

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

ESCUELA DE FARMACIA

INCIDENCIA DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO
ASOCIADO CON EL USO DEL FÁRMACO
HIDROXICLOROQUINA EN LA POBLACIÓN
LATINOAMERICANA EN EL PERIODO 2008-2018.

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

NOMBRE DEL ESTUDIANTE

EDWIN ALFARO ALVARADO

TUTOR

DR HONORIO PÉREZ MARÍNEZ

SEDE ARANJUEZ

SAN JOSÉ, ABRIL, 2019

TABLA DE CONTENIDO

CONTENIDO DE TABLAS	5
TABLA DE ILUSTRACIONES	6
AGRADECIMIENTO	7
DEDICATORIO	8
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	9
Planteamiento del problema.....	9
Objetivos.....	12
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos.....	12
Justificación.....	13
Antecedentes.....	15
Antecedentes internacionales.....	16
Antecedentes nacionales.....	18
CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL	20
Descubrimiento de la Hidroxicloroquina.....	20
Farmacología de la Hidroxicloroquina.....	23
Estructura de la Hidroxicloroquina y la Cloroquina.....	25
Efectos secundarios de la Hidroxicloroquina.....	26
Efectos adversos.....	27
Intoxicación.....	28
Indicaciones de la Hidroxicloroquina.....	28
Dosificación.....	29
Supresión en la Malaria.....	29
Tratamiento del ataque agudo.....	30

Presentaciones de la hidroxiclороquina	30
DATOS FARMACÉUTICOS	32
Interacciones de la Hidroxiclороquina con otros fármacos	32
Síndrome Antifosfolipídico	33
Epidemiología.....	41
Etiopatogenia	42
Diagnóstico	44
Fisiopatología.....	45
Cofactor B2GP-1	46
Factores que pueden tener relación con el Síndrome Antifosfolipídico	47
Protrombina	47
Proteína C y proteína S	47
Trombomodulina	48
Anexina V	48
Células endoteliales	48
Plaquetas	49
Otros mecanismos involucrados aparentemente independientes de los aPL	49
Manifestaciones clínicas	50
Trombosis venosa	51
Pérdida fetal recurrente	51
Trombocitopenia.....	52
Manifestaciones cardíacas	52
Manifestaciones endocrinológicas	53
Manifestaciones gastroenterológicas y hepatológicas	53
Manifestaciones nerviosas	53

Manifestaciones renales	53
Tratamiento	54
Métodos de estudio de las anticoagulantes circulantes y de los factores deficitarios.....	55
Factores de clasificación del Síndrome Antifosfolípido	56
Origen de la Cardiolipina.....	56
Serología falsa positiva e inicio de la enfermedad.....	57
Anticoagulantes circulantes	57
Definición y detección de los anticuerpos antifosfolípidos	58
ANTICOAGULANTES LÚPICOS.....	58
Principio de las diferentes pruebas que detectan anticoagulante lúpico	59
Anticuerpos antifosfolípidos detectados por métodos inmunológicos	59
Pruebas inmunológicas	59
Circunstancias de aparición de los anticuerpos antifosfolípidos e interpretación	60
DEFINICIÓN DEL SAPL	63
SAPL PRIMARIO Y SAPL SECUNDARIO.....	64
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	66
Trombosis venosa	68
Síndrome catastrófico del sapl	68
Principios del tratamiento	68
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	70
Método	70
Fuentes de Información	71
CAPÍTULO IV RESULTADOS	82
Criterios de clasificación a nivel nacional	112
CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	119

Conclusiones.....	119
Recomendaciones	121
Bibliografía.....	122

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1 Mecanismos de acción de los antipalúdicos	25
Tabla 2 Toxicidad de la Hidroxicloroquina.....	26
Tabla 3 Situaciones asociadas con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos	61
Tabla 4 Manifestación clínica y fisiopatológica del SAF.....	63
Tabla 5 Criterios de exclusión del SAPL primario	65
Tabla 6 Criterios de exclusión de SAF Primario.....	66
Tabla 7 Principales manifestaciones clínicas del SAPL.....	66
Tabla 8 Tratamientos del SAPL	69
Tabla 9 Referencia de contenido	71
Tabla 10 Manifestaciones clínicas del SAF	86
Tabla 11 Clasificación Sapporo.....	90
Tabla 12 Criterio de exclusión de pacientes	99
Tabla 13 Teorías de epidemiología	110
Tabla 14 Criterios de clasificación clínicos.....	111
Tabla 15 Características clínicas de pacientes con LES en control en HNN entre enero del 2000 y enero del 2008	114
Tabla 16 Distribución de pacientes pediátricos con LES en control en la Clínica de LES del HNN entre enero del año 2000 y enero de 2008 (Tasas por 100 mil habitantes por provincia).	115

TABLA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Estructura de la Hidroxicloroquina	25
Ilustración 2 Estructura de la Cloroquina	25
Ilustración 3 Presentación Original del Fármaco	30
Ilustración 4 Presentación del Laboratorio Safoni	31
Ilustración 5 Presentación de Laboratorio Rubio	31
Ilustración 6 Presentación de Laboratorio Metlen.....	31
Ilustración 7 Presentación de Laboratorio Teva	32
Ilustración 8 Mecanismo de un síndrome antifosfolípido.	85
Ilustración 9 Trombosis en el embarazo.....	98
Ilustración 10 Síndrome antifosfolipídico en adultos.....	105
Ilustración 11 Livedo reticularis en miembros inferiores.....	105
Ilustración 12 Necrosis en dedos y livedo en dorso de mano izquierda.....	106
Ilustración 13 Síndrome antifosfolipídico en pies.....	107
Ilustración 14 Clasificación del síndrome antifosfolipídico a nivel nacional	117

AGRADECIMIENTO

A mis padres en el cielo, por haberme forjado como la persona que soy, muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye éste. A mis tres hijas que son mi mano derecha, han estado ahí presentes siempre, y mucho más cuando los he necesitado. Quiero agradecer en esta ocasión tan especial sus ayudas y sus compromisos, y sus apoyos les agradezco de corazón. Que Dios los bendiga siempre.

A mis hermanos, le agradezco por siempre escucharme y darme su apoyo cuando más lo he necesitado, me han enseñado sabias lecciones para la vida. Muchas gracias hermana Andrea y mi hermano Jonathan, porque sin tu ayuda no habría logrado desarrollar con éxitos mi carrera.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Doctor Honorio Pérez por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo, confianza y paciencia en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también, en mi formación como investigador. Le agradezco, también, el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de esta tesis.

Muchas gracias Doctor.

DEDICATORIO

La presente Tesis está dedicada a Dios, ya que gracias a Él he logrado concluir mi carrera.

A mis padres en el cielo, porque ellos siempre estuvieron a mi lado brindándome su apoyo y sus consejos para hacer de mí una mejor persona.

A mis hermanos, por todo el apoyo y confiar en mí, agradecerles de todo corazón, y en especial a mis tres hijas Avril, Victoria y Valentina que fueron mi motor, este logro es para ustedes.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describirán las generalidades del trabajo de investigación correspondientes al problema que se pretende resolver, así como los objetivos que se cumplirán en el progreso de esta investigación, los motivos en sí para su desarrollo y se facilitará una perspectiva general del proyecto.

Planteamiento del problema

La fisiopatología de la trombosis en el síndrome antifosfolípídico no es un tema que tenga información muy clara, y el no trombotico o enfermedad autoinmune en el síndrome, también, es poco conocida, incluso la fisiopatología de la obstetricia clásica; aun así, los problemas son complicados y no se cree que se deban a la trombosis por sí sola. Se dice que existen dos posibles marcadores, uno de estos, es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), protrombóticos y proinflamatorios en células endoteliales y otras células y el segundo desencadena la coagulación, puede ser causada por infección, cirugía, inmovilización, embarazo, o píldoras anticonceptivas orales. (Foster, Kruh, y Yang, 2012, p.528)

Debido a que los factores genéticos pueden jugar un papel en la presentación de este síndrome, ya que existen familias en las que varios miembros presentan anticuerpos antifosfolípidos positivos. No se conoce exactamente la prevalencia del síndrome, pero los estudios epidemiológicos que están realizándose pretenden determinar la importancia de la presencia de los anticuerpos fosfolípidicos en los accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, abortos recurrentes, entre otros. (Calvo, 2015, p.86)

La mayoría de los regímenes terapéuticos empleados en la actualidad son empíricos y basados en ensayos clínicos retrospectivos o en estudios prospectivos con escasos pacientes o realizados con metodologías discutibles. Por este motivo, no existen unas pautas uniformemente aceptadas y los tratamientos deberán de ser individualizados en cada paciente. Es por esto, que se establecerán los controles clínicos, analíticos y de exploraciones complementarias idóneos en cada paciente y en cada situación. Los controles obstétricos en caso de embarazo y los controles de la terapia anticoagulante, deberán ser estrictos y llevados

a cabo por especialistas médicos experimentados en el manejo de estas situaciones. (Blanes et al, 2015, p.117)

Se requieren enfoques terapéuticos selectivos ya que la trombosis recurrente sigue siendo un desafío importante en el tratamiento del síndrome antifosfolípido a pesar de una anticoagulación eficaz. Varios datos sugieren que la hidroxicloroquina (HCQ) podría desempeñar un papel en la prevención de la trombosis. Uno de los temas importantes de esta revisión es señalar los diferentes aspectos que podrían sugerir la utilidad y la eficacia de HCQ para la prevención de trombosis recaída en síndrome. (Belizna ,2015, p.358)

En las manifestaciones clínicas del síndrome, se pueden clasificar en tres grandes el primero en el sistema reproductivo: abortos recurrentes, muerte fetal en el segundo o tercer trimestre, retraso del crecimiento y preeclampsia severa; a nivel vascular, trombosis arterial o venosa principalmente a nivel de miembros inferiores; Otras: trombocitopenia, hipertensión pulmonar, livedo reticularis, alteraciones de las válvulas cardíacas, mielopatía, migraña, úlceras en miembros inferiores y corea. (Bolaños, G. Lawson, A. y Vargas, N,2015, p.608)

En su publicación del Síndrome Antifosfolípido, el Dr. Ricardo Alfaro Pacheco menciona ser un trastorno autoinmune poco común, que afecta predominantemente mujeres y que con frecuencia se asocia al lupus eritematoso sistémico (LES), se manifiesta con abortos, partos prematuros o episodios de trombosis venosa o arterial especialmente a nivel cerebral. Indica, también, que los anticuerpos responsables son el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipinas y los anticuerpos anti B2- Glicoproteína-1. El síndrome se clasifica en primario cuando no aparece en asociación a otros trastornos autoinmunes y secundario cuando está asociado, especialmente a LES o artritis reumatoide, aquellos que son portadores deben recibir tratamiento con anticoagulantes en forma pronta para prevenir sus complicaciones. (p.315)

Es donde el investigador quiere hacer que se tome conciencia sobre el uso racional, según las necesidades de cada paciente, con el fin de capacitar a una generación innovadora de la sociedad que transfiera conocimiento objetivo del rol clínico, farmacológico, ético y

sociocultural del uso del medicamento, esencialmente a las poblaciones en condiciones críticas. (Montoya, Tobón y Orrego, 2017. p.5)

Por esta razón, el autor de esta investigación se realiza la siguiente interrogante: ¿Cuál es la incidencia del síndrome antifosfolípídico, asociado al uso del fármaco Hidroxicloroquina en la población en general, en el periodo del 2008 – 2018?

Objetivos

Objetivo general

Analizar la incidencia del síndrome antifosfolipídico, asociado al uso del fármaco hidroxicloroquina en la población latinoamericana, en el periodo del 2008 – 2018

Objetivos específicos

- 1- Evaluar la relación existente entre el síndrome antifosfolipídico y la población que consume el fármaco Hidroxicloroquina.
- 2- Diferenciar el comportamiento del fármaco en los pacientes una vez que lo empiezan a consumir.
- 3- Evidenciar el desarrollo de otras patologías asociadas al síndrome antifosfolipídico.

Justificación

En esta investigación se busca determinar cuál es la conveniencia en la población al evaluar la influencia del fármaco Hidroxicloroquina en el síndrome antifosfolipídico, así como la relación e incidencia del síndrome con el uso de dicho fármaco en la población, mostrando la información existente acerca del tema, presentando beneficios a la sociedad para entender los síntomas y cuidados a las personas que padezcan de la enfermedad.

