purification of antiphospholipid antibodies using a new affinity method. *Throm Res* 1988;52:641-8
74. Johnston GI, Pickett EB, McEver RP, George JN. Heterogeneity of platelet secretion in response to thrombin demonstrated by fluorescence flow cytometry. *Blood* 1987; 69:1401-3.
75. Rauch J, Tannenbaum M, Tannenbaum H, Ramelson H et al. Human hybridoma lupus anticoagulants distinguish between lamellar and hexagonal phase lipid systems. *J Biol Chem* 1986;261:9672.
76. Rauch J, Janoff AS. Phospholipid in the hexagonal II phase is immunogenic. Evidence for immunorecognition of nonbilayer lipid phases in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:4112.
77. Levy RA, Gharavi AE, Sammaritano LR, Habina L et al. Fatty acid chain is a critical epitope for antiphospholipid antibody. *J Clin Immunol* 1990;10:141
78. Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16:1421.
79. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Alarcón-Segovia D et al. Natural anticoagulants in systemic lupus erythematosus. Deficiency of protein S bound to C4b associated with recent history of venous thromboses, antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1991;18:552-8.
80. Galli M, Comfurius F, Maasen C, Hemker HC, et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;1:1544.
81. Matsura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichnikawa K et al. Anticardiolipin cofactor (s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 1990; 2:177
82. McNeil PH, Simpson RJ, Chesterman CN et al. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that include a lipid binding inhibitor of coagulation: Beta 2 glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:4120.
83. Schousboe I. Beta 2 glycoprotein I A plasma inhibitor of the contact activation of the intrinsic blood coagulation pathway. *Blood* 1985; 66:1086

84. Bevers EM, Galli M, Barbur T, Comfurius P, Zwaal RFA. Lupus anticoagulants IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Hemns* 1991;66:629-32.
85. Fleck RA, Rapaport SI, Mohan Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant. *Blood* 1988;72:512-9.
86. Rosenfeld SI, Looney RJ, Leddy JP, Phipps DC, et al. Human platelet Fc receptor for immunoglobulin G. Identification as a 40,000 molecular weight membrane protein shared by monocytes. *J Clin Invest* 1985;76:2317.
87. McCrae KR, Shattil SJ, Cines DB. Platelet activation induces increased Fc α receptor expression. *J Immunol* 1990; 144:3920-7.
88. Mc Ever RP. The clinical significance of platelet membrane glycoproteins. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4:87-105.
89. Kieffer N, Phillips DR. Platelet membrane glycoproteins: functions in cellular interactions. *Ann Rev Cell Biol* 1990; 6:329-57.
90. Meng QH, Rauch J. A systemic lupus erythematosus-derived human hybridoma autoantibody reactive with antigens expressed on ADP-activated platelets. *J Autoimmun* 1991; 4:447-61.
91. Tan EM, Cohen AS, Fires JF et al: The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7
92. Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1985; 22:260-88.