El primer paso en el tratamiento es la eliminación de factores de riesgo: deben reducirse o eliminarse los factores adicionales de riesgo vascular, tales como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo o uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos, también se debe tener un cuidado especial con los pacientes post operados o encamados, en los que debe efectuarse una adecuada profilaxis de trombosis venosas mediante la administración de heparina subcutánea, esto como una implicación transcendental para resolver una posible gama de problemas prácticos. (Alfaro, 2009, p.315)

Este síndrome antifosfolipídico es un trastorno trombolítico adquirido, enfermedad autoinmunitaria multisistémica, en la cual, se producen de forma persistente autoanticuerpos contra una variedad de fosfolípidos y proteínas transportadoras de ellos. El espectro de las manifestaciones clínicas es amplio, desde pacientes asintomáticos, hasta una enfermedad inminentemente amenazante para la vida como es el síndrome antifosfolipídico catastrófico, cualquier órgano o sistema puede verse afectado como consecuencia de la trombosis a nivel de los grandes vasos o la microcirculación. (Camacho y Lirola ,2014, p.79)

Con la investigación del fármaco Hidroxicloroquina, se puede apoyar una teoría que ayuda a la sociedad por explicar la fuerte relación entre los anticuerpos antifosfolípidos y el desarrollo de eventos trombóticos, a pesar de no estar muy clara esta información, pero los estudios publicados, actualmente, indican que estos anticuerpos están dirigidos contra una importante cantidad de proteínas plasmáticas que se expresan o se unen a las células de la superficie endotelial y a nivel plaquetario y con esto, juegan un importante papel en las reacciones procoagulantes y anticoagulantes, siendo así, la base de los posibles mecanismos para el desarrollo de eventos trombóticos. (Bolaños et al,2015, p.608)

En el caso de las mujeres con antecedente de eventos tromboembólicos con anticuerpos antifosfolípidos, presentan riesgo de recurrencia en embarazos posteriores. Para estas mujeres, según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda la anticoagulación profiláctica con heparina durante el embarazo y con heparina o Warfarina durante las 6 semanas posparto, un dato que pueda ser útil como información en futuras investigaciones; existen anticuerpos que están dirigidos, específicamente, contra las proteínas de los fosfolípidos y la presencia de estos anticuerpos ayuda a realizar el diagnóstico (Bolaños et al,2015, p.609)

El síndrome antifosfolípido (SAF) primario o asociado es un cuadro de mal pronóstico con alta morbilidad y mortalidad, el pronóstico será determinado por la localización de las trombosis y por las manifestaciones clínicas que presente el paciente, siendo el síndrome catastrófico la forma de evolución más grave, con una mortalidad aproximada del 50%, y sin tratamiento anticoagulante adecuado las trombosis recurren en el 70% de los casos.

Se han descrito como signos de mal pronóstico la hipertensión pulmonar, la afectación neurológica, miocárdica, renal, o de más de dos órganos simultáneamente, la gangrena de extremidades, el SAF catastrófico, la coagulación intravascular diseminada (CID), la anemia hemolítica autoinmune (AHA), la presentación de más de un episodio clínico y la presencia de anticuerpos anti- β 2GPI. El síndrome de distrés respiratorio del adulto ocurre en más del 20% de los casos de SAF catastrófico, también, conlleva un mal pronóstico. Siendo estos datos útiles para crear un instrumento para analizar los datos.

Al brindar más información a los pacientes, impartiendo conocimiento acerca del uso frecuente y prolongado de este fármaco puede ocasionar como un efecto secundario la aparición del síndrome, también se busca que los profesionales en salud puedan comprender de una mejor manera el fármaco y que les puede llegar a ocasionar a los pacientes el uso de éste.

Antecedentes

El Dr. Barba en México en el año 2003, es su investigación “Síndrome de anticuerpos antifosfolípido”; mencionó ser un desorden caracterizado por la asociación de fenómenos tromboticos recurrentes en vasos de cualquier calibre, ya sean arteriales o venosos, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia, con la presencia de anticuerpos antifosfolípido, inhibidor lúpico y/o anticuerpos anticardiolipinas, la asociación de estos anticuerpos con enfermedad trombotica se relacionó primeramente en pacientes con lupus eritematoso sistémico, cuando en 1952 Conley y Hartman describieron un anticoagulante circulante en dos pacientes con lupus. (p.21)

Según Camacho et al (2014) en su estudio llamado “Síndrome antifosfolípido” realizado en España, define que es un trastorno trombofílico adquirido, una enfermedad autoinmunitaria multisistémica, en la cual, se producen de forma persistente autoanticuerpos contra una variedad de fosfolípidos y proteínas transportadoras de los fosfolípidos. La descripción más temprana de la asociación entre anticoagulantes circulantes y trombosis vascular en los niños es la realizada por Olive y colaboradores en 1979, también por St. Clair en 1981; en años recientes el hallazgo del síndrome en los niños se ha ido describiendo de forma creciente. (p.79)

Menciona Calvo (2015) en su investigación denominada “Síndrome antifosfolípido”, realizado en España; este síndrome puede ser primario cuando no se asocia a ninguna enfermedad subyacente, o secundario cuando aparece asociado a otras enfermedades fundamentalmente inmunológicas y preferentemente el lupus erimatoso sistémico; desde el punto de vista diagnóstico, tal como sucede en otras enfermedades autoinmunes, debe basarse en el cumplimiento de criterios clínicos y biológicos, se observó que se han propuesto dos grupos de criterios diagnósticos. (p.85)

Según Cruz (2016), en su investigación “Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; patogénesis, diagnóstico y tratamiento, realizado en México, menciona ser una afección caracterizada por producir un estado hipercoagulable mediado por anticuerpos, puede ser primario o secundario a enfermedad reumatológica o neoplásica. Los anticuerpos implicados

son las anticardiolipinas (IgG e IgM), anti β 2 glicoproteína 1 y el anticoagulante lúpico; quien lo padece tiene eventos trombóticos venoarteriales de repetición, que en algunos casos pueden ser de difícil control e incluso mortales. (p.260)

Estos antecedentes obtenidos en esta investigación se revisaron las bases de datos de la Universidad Internacional de las Américas, BINASS, Universidad Iberoamericana, Scielo, PubMed y fue donde se obtuvo los artículos científicos utilizados para esta investigación.

Antecedentes internacionales

Menciona Abrahams et al (2014) en el estudio “Efecto de la hidroxiclороquina sobre el anticuerpo antifosfolípido, cambios inducidos en la función del trofoblasto del primer trimestre”. Las mujeres con síndrome antifosfolípido tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones en el embarazo, mientras pacientes que a menudo se tratan con hidroxiclороquina poseen disminución de estos efectos. Se concluyó que la hidroxiclороquina revirtió la inhibición de aPL del trofoblasto IL-6 la secreción e inhibición aPL, y parcialmente limita la migración celular, es por esto que alguna forma de terapia que incluya hidroxiclороquina puede ser beneficiosa a pacientes embarazadas con síndrome antifosfolipídico.

Por otro lado, Merashli, Hassan, Utman, y Khamashta (2015) en su estudio denominado “Síndrome antifosfolípido: una actualización”, realizado en Londres, Inglaterra; tenía como objetivo buscar en la literatura utilizando las bases de datos MEDLINE y PubMed que se centran en el último desarrollo en patogénesis de enfermedades, evaluación de riesgo de trombosis y tratamiento del síndrome. Se encontró que la vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) -AKT-motor se identificó más recientemente por tener un papel crucial en la activación de la inflamación entre la pared del vaso endotelial causando lesiones vasculares en el síndrome, además, se están implementando nuevas variables para evaluar el riesgo de trombosis en pacientes con APS.

Se concluyó que los avances más recientes en patogénesis, estratificación de riesgo y tratamiento proporcionan una plataforma para estudios de alto rendimiento con el objetivo final de proporcionar un manejo óptimo a los pacientes con el síndrome.

Según Canisius, Lackner, Müller, Manukyan, y Strand, (2016), en su estudio realizado en Alemania, denominado “Hidroxicloroquina inhibición proinflamatoria vías de señalización dirigidas al endosomal NADPH oxidasa”, este estudio se realizó para experimentos in vitro, las células monocíticas fueron estimuladas con factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleucina-1 β (IL-1 β) o un aPL monoclonal humano y la actividad de NOX se determinó por citometría de flujo, HCQ reduce fuertemente o previene completamente la inducción de NOX endosomal por TNF α , IL-1 β y aPL en monocitos humanos y células MonoMac 1, se obtuvo un nuevo mecanismo de acción de HCQ, es decir, interferencia con el montaje de NOX2 endosomal.

Andreoli et al, en el año 2016, en el estudio realizado en Italia, titulado “Recomendaciones EULAR para la salud de las mujeres y la gestión de la planificación familiar, asistida. Reproducción, embarazo y menopausia en pacientes con lupus eritematoso sistémico y /o síndrome antifosfolípido”, tenía como objetivo desarrollar recomendaciones para la mujer, acerca de problemas de salud y planificación familiar en el lupus sistémico eritematoso (LES) y / o síndrome antifosfolípido (AFS). Se obtuvo mediante una revisión sistemática de la evidencia seguida por el método Delphi, modificado para compilar preguntas, obtener opiniones de expertos y llegar a un consenso, la evidencia obtenida fue siempre la supervisión de médicos.

Por otro lado, Schreiber et al (2017) en su estudio “El efecto de la hidroxicloroquina sobre la hemostasia, complemento, inflamación y angiogénesis en pacientes con anticuerpos antifosfolípido”, menciona que se ha descrito que la Hidroxicloroquina (HCQ) tiene un efecto beneficioso en pacientes con síndrome antifosfolipídico (AFP), pero su mecanismo de acción no está claro, teniendo efectos sobre la angiogénesis subnormal, la inflamación y los biomarcadores hemostáticos observados en el síndrome. El estudio se realizó con 22 pacientes con aPL [20 mujeres, 2 hombres, edad media 55 (rango 1870) años] a los que se les tomó una muestra de sangre antes y 3 meses después de comenzar con HCQ 200 mg al día. Se obtuvo que la HCQ redujo significativamente los niveles de factor tisular soluble en pacientes con aPL, pero ningún cambio significativo fue observado en la actividad AnxA5, actividad IgG anti dominio 1, TEG, CRP, complemento Bb y C3a-des-Arg, y VEGF.

Según Belmont et al, (2018) en su estudio denominado “Hidroxicloroquina en la profilaxis de la trombosis primaria de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos sin enfermedad autoinmune sistémica” realizado en los Estados Unidos; tuvo como objetivo determinar la eficacia de la Hidroxicloroquina, en la prevención de la trombosis primaria del anticuerpo antifosfolípido (aPL) positivo en pacientes sin otras enfermedades sistémicas autoinmunes. Los pacientes fueron estratificados por riesgo en función del uso de agentes antiplaquetarios y seguir a los pacientes cada 6 meses durante 5 años. En el estudio se tenía una muestra muy pequeña y ningún paciente desarrolló trombosis, no se puede evaluar con precisión la efectividad de la HCQ para la prevención de la trombosis primaria en pacientes persistentemente positivos aPL sin ninguna otra enfermedad autoinmune sistémica.

Por otra parte, Begorre et al, en el 2018, en su estudio realizado en Francia, denominado “La hidroxicloroquina previene parcialmente Disfunción endotelial inducida por anticuerpos anti-beta2-GPI en un modelo de ratón in vivo de síndrome antifosfolípido” se indujo el síndrome antifosfolípido mediante una inyección de anticuerpos monoclonales anti-beta-2-GPI. La reactividad vascular se evaluó en arterias de resistencia mesentérica aisladas de ratones 3 semanas (APL3W) después de recibir una inyección única de anticuerpos anti-beta-2-GPI y después de 3 semanas de tratamiento oral con hidroxicloroquina oral (HCQ3W) en comparación con el control Ratones (CT3W). Se evaluó la disfunción endotelial mediante la medición de acetilcolina mediada vasodilatación. Se utilizó un enfoque farmacológico para evaluar el desacoplamiento de la NO sintasa. (tetrahidrobiopterina) y la generación de especies reactivas de oxígeno

Antecedentes nacionales

El escritor Barahona (2008) realizó un estudio en la Asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y complicaciones de la gestación en mujeres de Costa Rica, en donde algunas estimaciones refieren de prevalencias de entre el 1-8% de aCL y AL; sin embargo, los trabajos sobre riesgo trombótico asociado y complicaciones en el embarazo son contradictorios. Otros autores han observado que existe un mayor riesgo cuando el título de aFL aumenta, lo que favorece la probabilidad de desarrollar SAF.

Este mismo autor. Barahona (2008) estimó que el 82% de los pacientes con SAF son mujeres, en una relación de 5:1 respecto de los varones, diferencia que se acentúa cuando se

trata de SAF secundario,⁸ y son diagnosticadas, en un 85% de los casos, entre los 15 y los 50 años. Asimismo, la presencia de aFL puede afectar los factores tradicionales de riesgo, como la trombosis venosa o arterial, el embarazo y los procedimientos quirúrgicos.

Sin embargo, Lausom (2015), en el estudio del síndrome antifosfolípido en obstetricia en Costa Rica menciona que es una enfermedad del sistema inmune en la cual existen anticuerpos específicos a los fosfolípidos. Aproximadamente, un 40% de las pacientes con lupus presenta valores elevados de anticuerpos antifosfolípidos, de los cuales un 20 a 50% llegan a presentar clínica compatible con este síndrome, principalmente, en forma de trombosis. El SAF se define como la ocurrencia de trombosis venosas y/o arteriales, aborto recurrente, presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes en sangre, como lo son el anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y la β 2-glicoproteína I. Además, es común que se asocie con trombocitopenia. Lockshin M. en su artículo sobre embarazo y síndrome antifosfolípido refiere que aquellas pacientes que sean triples positivas (positividad en los 3 anticuerpos) cursan con el peor pronóstico. (p 607)

El escritor Sauma (2008) realizó un estudio del tratamiento de las pérdidas fetales en el síndrome antifosfolípido manifiesta, las pérdidas fetales recurrentes han sido bien descritas en mujeres que presentan el síndrome antifosfolípido. El diagnóstico de esta entidad se realiza con la historia clínica, el examen físico y laboratorio. Actualmente, se cuenta con los criterios diagnósticos del Octavo Consenso Internacional realizado en Sapporo-Japón en 1998. La patogénesis de los abortos recurrentes aún no se conoce, pero se sabe que se produce una insuficiencia de la placentaria. El tratamiento combinado de aspirina y heparina conduce a un alto índice de nacimientos vivos en mujeres con historia de abortos recurrentes asociados a los anticuerpos antifosfolípidos, en pacientes hospitalizadas en hospitales públicos en Costa Rica. (p 51)

CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

A continuación, se hace referencia de la historia del descubrimiento del medicamento Hidroxicloroquina, desde su inicio hasta la actualidad y del síndrome antifosfolipídico con las mismas características.

Descubrimiento de la Hidroxicloroquina

Menciona el escritor Danza (2016) el primer conocimiento que se tiene de los antipalúdicos (AP) data del siglo XVII; la condesa de Chichón, virreina de Perú, al enfermar de malaria, fue tratada con unos polvos de la corteza del quino, árbol que crecía bien en zonas subtropicales y que utilizaban los indios desde la antigüedad. La condesa sanó “milagrosamente” y en agradecimiento extendió el remedio a todos los menesterosos y enfermos dándolo a conocer en España y en el resto de Europa. (p232)

El botánico sueco Linneo dio a este grupo de plantas el género de Chinchonaceas para recordar el gran beneficio que la condesa prestó a la humanidad. Pasaron 2 siglos hasta que se descubrió la utilidad de la quinina como fármaco antirreumático. En 1894, el médico inglés J.P. Payne describió en su lectura de posgraduado la curación de las lesiones cutáneas del lupus; él utilizó la quinina pensando que el origen era vascular, para producir palidez (Danza 2016, p232)

Posteriormente, se describieron nuevos éxitos con la quinina en el lupus cutáneo y en 1930 se sintetizó el primer AP en Alemania con el nombre de quinacrina. Más tarde, en Estados Unidos, este mismo fármaco se denominó atabrina. Durante la II Guerra Mundial, 4 millones de soldados aliados tomaron este medicamento durante 3 años, para prevenir la malaria en el Pacífico y en el norte de África, (Danza 2016, p 232)

Los antimaláricos han sido ampliamente empleados en el tratamiento de las EAS, según el autor Danza (2016), especialmente, en lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), desde hace largo tiempo. El primero en emplearse fue quinina, hace ya casi 100 años, para el tratamiento del LES. Actualmente, se emplean hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina (CQ) y quinacrina. (p232).

Los antimaláricos tienen algunas particularidades farmacológicas relevantes. Es característica la variabilidad interindividual en la absorción, además, las concentraciones plasmáticas pueden alterarse con el nivel de actividad inflamatoria de la enfermedad, por lo que también, existe variabilidad intra individual. Se distribuyen ampliamente en el tejido muscular, hígado, bazo, riñones, pulmones, células de la sangre, glándulas pituitaria y suprarrenal y tejidos que contienen melanina. Se metabolizan en el hígado y se excretan por vía renal. (Danza 2016, p 233)

El autor Danza (2016), la vida media de eliminación de HCQ es de 30 a 50 días, el tiempo que demora en comenzar por hacer su efecto antiinflamatorio es de 4 a 6 semanas, mientras que el tiempo en llegar a concentraciones estables en sangre se estima entre 4 y 6 meses. Se recomienda que la dosis de uso no supere los 6,5 mg/kg/día, tomando como referencia el peso ideal del paciente. A nivel hepático se ha planteado una posible interacción con el tabaquismo. Es bien conocido que el tabaco es inductor del CYP450, lo que sugiere que puede disminuir el efecto de la HCQ. (p 233)

Este mismo autor, Danza (2016), existen estudios que confirman una disminución del efecto de la HCQ sobre las lesiones cutáneas del LES en fumadores. Sin embargo, recientemente estas observaciones han sido puestas en duda, lo que abre un terreno de estudio e investigación. (p233)

El mecanismo por el cual HCQ ejerce su efecto inmunomodulador es complejo y no completamente aclarado. Se acepta que controla el proceso de autoinmunidad por varias vías, dentro de lo que se destaca su capacidad por interferir con la presentación de auto antígenos, bloquear la respuesta de linfocitos T inducida por antígenos, disminuir la producción de mediadores inflamatorios e inhibir la activación de los receptores Toll-like. (p233)

Menciona el autor Danza (2016) que los antimaláricos interfieren con la función de fagocitosis, lo que determina una alteración en la presentación de antígenos, fundamentalmente auto antígenos y, en menor medida, de antígenos exógenos. En el mismo sentido, bloquean la proliferación de linfocitos T, al tiempo que determinan una disminución en la producción de citoquinas involucradas en la respuesta inflamatoria, IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, interferón α , γ y factor de necrosis tumoral α . Sin embargo, el mecanismo de

acción probablemente más importante está relacionado con la inhibición de la activación de algunos TLR, específicamente, los intracelulares que reconocen ácidos nucleicos (p234)

Estos receptores están involucrados en la inmunidad innata y tienen un rol clave en las EAS. Se ha establecido que los TLR se unen a los ácidos nucleicos, promoviendo la producción de auto anticuerpos y mediadores inflamatorios, con el consecuente daño tisular. Esta interacción requiere de un pH ácido a nivel de los lisosomas. Los antimaláricos, que son bases débiles, inhiben la acidificación del lisosoma y, en consecuencia, son capaces de inhibir la interacción entre los TLR y los ácidos nucleicos. Esto determina, por ejemplo, en modelos experimentales de AR, una disminución en la producción de factor reumatoide. En experimentos básicos, también, se ha verificado que este efecto provoca disminución de otras moléculas inflamatorias involucradas en el daño tisular de la AR, LES y otras. En los últimos tiempos, se ha sugerido que la dosificación de los niveles plasmáticos de HCQ podría ser de utilidad en la monitorización del tratamiento. (P235)

Según Danza (2016) algunos estudios han sugerido que niveles plasmáticos por encima de 1.000 ng/ml coinciden con menor actividad del LES y menos frecuencia de brotes. Sin embargo, esto no se ha confirmado consistentemente. La variabilidad intra e interindividual y la accesibilidad a la dosificación de niveles plasmáticos de HCQ dificulta la utilidad de esta técnica. Por el momento está establecido que su mayor utilidad es para verificar la adhesión al tratamiento. La seguridad del tratamiento con HCQ ha sido largamente analizada. Los efectos adversos más frecuentes son leves, incluyendo molestias gastrointestinales, prurito acuógeno y pigmentación cutánea. Suelen aparecer al inicio y mejorar con el mantenimiento del tratamiento, excepcionalmente determinan su interrupción. (p235)

Por su parte, Jiménez (2008), el primer conocimiento que se tiene de los antipalúdicos (AP) data del siglo XVII; la condesa de Chichón, virreina de Perú, al enfermar de malaria, fue tratada con unos polvos de la corteza del quino, árbol que crecía bien en zonas subtropicales y que utilizaban los indios desde la antigüedad. La condesa sanó “milagrosamente” y en agradecimiento extendió el remedio a todos los menesterosos y enfermos dándolo a conocer en España y en el resto de Europa.

Este mismo autor afirma que el botánico sueco Linneo dio a este grupo de plantas el género de Chinchonaceas para recordar el gran beneficio que la condesa prestó a la humanidad. Pasaron 2 siglos hasta que se descubrió la utilidad de la quinina como fármaco antirreumático. En 1894, el médico inglés J.P. Payne describió en su lectura de posgraduado la curación de las lesiones cutáneas del lupus; él utilizó la quinina pensando que el origen era vascular, para producir palidez. Posteriormente, se escribieron nuevos éxitos con la quinina en el lupus cutáneo y en 1930, se sintetizó el primer AP en Alemania con el nombre de quinacrina. (p190)

Más tarde, en Estados Unidos, este mismo fármaco se denominó atabrina. Durante la II Guerra Mundial, 4 millones de soldados aliados tomaron este medicamento durante 3 años, para prevenir la malaria en el Pacífico y en el norte de África, mostrando sus propiedades farmacológicas y su utilidad en mejorar pacientes con artritis y lupus. (Jiménez, 2006, p190)

Por su parte, Jiménez (2006), posteriormente, se buscaron fórmulas más tolerables que la quinina. En 1943, se inició la utilización de la cloro-quina (CQ) y en 1955 de la hidroxiclороquina (HCQ). Al popularizarse el uso de estos fármacos, también se hizo patente su toxicidad, decayendo su utilización hasta los años ochentas. Otras formulaciones se suspendieron por toxicidad, motivos económicos o por desacreditación de las asociaciones(p190)

Farmacología de la Hidroxiclороquina

El autor Jiménez (2006) aunque, en la actualidad, hay 3 presentaciones, sólo se cuenta con la Cloroquina CQ y la HCQ. La quinacrina se conoce con diferentes nombres: atabrine, mepacrine y acriquine, y puede conseguirse como medicación extranjera. Se utiliza sobre todo en combinación con la HCQ y es efectiva en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico (LES) refractarias al tratamiento con otros AP3,4. La CQ y la HCQ químicamente son 4-aminoquinoleinas, y sólo se diferencian en la sustitución de un grupo etilo por un hidroxilo. (p191)

Hidroxiclороquina (HCQ) es un agente antipalúdico ampliamente utilizado en la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (SLE) con una amplia gama de antiinflamatoria y efectos metabólicos y un papel antitrombótico adicional. En modelos in

vitro y animales mostró que HCQ puede revertir persistencia de trombos en ratones inyectados con aPL, aPL- mediada por la activación de plaquetas, y la unión de los complejos APL- β 2GPI a bicapas de fosfolípidos. HCQ protege también la anexina A escudo anticoagulante de la interrupción por aPL, inhibe la activación de TLR5, TLR7, y los receptores de TLR. Además, HCQ restaura la unión de aPL a sincitiotrofoblastos [dieciséis], Así como la fusión trofoblasto afectados por aPL, proporcionando evidencia por su efecto de orientación pasos específicos en obstétrica patogénesis APS. (Jiménez, 2016, p 191)

Esta formulación no resta eficacia y confiere menos toxicidad a la HCQ, aunque sólo un estudio abierto compara eficacia y seguridad entre ambos, y atribuye a la HCQ entre la mitad y dos tercios de eficacia y la mitad de toxicidad que la CQ5. Los 2 fármacos muestran similares características farmacocinéticas, aunque puede haber muchas variaciones interpersonales. Son hidrosolubles y muy bien (ab-Jiménez 2006, p192)

Sin embargo, Jiménez (2006), manifestó que los Antipalúdicos y enfermedades reumáticas Reumatol Clin. 2006, sorbidos por el tracto gastrointestinal. Se unen a proteínas plasmáticas y elemento celulares, sobre todo plaquetas, monocitos y linfocitos. Alcanzan el máximo pico en sangre a las 8 horas y el nivel de estabilidad las 4–24 semanas. Aunque clásicamente los estudios no han relacionado los valores sanguíneos con la actividad, pero sí con la toxicidad gastrointestinal, los ensayos actuales con más número de pacientes y mejor metodología muestran una cierta relación individual, según la transformación de los metabolitos de la HCQ, tanto para su eficacia como su toxicidad. (p 192)

Este mismo autor, Jiménez (2006), si la HCQ se metaboliza antes a DHCQ, habrá más eficacia y menos toxicidad gastro intestinal y si lo hace más a BDCQ puede haber más toxicidad ocular. Estas diferencias están motivando la investigación y síntesis de los metabolitos farmacológicamente ideales. El 15% del AP se metaboliza en el hígado, con una eliminación entero hepática < 10%. La excreción renal es del 50-70%, y puede disminuir el aclaramiento de creatinina en un 10%, lo que debe tenerse en cuenta en las situaciones de insuficiencia renal crónica. La característica más importante de estos compuestos es su depósito en los tejidos, desde donde ejercen su acción, tanto tóxica como terapéutica. Se acumulan en los tejidos en forma de vesículas y pueden permanecer en ellos hasta 5 años. Su distribución varía dependiendo de tejido. (p 193)

Es menor en grasa, cerebro y hueso. Su concentración es intermedia en hígado, bazo, pulmón, riñón y médula ósea. La máxima concentración se observa en los tejidos ricos en melanina, como la piel y la retina. Actúa como reservorio en estos últimos tejidos, lo que condiciona sus importantes efectos beneficiosos en la piel y tóxicos en la retina. Los AP disminuyen la biodisponibilidad del metotrexato (MTX)¹⁰ y el tabaco acelera su metabolismo. Por ello, son menos eficaces en pacientes fumadores (Jiménez, p194)

Estructura de la Hidroxicloroquina y la Cloroquina

Ilustración 1 Estructura de la Hidroxicloroquina



Ilustración 2 Estructura de la Cloroquina



Tabla 1 Mecanismos de acción de los antipalúdicos

Bloqueo del procesamiento y presentación del antígeno
Inhiben la liberación de citocinas: IL-1, IL-2, IL-6, TNF-A
Pueden disminuir la formación de anticuerpos
Inhiben la actividad de linfocitos T citotóxicos
Disminuyen la actividad de las células NK
Inhiben la formación y disuelven inmunocomplejos circulantes
Regulación de la apoptosis
Disminución de los reactantes de fase aguda

Fuente (Danza, 2016, p236)

Efectos secundarios de la Hidroxicloroquina

Según Jiménez (2006) indica que se han descrito gran variedad de efectos adversos, sin embargo, los AP han mostrado un buen perfil de seguridad cuando se han comparado con otros fármacos de segunda línea. Los más frecuentes, gastrointestinales (10%) y cutáneos (3%), son afortunadamente los menos graves y pueden controlarse con disminución de la dosis e incluso evitarse con la instauración paulatina del tratamiento. La toxicidad más grave es la que afecta a la retina y a la unión neuromuscular que se describe a continuación. Otros acontecimientos más raros son las discrasias sanguíneas con CQ en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasay disminución de la función renal (p 195)

Tabla 2 Toxicidad de la Hidroxicloroquina

Gastrointestinal: anorexia, pérdida peso, dolor abdominal, pirosis, náuseas, vómitos (10–20%)
Cutánea: alopecia, cambios pigmentación, sequedad, prurito,

exantema: exfoliativo, maculopapular, urticarial, liquenoide (10%)
Sistema nervioso central: convulsiones, insomnio, psicosis, Híper excitabilidad, confusión mental, tinnitus, vértigo, cefaleas, Sordera
Neuromuscular: neuromiopatía, reacción miasténica Cardíaca: bloqueos, cardiomiopatía restrictiva, insuficiencia Cardíaca
Ocular: defectos de acomodación, depósitos corneales, retinopatía Miscelánea: discrasias sanguíneas, ↓aclaramiento renal

Fuente (Jiménez, 2006, p195)

Efectos adversos

Aunque los efectos secundarios de la hidroxiclороquina no son comunes, podrían llegar a presentarse

- -dolor de cabeza (cefalea)
- -mareos
- -pérdida del apetito
- -malestar estomacal
- -diarrea
- -dolor de estómago
- -vómitos
- -sarpullido (erupciones en la piel)
- -sensibilidad a la luz
- -visión borrosa a distancia
- -visión de destellos luminosos o rayas

- -problemas para escuchar
- -silbido en los oídos
- -debilidad muscular
- -hemorragias o moretones inusuales en la piel
- -decoloración o pérdida del cabello
- -cambio en el estado de ánimo
- -palpitaciones irregulares
- -somnolencia (sueño)
- -convulsiones

Fuente (Jiménez, 2006, p195)

Intoxicación

Fármaco de alta toxicidad en sobredosificación, dosis superiores a 0'75-1g en niños pueden resultar fatales. Tras la ingesta, los primeros síntomas pueden aparecer a los 30 minutos. Estos pueden incluir somnolencia, alteraciones visuales, convulsiones, pudiendo aparecer, asimismo, alteraciones en la conducción cardiaca, hipotensión, coma y parada cardio respiratorio. El tratamiento deberá ser de soporte y sintomático, ya que no existe antídoto. Se deberá realizar lavado gástrico y carbón activado (dosis 5-10 veces superior a la dosis estimada de ingesta). Otras medidas deberán ser acidificación urinaria y diuresis forzada. La monitorización del potasio en plasma es obligada.

Indicaciones de la Hidroxicloroquina

Lupus eritematoso y artritis reumatoidea: el sulfato de hidroxicloroquina se usa para el tratamiento del lupus eritematoso (discoide crónico y sistémico) y la artritis reumatoidea crónica y aguda, especialmente en pacientes que padeciendo estas enfermedades no responden satisfactoriamente a drogas con menores efectos secundarios. Malaria: la hidroxicloroquina está indicada en el tratamiento y supresión de ataques agudos de malaria. Como el sulfato de cloroquina, el sulfato de hidroxicloroquina es muy activo contra las formas eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malaria* y formas de *P. falciparum* (pero no contra los gametocitos de *P. falciparum*). El sulfato de hidroxicloroquina no previene una

recaída en pacientes con malaria vivax o malariae. Asimismo, logra interrumpir ataques agudos y prolongar significativamente el intervalo entre el tratamiento y la recaída. En pacientes con malaria falciparum suprime el ataque agudo y cura la infección por completo, salvo cuando se trata de alguna forma de P. falciparum resistente a la droga. (Velázquez et al, 2015, p.539)

Dosificación

El escritor Velásquez (2015) un comprimido de 200mg de sulfato de hidroxiclороquina es equivalente a 155mg de base. Artritis reumatoidea: el sulfato de hidroxiclороquina tiene acción acumulativa, y se requieren varios meses para observar sus efectos terapéuticos beneficiosos, mientras que las reacciones secundarias menores pueden aparecer relativamente pronto. Es probable que se necesiten varios meses de tratamiento para obtener resultados máximos. En caso de que no exista mejoría notoria en el término de seis meses (inflamación reducida en las articulaciones, mejor movilidad) se deberá suspender la droga. No se ha comprobado que la droga resulte inocua en el tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil. (p539)

Dosis inicial. Adultos: entre 400mg y 600mg (310mg y 465mg base) diariamente, en las comidas o con un vaso de leche. En un pequeño porcentaje de pacientes pueden observarse efectos colaterales problemáticos que demandarán la reducción de la dosis inicial.

Después de 5 a 10 días, aproximadamente, se podrá aumentar la dosis hasta alcanzar el nivel de respuesta óptimo, generalmente, sin que se repitan los efectos colaterales. (Velázquez,2015, p 540). La dosis de mantenimiento: cuando se logra una buena respuesta (generalmente 4 a 12 semanas después) se reduce la dosis en un 50% y se sigue con el nivel usual para mantenimiento que oscila entre los 200mg y los 400mg diarios (= 155mg a 310mg de base). La droga siempre debe tomarse con un vaso de leche o en la comida. (Velázquez, 2015, p540)

Supresión en la Malaria

Según Velásquez (2015), menciona que la dosis en Adultos: 400mg (310mg iniciales) suministrados exactamente el mismo día de cada semana. Niños: la dosis supresora es de 5mg de base por kg de peso corporal; no debe exceder la dosis para adultos,

independientemente del peso del niño. Es conveniente iniciar la terapia de supresión 2 semanas antes de la exposición. Los adultos pueden recibir una dosis doble de 800mg (620mg de base) y los niños de 10mg base/kg de peso corporal, en los dos casos dividida en dos tomas, la segunda después de seis horas. La terapia de supresión se continúa 8 semanas después de abandonar el área endémica. (p 543)

Tratamiento del ataque agudo

Adultos: inicial 800mg (620mg base) seguida de 400mg (310mg de base) a las 6 a 8 horas y 400mg (310mg base) al día siguiente, o sea 24 horas más tarde (2g de sulfato de hidroxiclороquina o 1,55mg base). También, es eficaz suministrar una dosis única de 800mg (620mg base). La dosis para adultos puede ser calculada, también, sobre la base del peso corporal, este método es preferible para infantes y niños. Se administra un total de 25mg base por kg de peso corporal en tres días, como se detalla: Primera dosis: 10mg base por kg (pero sin exceder la dosis única de 620mg base). Segunda dosis: 5mg base por kg (pero sin exceder la dosis única de 310mg base), seis horas después de la primera dosis. Tercera dosis: 5mg base por kg, 18 horas después de la segunda dosis. Cuarta dosis: 5mg base por kg, 24 horas después de la tercera dosis. Para lograr la cura definitiva de la malaria (vivax o malariae), es necesario una terapia simultánea con un compuesto de 8-aminoquinolina. (Velásquez, 2015, p543)

Lupus eritematoso: inicialmente la dosis promedio en adultos es de 400mg (310mg base) una o dos veces por día. Puede continuar varias semanas o meses de acuerdo con la respuesta del paciente. Para tratamientos prolongados seguir con una dosis menor de 200mg a 400mg (= 155mg a 310mg base) diarios. (Velásquez, 2015, p543)

Presentaciones de la hidroxiclороquina

Ilustración 3 Presentación Original del Fármaco



Ilustración 4 Presentación del Laboratorio Safoni



Ilustración 5 Presentación de Laboratorio Rubio



Ilustración 6 Presentación de Laboratorio Metlen



Ilustración 7 Presentación de Laboratorio Teva



DATOS FARMACÉUTICOS

La hidroxycloroquina se diferencia de la cloroquina por la presencia de un grupo hidroxilo en el extremo de la cadena lateral. Tiene una farmacocinética muy similar a la cloroquina, con rápida absorción gastrointestinal, niveles pico entre las 2 y las 3'5 horas tras la administración y excreción lenta, tanto de la hidroxycloroquina como de sus metabolitos, a través de la vía renal. Lista de excipientes: celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico, estearato magnésico y crospovidona. Equivalencia: 200 mg de sulfato de hidroxycloroquina equivalen a 155 mg de hidroxycloroquina base. Datos sobre conservación: Deberá conservarse en envase resistente a la exposición solar y a una temperatura inferior a 30°C, sin estar recomendada su conservación en frío. (Velásquez, 2015, p543)

Interacciones de la Hidroxycloroquina con otros fármacos

Según Velásquez (2015) el uso concomitante contraindicado con: arteméter/lumefantrina, mefloquina, natalizumab, vacunas de virus vivos atenuados,

pimecrolimús y tacrolimús (tópico), moxifloxacino, agalsidasa alfa y beta. Se requiere ajuste posológico con: caolín y antiácidos, insulina y otros antidiabéticos, antihelmínticos, antipsicóticos (fenotiazinas), glucósidos cardiotónicos, beta-bloqueantes. Utilizar con precaución si se emplea dapsona, vacunas (inactivadas), echinácea o trastuzumab. Además, podrían darse interacciones con antibióticos aminoglucósidos, cimetidina, neostigmina, piridostigmina y con tacrolimús sistémico. (p 544).

El uso simultáneo con mefloquina puede incrementar el riesgo de convulsiones y prolongación del intervalo QTc. Si el uso simultáneo no pudiera evitarse, se recomienda retrasar la administración de mefloquina al menos 12 horas después de la última dosis de hidroxiclороquina. Vacunas de virus vivos atenuados. Puede disminuir la respuesta inmunológica e incrementar el riesgo de infección por los virus vacunales. Por tanto, se recomienda evitar la vacunación con vacunas de virus vivos hasta al menos 3 meses después de la finalización del tratamiento con hidroxiclороquina. Pimecrolimús y tacrolimús (tópico): pueden potenciar los efectos adversos de hidroxiclороquina. (Velásquez, 2015, p545)

Evitar el uso concomitante Moxifloxacino: el uso simultáneo puede incrementar el riesgo de arritmia ventricular. Evitar el uso concomitante, Los antiácidos pueden reducir la absorción de hidroxiclороquina por lo que su administración debe hacerse con un intervalo de al menos 4 horas. Insulina y otros antidiabéticos: puede ser necesaria una reducción en sus dosis ya que se puede potenciar su efecto hipoglucemiante. Glucósidos cardiotónicos (p.ej. digoxina): hidroxiclороquina puede incrementar la concentración sérica de digoxina, por lo que se recomienda monitorización de sus niveles séricos. (Velásquez, 2015, p545)

Síndrome Antifosfolípídico

La historia de este síndrome es una correlación inicialmente incomprensible de un estado protrombótico y la detección in vitro de una tendencia hemorrágica para la denominada anticoagulante lúpico. Graham R. V. Hughes del Hospital St. Thomas en 1982 presentó en el Heberden Round de la British Society o Rheumatology a una paciente de dieciséis años con anticuerpos anticardiolipina positivo y serología negativa para lupus, que aún hoy no tiene datos clínicos ni serológicos para lupus. (Iglesias 2008, p 150)

Por su parte, Cañas (2015), menciona que en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS) existe un espectro de anticuerpos que se dirigen (aparentemente) contra diferentes fosfolípidos (PL). Recientemente, se ha encontrado que para la detección de dichos anticuerpos por métodos de ELISA se requiere la presencia de cofactores, que son un grupo de proteínas que están asociadas a ellos. También, se empieza a postular su importancia patogénica. Una inquietud que se planteó desde un principio es cómo podrían ser tan antigénicos los PL, conociéndose desde hace muchos años su poco poder antigénico. Con el descubrimiento de los cofactores proteicos se resuelve en parte dicha inquietud. (p 188)

Sin embargo, Iglesias (2008) manifiesta que dicho descubrimiento fue por una paciente que tenía los criterios para este síndrome. En 1983, Hughes describió los diferentes pasajes mencionados anteriormente en la Prosser-White Oration de la British Society Dermatology y en el British Medical Journal publicó su artículo clásico sobre un grupo de pacientes con lupus, trombosis arterial y venosa, abortos a repetición y anticoagulante lúpico^{1,2}. La descripción de Graham Hughes es producto de cuidadosas observaciones clínicas que combinó con serios estudios científicos y con una documentación basada en el laboratorio. (p 150)

Con la descripción de Hughes en 1983, se logra entrelazar el laboratorio con la descripción de Wasserman en 1906, al describir un método para detectar la sífilis, y a partir de esa fecha se van descubriendo una serie de alteraciones hematológicas, que inicialmente no se asociaban al lupus, pero la intuición y el hecho de describirse en pacientes con lupus, las relacionó con esta enfermedad. (Iglesias 2008, p150)

Como Iglesias (2008) menciona en 1952 los médicos Nichols y Hough aislaron el *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum* del líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con neurosífilis y lo inocularon en testículos de conejos adultos, logrando mantener esta cepa viable, la que se denominó cepa Nichols¹. En 1922, Kahn desarrolló un test de floculación que no requería complemento y podía observarse microscópicamente en pocas horas. (p 151).

Ullman describió en 1928 la relación de la serología para sífilis en los pacientes con lupus eritematoso generalizado. Pero Gennerich, citado por Keil en su artículo sobre

dermatomiositis y lupus eritematoso de 1940, reconoció esta reacción en uno de sus pacientes. Superando la técnica empleada en 1940 para la serología de la sífilis en la que se utilizaba antígeno del corazón de los bovinos, Coburn y Moore, al estudiar en 1943 las proteínas plasmáticas en el lupus eritematoso, demostraron de manera contundente las reacciones falsas positivas para la sífilis, utilizando la prueba anti complementaria de Wassermann en once de treinta pacientes. Coburn y Moore, además documentaron, de manera categórica, la presencia de una gamaglobulina en la electroforesis de proteínas, que Arne Wilhelm Kaurin Tiselius había descrito alrededor de 1930, y asociaron esta fracción gama de las proteínas con la serología falsa positiva (vida infra, biografía de Tiselius). (p 151)

Este autor indica que en la época de investigación el diseño del equipo de electroforesis es un ejemplo de trabajo un equipo, ya que, además de Tiselius, otros científicos de la época como Landsteiner Mentor, de Linus Pauling, Itano y Seymour Jonathan Singer colaboraron en el diseño. Con este equipo se iniciaron los estudios de las proteínas séricas y se describió por primera vez la alteración de la hemoglobina en la anemia de células falciformes como enfermedad molecular, al demostrarse una alteración en la hemoglobina. (p 150)

Como Iglesias (2008) manifiesta que, a comienzos de los años cincuentas, el conocimiento del área clínica del lupus y del laboratorio era muy incipiente, no se correlacionaban muy bien las pruebas serológicas ni el concepto de anticoagulante con las manifestaciones hematológicas del lupus y menos aún del síndrome antifosfolípido. Uno de los investigadores que pudo reunir estos conceptos fue el director del departamento de Medicina Interna del John Hopkins, el profesor Abner McGehee Harvey. (p 152)

Por otra parte, el Doctor McGehee Harvey y algunos colaboradores realizaron la publicación sobre 138 casos de lupus en la revista *Medicine*, siendo en ese momento la serie más grande del mundo y en donde compila los aspectos clínico-patológicos serológicos y el tratamiento del lupus, lo que generó el entendimiento de la enfermedad y su relación con la serología falsa positiva, y el anticoagulante lúpico; posiblemente en muchos de estos casos, los pacientes con lupus pudiesen tener asociados anticuerpos anticardiolipinas (Iglesias 152)

Las observaciones publicadas en la literatura médica sobre serología falsa positiva y lupus permanecieron estables hasta el año de 1982, cuando se inició la descripción del síndrome antifosfolipídico primario y secundario. A pesar de sus limitaciones, los autores citados establecieron el criterio de serología falsa positiva, y ésta tuvo tanta importancia que hacia 1971 hizo parte de los criterios de lupus. (p 152)

Además de la trombocitopenia, entre las causas que producen alteraciones en la coagulación está la presencia de anticoagulantes circulantes. El primer informe sobre la presencia de anticoagulantes circulantes que ocasionaban una diatesis hemorrágica fue realizado por Conley, Rathbun, Morse y Robinson en 1948, en el boletín del Johns Hopkins, en dos pacientes, cuando aún no se conocía bien el lupus y menos aún el síndrome antifosfolipídico.

Según Iglesias (2008) menciona que, durante la década de 1940, no se le asociaban al lupus las alteraciones hematológicas, pero sí se sabía que ocasionaba alteraciones de la coagulación. Posteriormente, informaron, ya conociendo que se asociaban al Lupus, en el Journal o Clinical Investigation en 1952, por C.L. Conley. Otro artículo de este mismo autor sobre alteraciones hematológicas en el lupus, publicado también en 1952, inició el estudio de los anticoagulantes circulantes, que empezó a cerrarse treinta años después con la descripción del síndrome antifosfolipídico; sus dos primeros pacientes fueron los descritos por Conley, Rathbun, Morse, Robinson Jr., y Hartmann. (p 153)

En 1951, Mueller, Ratnoff y Heinle habían descrito a un paciente inicialmente con “endocarditis bacteriana” y anticoagulante, pero posteriormente, al revisar la autopsia, Ratnoff demostró que era una endocarditis verrugosa secundaria a un lupus. Este caso debería asociarse al anticuerpo anticardiolipinas. En el mismo año, Ley, Reader, Sorenson y Overma informaron la ocurrencia de una alteración hemorrágica en dos pacientes que tenían tiempos de coagulación y de protrombina prolongados; así, lo informaron como “hipoprotrombinemia idiopática” y utilizaron la vitamina K para el tratamiento del fenómeno hemorrágico. (p 153)

Hitzig, Labhart y Uehlinger, en 1951, demostraron que una proteína plasmática en la fracción de las gamaglobulinas podía ser el anticuerpo que participaba como anticoagulante

circulante en los pacientes con lupus, la cual pudiese ser los anticuerpos anticardiolipinas (acL). Shearn y Pirofsky encontraron tiempo de coagulación normal en siete pacientes estudiados, pero, en seis de ocho, se encontró una prolongación del tiempo de protrombina. (p 153)

En 1954, McGehee Harvey les practicaron tiempo de protrombina a 38 de sus casos; en siete de ellos se encontró prolongado y seis, tenían una marcada prolongación; el más grave de todos fue el de un niño de doce años quien tenía tiempos de coagulación y protrombina muy prolongados, con gingivorragia y hematuria. El tiempo de coagulación fue de una hora, y el de protrombina era cerca del 10% de los valores normales. El recuento plaquetario fue normal. (Iglesias 2008, p 154)

Hacia 1950 se podían afirmar dos conceptos fundamentales en el lupus: a) En los pacientes afectados, la presencia de anticoagulantes circulantes (que inhibían la segunda etapa de la coagulación, principalmente la conversión de protrombina a trombina por la tromboplastina), y b) que esta sustancia podría ser una proteína localizada en la fracción gama de las globulinas. Lee y Sander, en 1955, y Bonnin plantearon la posibilidad de unión del “anticuerpo” a la tromboplastina o a la protrombina; no obstante, en esa época esta explicación no era clara, y los efectos anticoagulantes observados en los pacientes tenían diferentes especificidades. En ese momento también se empezó a afirmar que esta proteína podía ser un anticuerpo. (p 154)

El autor Merashli (2006) indica que el síndrome antifosfolípido (APS) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por arterial recurrente o su tromboplastina venosa y / o morbilidades recurrentes del embarazo en la presencia de persistentes anticuerpos antifosfolípidos positivos (APL), que incluye anticuerpos anticardiolipinas (acL), glicoproteína I anti-b2 (anti-b2GPI) y el lupus anticoagulante (LA) (p 653)

La clasificación más reciente para APS en 2006 requiere la presencia de un criterio clínico positivo ya se manifiesten por trombosis o la pérdida del embarazo más un criterio de laboratorio positivo (PL positivo, esto puede ser cualquier anticuerpo de los tres anticuerpos mencionados antes) en dos ocasiones diferentes separadas por 12 semanas. Hay una fuerte necesidad de estandarizar y validar las pruebas de laboratorio para la detección de aFL tener

resultados precisos y evitar resultados falsos positivos que pueden conducir a consecuencias drásticas como sangrado debido a la ingesta de anticoagulante innecesario. APS puede ser primaria o secundaria a una enfermedad autoinmune subyacente. (Merashli. 2006. P 654)

Lupus sistémico eritematoso (SLE) es la causa más común de APS secundarias. Todos los órganos pueden verse afectados de APS con trombosis venosa profunda (DVT) siendo el más común seguido por la trombocitopenia.

Este mismo autor (Merashli, 2006) indica que el compromiso neurológico en APS es común y puede manifestarse por dolores de cabeza, pérdida de memoria, mareos y visión borrosa, pero las presentaciones más comunes son ataques isquémicos y accidentes cerebrovasculares isquémicos. Otra revisión sistemática realizada recientemente en pacientes con eventos cerebrovasculares que tienen menos de 50 años de edad ha mostrado 17 · 4% de la APL positiva con cinco veces en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. (p 655)

El síndrome antifosfolípido afecta a los vasos renales, así y en todos los niveles de la vasculatura renal, que conduce a nefropatía, estenosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal, angiopatía micro- trombótica, la hipertensión y el infarto. Se estimó que hasta el 50% de los pacientes con LES y APL positivo desarrollará APS. La prevalencia de la APL es alta en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Puede ser difícil diferenciar entre APS y púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico. Sin embargo, hay ciertos criterios clínicos que pueden ayudar como la presencia de esquistocitos en frotis de sangre, trombocitopenia grave y anemia hemolítica no se produce con frecuencia en APS. (Merashli. 2006. P 654)

También, es digno de mencionar que se debe prestar especial atención a los pacientes con lupus nefritis con aPL positivo ya que hay una probabilidad de oclusión de la vena renal post trasplante renal, la biopsia renal es esencial, especialmente en los casos de nefritis donde SLE coexisten con aPL positivo como las medidas terapéuticas pueden ser totalmente diferentes. Adicionalmente, algunos datos en ture literatura han demostrado un aumento del riesgo de hemorragia grave biopsia renal post especialmente entre lupus pacientes nefritis con LA positiva, por lo que se debe tener cuidado en estos pacientes. (Merashli. 2006. P 656)

Además (Merashli, 2006), los pulmones también se ven afectados donde los pacientes APL-positivas pueden desarrollar enfermedad pulmonar veno oclusiva que conduce a la hipertensión pulmonar fatal, donde los cambios microvasculares en estos pacientes pueden ser muy similar a aquellos con hipertensión pulmonar idiopática. En nota adicional, APS también se ha asociado con una amplia gama de manifestaciones hepáticas, tales como el síndrome de Budd-Chiari, enfermedad veno oclusiva hepática y la oclusión de pequeñas venas hepáticas, hiperplasia nodular regenerativa, infarto hepático, cirrosis, hipertensión portal, la hepatitis autoinmune y cirrosis biliar. (p 657)

La atención primaria de pacientes obstétricas se manifiesta, generalmente, por micarriages recurrentes que pueden suceder tarde o temprano durante el embarazo. Morbilidad obstétrica tiene diferentes presentaciones clínicas como la restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal, preeclampsia, desprendimiento de la placenta y la insuficiencia placentaria. Recientes estudios in vitro y en modelos animales han demostrado que la morbilidad obstétrica en APS es, principalmente, inflamatoria mediada por la liberación de citoquinas, la liberación de complementos y la activación de las células inmunes. (Merashli. 2006. P 658)

Según Iglesias (2008) síndrome antifosfolípídico catastrófico (CAPS) es una forma rara de APS rápidamente progresivos que pueden ser devastadores durante un período de una semana terminando con trombosis intravascular diseminada, fallo multiorgánico y la muerte, dónde la tasa de mortalidad supera el 50%. Seronegativas APS es una nueva entidad propuesta en 2003 se define cómo tener las mismas manifestaciones clínicas de APS cero positivos, pero tener negativo aPL estándar. Hemos encontrado otros antígenos, tales como fosfolípido (phatidylethanolamine fosfatasa) que pueden desencadenar anticuerpos distintos, aCL o anti-b2GPI, pero su importancia clínica es todavía controvertida. (p 157)

Estos datos y la amplia gama de la participación del sistema de órganos se han descrito anteriormente garantiza que el diagnóstico APS no debe estar limitado por los criterios clínicos y de laboratorio conocidos.

Mecanismo

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmunitaria en la cual los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico) reaccionan contra las proteínas que se unen a los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares. Como en muchas enfermedades autoinmunitarias, es más frecuente en las mujeres que en los hombres. Todavía no se conoce con certeza la etiología exacta, pero la activación del sistema de coagulación es un hecho evidente. Los anticuerpos antifosfolípidos de importancia clínica (aquellos cuyo aumento redundan en un proceso autoinmunitario) se encuentran asociados con trombosis y enfermedades vasculares. (Iglesias, 2008, p 158)

Según menciona Iglesias (2008) los anticuerpos Anti- β 2-glicoproteína I (Anti-ApoH) son un subgrupo de anticuerpos lúpicos que se unen a la ApoH, lo que, a su vez, conduce a la inhibición de la proteína C, una glucoproteína que desempeña un papel regulatorio en la vía común de coagulación (lo hace degradando al factor V). Los anticuerpos del anticoagulante lúpico se unen a la protrombina, conduciendo a un aumento en su clivaje hacia trombina, la forma activa. (p 159)

En el síndrome antifosfolípidos aparecen, además, anticuerpos dirigidos contra: La proteína S, la cual es un cofactor de la proteína C, por lo que los anticuerpos anti proteína S disminuyen la eficiencia de la proteína C; La anexina A5, la cual forma una especie de escudo en torno a las moléculas de fosfolípidos con carga negativa, reduciendo, por lo tanto, su capacidad de desencadenar una cascada de coagulación. Por lo tanto, los anticuerpos anti anexina A5 incrementan los pasos de la coagulación que son dependientes de fosfolípidos (p 159).

Los anticuerpos del anticoagulante lúpico son aquellos que presentan una asociación más estrecha con la trombosis, y entre ellos los que tienen como objetivo a la β 2glicoproteína I presentan una mayor asociación que aquellos que tienen como objetivo a la protrombina. Los anticuerpos anticardiolipinas presentan asociación con las trombosis a títulos entre moderados y altos (>40 GPLU o MPLU). Los pacientes que presentan ambos tipos de anticuerpos lúpicos y títulos entre moderados y altos de anticuerpos anticardiolipinas son los que tienen el mayor riesgo de trombosis. (Iglesias, 2008, p 159)

Epidemiología

El autor Pappalardo (2017) en sujetos sanos, la prevalencia de la APL oscila entre 1 y 5% y, de manera similar a las de las enfermedades autoinmunes, aumenta con la edad. Sin embargo, APS se produce sólo en un pequeño porcentaje de individuos APL-positivos. La incidencia de la APS se estima en alrededor de 5 casos nuevos por cada 100.000 personas por año, y la incidencia es aproximada de 20-50 casos por cada 100.000 personas (dependiendo del origen étnico), generalmente afecta a adultos jóvenes y de mediana edad con 85% de los pacientes que son entre 15 y 50 años de edad. APS es más común en mujeres que en hombres, y la relación de hombre a mujer puede variar de acuerdo con la forma de APS que van desde 1: 3,5 para SAF primario a 1: 7 para la enfermedad secundaria asociada con SLE. (p 262)

Se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes, especialmente, en los jóvenes, con trastornos atribuidos a la hipercoagulabilidad en la sangre, como la trombosis venosa o arterial, y en las mujeres que tienen abortos involuntarios recurrentes o pérdidas fetales. La positividad para aPL está presente en aproximadamente 13% de los pacientes con accidente cerebrovascular, 11% con infarto de miocardio, y 9,5% de los pacientes con trombosis venosa profunda. (Pappalardo, 2017, p 264)

Este autor Pappalardo (2017) menciona en cuanto a la morbilidad del embarazo, aproximadamente, el 1% de la población femenina, en general, intentar tener experiencia en abortos involuntarios recurrentes (definida como tres o más abortos espontáneos consecutivos sin explicación), y 10-15% de estas mujeres son diagnosticadas con APS. Además, 11-29% de las mujeres con preeclampsia y 25% de mujeres con fetos con restricción del crecimiento tienen un positivo aPL prueba, aPL se puede detectar en hasta el 50% de los pacientes con LES, mientras que la prevalencia aPL en otras enfermedades del tejido conectivo, tales como artritis reumatoide, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, y esclerosis sistémica, es más baja y varía de 5 a 20% (p 266)

Por otra parte, Iglesias (2008) las convulsiones se han divulgado entre las manifestaciones neurológico de APS. La evidencia sugiere que el 20% de los casos de epilepsia idiopática juvenil están asociados con aPL. Numerosos estudios informaron de una asociación entre la epilepsia y APL en adultos, principalmente, en pacientes con LES o APS

secundaria a LES. Sólo unos pocos datos se publican acerca de la epilepsia en el SAF primario (SAFP) (p 194)

Además, algunos autores informaron que la positividad en pacientes epilépticos que no cumplían con los criterios de clasificación de las APS. La prevalencia de la epilepsia es más alta en SAF secundario (SAPS) en comparación con los pacientes PAPS (13,7% y 6%, respectivamente) 0,36 Aproximadamente, la tasa de la epilepsia post accidente cerebrovascular en la población general es del 10% 0,45 en los pacientes con APS, que alcanza hasta el 17%. (Iglesias, 2008, p 195)

Etiopatogenia

El autor Pappalardo (2017) menciona que, en cuanto a otras enfermedades autoinmunes, el proceso subyacente a la producción de aFL en pacientes de APS es todavía difícil de alcanzar; sin embargo, la exposición a algunos agentes ambientales, tales como infecciones, en individuos susceptibles es una hipótesis comúnmente aceptada. (p 268)

A pesar de la fuerte asociación entre aPL y trombos, los mecanismos patogénicos de eventos trombóticos y morbilidad en embarazo subyacentes en curso de APS aún no ha sido completamente aclarada y más de un mecanismo pueden estar involucrados. Sin embargo, numerosos estudios apoyan la importancia de la activación de los monocitos, células endoteliales, plaquetas, y / o complemento, así como la inducción de un estado protrombótico causada por la interferencia con las proteínas de la cascada de coagulación. (Pappalardo, 2017, p 269)

Según (Murdaca,2017) expresa que la familia aPL consiste en un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que interactúan con una gran medida de pholipid fosfatasa (PL) de unión a las proteínas plasmáticas, principalmente, proteína b2-glico- I (b2GPI). Otras proteínas plasmáticas PL-de unión son de protrombina, trombomodulina, quinínogeno, compartimiento antitrombina III, proteína C, proteína S, la anexina I, II, y V. El fosfolípido más importante a la que estas proteínas se unen es fosfatidilserina, un fosfolípido situado en la superficie interna de la membrana celular. La fosfatidilserina se exterioriza en las membranas celulares activadas o apoptóticas. (p 264)

En los monocitos y las células endoteliales, los cuerpos anti-b2GPI anti- pueden conducir a una regulación del factor tisular, que desempeña un papel fundamental en la iniciación de la cascada de coagulación extrínseca. Por otra parte, aFL interactuar con las células endoteliales puede inducir la expresión de moléculas de adhesión, tales como la adhesión celular intercelular molécula-1 de adhesión celular vascular, la molécula-1, E-selectina, y proinflamatorias citoquinas, induciendo así, una proinflamatorias y procoagulantes. (Murdaca, 2017, p 265)

El síndrome puede inducir la activación de las plaquetas, que aumentan la expresión de la glicoproteína IIb-IIIa, La síntesis de tromboxano A₂, Y la secreción del factor-4 plaquetario, una quimiocina con procoagulantes y protrombóticos efectos. Fisiológicamente, anexina V es un anticoagulante natural que se une a las superficies de fosfatidilserina que forma un escudo que inhibe la formación de complejos procoagulantes. autoanticuerpos anti-b2GPI en complejo con b2GPI pueden interrumpir este escudo anticoagulante. (Murdaca, 2017, p 266)

El autor Pappalardo (2017) estableció que, en cuanto a los eventos adversos obstétricas, los estudios en ratones revelan que la activación del complemento inducida por aPL juega un papel fundamental en la pérdida fetal y trombosis, complejos b2GPI anticuerpo pueden generar C5a, que, por lo tanto, induce la inflamación y de la placenta insuficiencia. C5a, también, puede unirse y activar los neutrófilos que conducen a la expresión de factor tisular, que interactúa con el factor VIIa que conlleva a la activación del factor X, la generación de trombina y la formación de trombos. (p 268)

Por otra parte, aPL puede interferir con proteínas implicadas en la cascada de coagulación, tales como protrombina, factor X, proteína C, proteína S, y plasmina, lo que afecta el factor procoagulante y los factores anticoagulantes y obstaculizando la fibrinólisis.

Aunque se cree que las principales características de APS que es secundaria a la trombofilia, algunos estudios sugieren que una actividad directa de la APL puede estar implicado en manifestaciones cerebrales no trombóticos. Y el embarazo morbilidad. En particular, aPL se puede unir directamente a las células trofoblásticas causando daño celular

directo, la reducción de la secreción de gonadotropina coriónica humana, y anormalidades. (Murdaca, 2017, p 270)

El escritor (Murdaca, 2017) expresa que, en los últimos años, las evidencias son las micro vesículas pueden estar implicados en APS en vista de su papel en la trombosis, la reactividad vascular y la inflamación. Consistentemente, muchos estudios que demostraron pacientes con SAF números actuales de aumento de las plaquetas, monocitos, y micropartículas endoteliales. Microvesículas pueden ejercer actividades procoagulantes relacionados en la membrana expresión de la fosfatasa y el factor tisular; sin embargo, los mecanismos patogénicos adicionales pueden estar en juego en APS, incluyendo la inducción de moléculas de adhesión, la interferencia en las vías / óxido de prostaciclina nítrico, y aumento de citoquinas y quimiocinas. (p 271)

Por ejemplo, recientemente se ha informado de que microRNA lanzado a través de exomas puede inducir el trofoblasto para secretar las citoquinas proinflamatorias IL-8 a través de la activación de Toll-like receptor 8, por lo tanto, un nuevo mecanismo de trofoblasto inflamación. Estos datos sugieren que microvesículas podrían representar un nuevo biomarcador y una diana terapéutica potencial en APS. (Murdaca, 2017, p 271)

Es digno de notar que " especificidad antigénica " de la APL juega un papel importante en el desarrollo de APS. autoanticuerpos patogénicos aPL se unen proteínas de unión a fosfolípidos (principalmente b2GPI), que están vinculados a los fosfolípidos (pendenteb2GPI-de-APL). Varias condiciones, tales como facilidades infecciosas como drogas, o tumores malignos, pueden inducir aPL que se unen directamente a fosfolípidos. (Murdaca, 2017, p 272)

Diagnóstico

Según Iglesias (2008) se debe sospechar un síndrome antifosfolípido en caso de un cuadro clínico tal como una trombosis venosa o arterial sin causa aparente, trombocitopenia y en caso de pérdidas fetales recurrentes. El diagnóstico definitivo se hace por laboratorio. Las pruebas de laboratorio para el síndrome antifosfolípido se hacen sobre la base de dos

ensayos, el ensayo para demostrar la presencia de anticoagulante lúpico y el ensayo de anticuerpos anticardiolipinas que se hace por ELISA. (p 159)

La trombofilia de origen genético es parte del diagnóstico diferencial en caso de SAFL, y puede coexistir en algunos pacientes con SAFL. La presencia de una trombofilia genética puede determinar la necesidad de terapia anticoagulante. Un panel para diferenciar trombofilia genética podría consistir en: Estudios para determinar la variante Factor V Leiden y mutaciones de la protrombina, niveles de factor VIII, mutaciones de la MTHFR (hiperhomocisteinemia). Niveles de proteína C, proteína S libre y total, antitrombina, plasminógeno, activador tisular del plasminógeno, y activador inhibidor del plasminógeno-1 (PAI-1). (Iglesias, 2008, p 159)

La búsqueda de anticuerpos dirigidos contra cada uno de los posibles objetivos de los anticuerpos antifosfolípidos (por ejemplo, anticuerpos anti- β 2 glicoproteína 1 y anti fosfatidilserina) se encuentra, actualmente, en debate, ya que de momento el ensayo para anticuerpos anticardiolipinas parece ser más sensible y específico para el diagnóstico de SAFL, incluso a pesar de que las cardiolipinas no son consideradas un objetivo de los anticuerpos antifosfolipídico in vivo. (Iglesias, 2008, p 159)

Fisiopatología

Menciona Cañas (2015) el APS/cofactor, con todos los anticuerpos que participan en su desarrollo, se cataloga como una condición autoinmune de carácter sistémica, no órgano específico. Como en otras patologías de este tipo, se postula la existencia de una base genética que predispone a su desarrollo después a un estímulo endógeno o exógeno desconocido. La asociación del APS con algunos tipos de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y la descripción de casos del APS familiar apoyan esta teoría. Se ha descrito, por ejemplo, en la población caucásica la asociación con la presencia de las moléculas HLA DR53, DR7, DQW7 y DR4(p 191)

Alarcón Segovia y su grupo encontraron en la población mexicana enferma, la asociación con el HLA-DR5. En un estudio de Wilson en 1988 en afroamericanos encontró la asociación con deficiencia de las fracciones C4AC4B del complemento. Los eventos que se generan después de activarse la autoinmunidad son diversos y dependen de la cantidad y

heterogenicidad de los anticuerpos formados. A la luz de los conocimientos actuales, cada vez se dilucidan mejor estos aspectos fisiopatológicos del síndrome. (Cañas 2015, p 191)

En ese mismo año, Cañas (2015) menciona que inicialmente se consideró que los anticuerpos que ocasionan los diversos componentes patológicos, estaban dirigidos contra los PL, posteriormente, se planteó que lo eran contra un complejo lipídico-proteico, y según las últimas investigaciones, dichos anticuerpos están dirigidos principalmente contra proteínas (cofactores), que requieren de la presencia del PL para determinar su poder antigénico. Partiendo de estos conceptos, parece conveniente enfocar la fisiopatología desde el punto de vista de los cofactores, analizando su antigenicidad, la importancia de su relación con los fosfolípidos y la participación de los anticuerpos dirigidos contra ellos en la génesis del síndrome. La participación del endotelio, de las plaquetas y posiblemente de otros factores también se discute. (p 191).

Cofactor B2GP-1

El autor Cañas (2015) menciona que ya se trata de una glicoproteína requerida para la unión de las aCL a la cardiolipina. Posee 326 aminoácidos y tiene un peso molecular de 50 Kd. Está normalmente presente en el plasma con niveles alrededor de 200 ug/cc. Hace parte de la "súper familia de las proteasas de control del complemento", componiéndose de cuatro dominios de dichos péptidos y un quinto dominio que posee varias uniones disulfuro y una cola C terminal. La secuencia de aminoácidos es bastante parecida en diferentes especies (humanos, murinos y bovinos); tienen 80% de similitud.

Sus funciones no están bien aclaradas, pero se considera como un "anticoagulante natural", que actuaría inhibiendo la vía intrínseca de la coagulación, a nivel de su inicio cuando se presenta el contacto con el endotelio denudado, inhibición de la protrombinasa (enzima que interviene en el paso de protrombina a trombina), inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el ADP. inducción de la activación de la proteína C, e inhibición de la generación de factor Xa en la superficie plaquetaria. (p 191)

El escritor Cañas (2015) señala que Bancsi en 1992 describió la deficiencia congénita de B2GP-1, que se asocia con diátesis trombóticas. A pesar de que la B2GP-1 es necesaria para la unión de la aCL a la cardiolipina, estos anticuerpos no se unen directamente a la

B2GP-1 en los platos, cuando en la prueba de ELISA se utilizan como sustrato esta proteína purificada. Se requiere una transformación en su estructura tridimensional para que se logre la exposición del determinante antigénico. Esto se logra mediante irradiación previa de los platos con rayos gamma, que aumentan la oxidación de la proteína. (p 192)

Según Cañas (2015) al respecto se han planteado varias hipótesis. Rauch postuló que los PL son antigénicos solamente cuando el cofactor cambia de una fase de bicapa a una hexagonal. McNeil expuso la teoría de que existe un epítotope "críptico", que se expresa cuando se pone en contacto el cofactor con la cardiolipina. Este epítotope parece corresponder a una secuencia de ocho aminoácidos que se encuentran entre los residuos de cisteína del 281 al 288. La presencia de anticuerpos contra B2GP-1 bloquea las funciones antitrombóticas de este cofactor: y por ende, incrementa la actividad de la vía intrínseca, activa la protrombinasa, aumenta la agregación plaquetaria, disminuye la actividad de la proteína C y aumenta la formación de factor Xa en la superficie plaquetaria. (P 192)

Factores que pueden tener relación con el Síndrome Antifosfolipídico

Protrombina

La protrombina es otro de los cofactores proteicos, y los anticuerpos dirigidos contra ella son unos de los componentes del LAC. El paso de protrombina a trombina requiere la participación del factor Va, del calcio y de PL. La presencia de anticuerpos antiprotrombina bloquean in vitro este paso en la cascada de la coagulación, y prolongan los resultados de las pruebas de coagulación. Su presencia se ha relacionado con el LAC, mas no con trombosis (Cañas, 2015, p 192)

Proteína C y proteína S

La activación de la proteína C se efectúa a nivel del endotelio cuando se forma el complejo trombomodulina-trombina, ante la presencia de la proteína S y PL. La función principal es la de bloquear los factores VIIIa y Va, siendo, por lo tanto, un poderoso mecanismo antitrombótico natural. Las deficiencias de las proteínas C o S están relacionadas con una tendencia trombótica; arterial y venosa. Los anticuerpos dirigidos contra la proteína C, que se comporta como cofactor de PL, se postula que la inactivan y, por ende, contribuyen

a la tendencia trombótica, sin embargo, su presencia aún no se ha correlacionado con el desarrollo de trombosis (Cañas, 2015, p192)

Trombomodulina

Como se comentó, la trombomodulina a nivel del endotelio, forma un complejo con la trombina en la presencia de PL, el cual activa la vía de la proteína C. Los anticuerpos dirigidos contra ella originan el mismo efecto de la antiproteína C, aunque a nivel más proximal (2). Su presencia se correlaciona con eventos trombóticos; sin embargo, no se ha detectado un grupo clínico específico. (Cañas,2015, p193)

Anexina V

Las anexinas son un grupo de 13 proteínas que tienen alta afinidad por los PL, y que se activan en presencia de calcio. La anexina V se ha encontrado relacionada con PL que participan en la coagulación. In vivo esto se traduce en un efecto anticoagulante, identificado, principalmente, en la placenta, que evita la formación de trombos, y la insuficiencia placentaria secundaria. Los anticuerpos dirigidos contra esta anexina bloquearían su acción, generando una diátesis trombótica en la placenta, responsable en parte de las pérdidas fetales observadas en el síndrome. Cabe anotar en esta parte que en el APS se ha encontrado, además una disminución de la IL-3 en la placenta, sustancia fundamental para el soporte del trofoblasto, y para evitar su disrupción con la consecuente muerte del feto. (Cañas, 2015, p 193)

Menciona Cañas (2015) ésta es la base para plantear que la aspirina evita las pérdidas fetales, pues al bloquear la ciclooxigenasa y dejar libre la lipoxigenasa genera disminución de las prostaglandinas y aumento de los leucotrienos y el leucotrieno B4 genera un ascenso en los niveles locales de IL-3. Estos hallazgos son corroborados por estudios experimentales en animales. En las placentas humanas se han evidenciado alteraciones vasculares y trombosis, que disminuyen el flujo sanguíneo (p 193)

Células endoteliales

Los aPL se unen a las células endoteliales probablemente a través de la B2-GP1, que actúa como cofactor de la fosfatidilserina. Estos anticuerpos activan dichas células, evento que puede ser el primer paso para desarrollar trombosis. En estudios experimentales in vitro,

los anticuerpos aB2GP-1 inducen la expresión de selectina-E, VCAM-1 e ICAM-1 ocasionando un marcado incremento de la adhesión de monocitos. Ciertos anticuerpos aPL se unen a las células endoteliales que están en proceso de apoptosis, dado que ellas expresan fosfatidilserina en su superficie. Este fenómeno podría actuar como estímulo antigénico que inicia y perpetúa la producción de anticuerpos. (Cañas,2015, p 194)

Plaquetas

La presencia de trombocitopenia es un hallazgo común en los pacientes con APS, que cursan con trombosis. La razón por la cual esto ocurre es desconocida; sin embargo, se presume que sea el resultado de la interacción entre la célula endotelial y las plaquetas, en la cual estas últimas se consumen. También, se ha encontrado que, durante la activación, se expresa en la superficie de la plaqueta fosfatidilserina, que induciría la producción de anticuerpos, los cuales generan, a su vez, una mayor activación plaquetaria, con el consecuente aumento de la adhesión y la agregación. La adhesión de las plaquetas al endotelio lleva a trombosis. (Cañas, 2015, p 194).

Otros mecanismos involucrados aparentemente independientes de los aPL

Según Jiménez (2015) aunque se presume que los aPL son los que causan el APS, se han encontrado otras alteraciones en el sistema de la coagulación que también se asocian con trombosis, pero cuya relación con la presencia de aPL no se aprecia claramente. Por ejemplo, la mutación Arg506 x Gli en el factor V coexiste con frecuencia en estos pacientes, asociándose su presencia con trombosis de tipo venoso. Un resumen de la posible participación de los anticofactores en la patogénesis del APS, planteando, además los tratamientos que más documentación tienen en la literatura médica, en cada caso. Modelos animales de APS Los modelos animales permiten evaluar la verdadera importancia patogénica de los anticuerpos anticofactor. (p 192)

Para ello, se han diseñado tres tipos de estudios en ratones: identificación de APS en ratones modelos de enfermedad autoinmune: la cepa MRL/ lpr, que es un modelo de LES experimental, ha presentado trombocitopenia, asociada con niveles altos de aCL. En la cepa

NZB x BXSB F1 se ha observado trombosis coronaria, trombocitopenia y niveles altos de aCL. (Jiménez, p 192)

Este autor Jiménez (2015) menciona que el APS en ratones normales con inmunización pasiva de aPL: la infusión de aPL monoclonales a ratones normales genera una trombosis placentaria, además de una diátesis trombótica a otros niveles. APS en ratones con inmunización activa: la aplicación de cardiolipinas, y el posterior desarrollo de aCL, se correlaciona con la aparición de la prueba de TTPa prolongada y una menor fecundidad. (p 192)

La aplicación de B2GP-1 genera dos tipos de anticuerpos, el aB2GP-1 y la aCL, asociadas al síndrome clínico de trombocitopenia, pérdidas fetales, proteinuria, enfermedad cerebral y TTPa prolongado. APS inducido en animales a los cuales le realizan trasplante de médula ósea de otros que tienen el síndrome. En este experimento se analiza la importancia que puede tener la inmunidad celular en la patogénesis del síndrome (Jiménez, 2015, p 193)

Manifestaciones clínicas

La presencia de aPL, ya sea como aCL o LAC, en un paciente con trombosis arterial o venosa, pérdida fetal recurrente o trombocitopenia, establece el diagnóstico de APS. Este síndrome fue inicialmente observado en pacientes con LES, pero luego se describieron con menor frecuencia en casos con síndrome de Sjögren, artritis reumatoide o vasculitis primaria. El PAPS se reconoce cada vez con más frecuencia, así como la descripción de un espectro amplio de manifestaciones clínicas. (Cañas, 2015, p 193)

El autor Murcada (2017) menciona que la trombosis arterial más común en el APS ocurre a nivel cerebral, manifestándose como un ACV establecido o un ataque isquémico transitorio (AIT). Estos eventos isquémicos pueden ser recurrentes y múltiples, progresando el paciente hacia un estado de demencia vascular. En estos casos una resonancia magnética (RM) cerebral es de mucho valor diagnóstico, así como los estudios neuropsicológicos. Otros tipos de eventos trombóticos arteriales se presentan en el mesenterio, y su expresión clínica es la de una angina o de necrosis intestinal; en las extremidades manifestándose como una gangrena; o a nivel coronario como angina o infarto del miocardio. Se han descrito

adicionalmente algunos casos de hipertensión severa, asociada con trombosis arterial renal y glomerular (p 265)

Trombosis venosa

Según Cañas (2015) la trombosis venosa profunda es la manifestación trombotica más frecuentemente asociada con el APS; es a menudo recurrente, y puede llevar a tromboembolismo pulmonar (TEP) en la tercera parte de los pacientes. Otras formas menos comunes son la trombosis de las venas renales, el síndrome de Budd-Chiari, el compromiso de las venas porta o mesentérica, o de las glándulas suprarrenales, que puede derivar en hemorragias e insuficiencia. La trombosis de la vena central de la retina, también, ha sido informada. (p 193)

Pérdida fetal recurrente

El autor Jiménez (2015) el APS está relacionado con pérdidas fetales, 50% de las cuales se presenta entre el segundo y tercer trimestres. Este es un dato que diferencia este tipo de abortos de los ocasionados por otras causas, los cuales son más comunes en el primer trimestre. Los dos factores de riesgo reconocidos son la presencia de títulos altos de aCL IgG y la historia de pérdidas fetales previas. Se estima que, si una paciente con lupus cursa con IgG aCL o LAC, el riesgo de aborto espontáneo es de 30%. Si la paciente, además tiene historia de al menos dos abortos previos, su riesgo puede ser de 80%. (p 194)

La posibilidad de que los aPL sean causa de infertilidad ha sido sugerida. Otras complicaciones del embarazo que se asocian con la presencia de aPL son la preclamsia, en la cual se encuentra positividad para aPL hasta en 20% de los casos, o el aumento de fenómenos tromboticos en el parto. Las complicaciones fetales rara vez son informadas, posiblemente porque la subclase IgG2 aCL, que es más frecuente en embarazadas, poco atraviesa la placenta. Se informaron en seis mortinatos de madres con positividad para aPL complicaciones que se atribuyeron a la presencia de dichos anticuerpos, como fueron el desarrollo de trombosis aórtica, trombosis de la vena renal y hemiparesia secundaria a infarto de la arteria cerebral media, (Cañas, 2015, p 195)

Trombocitopenia

El autor Cañas (2015) comenta que la trombocitopenia es relativamente frecuente en el APS, pero no suele presentarse en forma tan severa como para ocasionar hemorragias. Algunos pacientes que tienen el diagnóstico definido del síndrome se encuentran durante un largo tiempo con el recuento de plaquetas normales, y sin razón conocida pueden presentar súbitamente trombocitopenia severa. Otras pacientes tienen como manifestación inicial el descenso en las plaquetas y luego desarrollan los fenómenos trombóticos y las pérdidas fetales. Algunos pacientes presentan, concomitantemente, anemia hemolítica con Coombs directo positivo (síndrome de Evans). Los pacientes con LES que cursan con trombocitopenia tienen, además en 72% de los casos aCL positivas. Igual relación se ha encontrado en la asociación de LES con síndrome de Evans. (p 195)

Manifestaciones cardíacas

Por su parte, Jiménez (2015) menciona que el cincuenta por ciento de los pacientes con LES y APS, al igual que 33% de los que cursa con PAPS, presentan lesiones valvulares casi siempre mitrales, detectadas por ecocardiografía bidimensional transtorácica y Doppler. Estas lesiones consisten en vegetaciones de origen no bacteriano o engrosamiento de las valvas, la mayoría de las veces asintomáticas. La ocurrencia de infarto del miocardio en el APS es menor de lo que originalmente se pensaba, y se encuentra en 4 a 20% de los casos. (p 195)

También, existe una relación de positividad para aCl y la ocurrencia de reestenosis de puentes coronarios. Manifestaciones dermatológicas Frecuentemente, se encuentra en los pacientes con APS livedo reticularies (LR), cuya asociación con ACV e hipertensión constituye el síndrome de Sneddon. La presencia de LR en pacientes con LES se asocia con títulos altos de aCL 23 veces más que en LES sin LR. También, se han observado nódulos, púrpura necrosante, úlceras crónicas en miembros inferiores y gangrena periférica. (Jiménez, 2015, p 194)

Las lesiones vasculares de la piel corresponden a trombosis, las cuales se deben diferenciar de entidades como púrpura trombocitopénica trombótica, crioglobulinemia, púrpura fulminante o necrosis por Warfarina. Se han descrito úlceras dolorosas, de bordes

bien definidos, localizadas alrededor de los tobillos, y cicatrización muy lenta (úlceras de Milian) (Cañas, 2015, p 193)

Manifestaciones endocrinológicas

Se han informado varios casos de hipoadrenalismo, secundario a trombosis en las glándulas suprarrenales (59). Estos pacientes cursan con trombosis venosa profunda a repetición, y algunos con TEP o ACV. (Jiménez, 2015, p 195)

Manifestaciones gastroenterológicas y hepatológicas

La oclusión trombotica de los vasos mesentéricos ocasiona diferentes grados de isquemia con sus consecuentes manifestaciones clínicas. El síndrome de Budd-Chiari está estrechamente asociado con el síndrome. (Cañas, 2015, p194)

Manifestaciones nerviosas

Según Jiménez (2015) las manifestaciones neurológicas más comunes son las relacionadas con lesiones isquémicas. El espectro clínico es grande y va desde los ataques isquémicos transitorios hasta formas de ACV establecidos. Los infartos repetidos pueden llevar a un estado de demencia vascular. La RM es muy útil para la valoración de estos casos, al igual que los estudios neuropsicológicos. También, se aprecian pacientes con convulsiones y corea, también han sido informados casos con mielitis transversa, al igual que migrañas. amaurosis fugax. amnesia global transitoria, hipotensión ortostática, diversos síndromes siquiátricos o neuropatía óptica isquémica. (p 195)

Manifestaciones renales

El autor Cañas (2015) incluyen las trombosis venosas y arteriales renales, tanto unilateral como bilateral. Algunos casos se manifiestan con hipertensión arterial maligna. La frecuencia de trombos glomerulares se observa con más frecuencia en aPL secundarios a LES. En algunas mujeres embarazadas con aPL y LES se ha presentado insuficiencia renal aguda e hipertensión arterial, secundaria al desarrollo de trombosis, mas no de vasculitis. Síndrome aPL catastrófico Una minoría de pacientes puede desarrollar un síndrome agudo y catastrófico de oclusión vascular multisistémica. (p 195)

Se manifiesta por disfunción renal, hipertensión arterial, diversos fenómenos neurológicos, dificultad respiratoria que a menudo progresa a síndrome de dificultad respiratoria del adulto, ulceraciones isquémicas y gangrena. Los aPL se encuentran a títulos muy altos. APS pediátrico El APS se presenta en niños tanto en forma primaria como secundaria a LES. La mayoría de estos pacientes tiene alrededor de 12 años. Las manifestaciones clínicas son similares a las del adulto, pero existe una mayor frecuencia de eventos neurológicos y valvulares cardíacas. (Jiménez, 2015, p 196)

Tratamiento

El autor Cañas (2015) indica que los fenómenos trombóticos en los pacientes con APS, usualmente, se tratan con anticoagulación. En casos severos y recalcitrantes la terapia inmunosupresora está indicada. Varios estudios sugieren que la recurrencia de los fenómenos trombóticos, tanto arteriales como venosos, depende del tipo de terapia utilizada y la intensidad de la anticoagulación, así se sugiere que el INR (International Normalized Ratio) se mantenga igual o superior a 3,0 para obtener los menores índices de recurrencia (p 196).

Por otra parte, Jiménez (2015) los glucocorticoides en los pacientes con APS, usualmente, no juegan un papel significativo, a menos que se presente trombocitopenia severa o anemia hemolítica. Estas manifestaciones hematológicas pueden no responder tampoco a los corticosteroides, y pueden requerir inmunoglobulina intravenosa. El uso de la aspirina en dosis bajas puede aumentar el recuento de plaquetas al evitar su activación, y por ende, la expresión de PL en su membrana. También, el danazol tiene un efecto similar. El síndrome aPL catastrófico es a menudo tratado con múltiples terapias que incluyen anticoagulación, glucocorticoides, inmunosupresores y plasmaféresis. (p 195)

El autor Iglesias (2008) indicó que el tratamiento de la pérdida fetal recurrente en una paciente que nuevamente logra embarazarse inicialmente se realizó con prednisona y aspirina a dosis bajas, logrando mejorar la sobrevivencia fetal, pero con una morbilidad importante, tanto en la madre como en el feto. En varios estudios que comparan la asociación de prednisona con aspirina y la aspirina sola, se ha logrado la reducción de abortos en forma similar, pero con un aumento de la morbilidad en los grupos que tomaron prednisona. En la actualidad, se adelantan estudios de la asociación aspirina-heparina. En sentido práctico, la aspirina sola se

debe utilizar en casos de "bajo riesgo", como puede ser una paciente con títulos bajos de aCL y la historia de un solo aborto. (p 157)

La heparina de bajo peso molecular y la inmunoglobulina intravenosa pueden ser alternativas razonables para casos con riesgo más alto. Se realizan terapias experimentales con azatioprina o plasmaféresis. Es de anotar que estas pacientes requieren un control prenatal estrecho, realizando entre otros exámenes recuentos de plaquetas periódicos, principalmente, en el tercer trimestre, momento cuando se presenta con mayor frecuencia esta complicación. En pacientes con aCL positivas sin historia de abortos previos es racional el uso de aspirina en dosis bajas, aunque no hay datos clínicos que apoyen esta recomendación. (Iglesias 2008, p 157)

Métodos de estudio de las anticoagulantes circulantes y de los factores deficitarios

El escritor Iglesias (2008) para determinar si la prueba de tamizaje de coagulación prolongada es debida a una simple deficiencia de factor o a la presencia de un inhibidor, se mezclan volúmenes iguales de plasma del paciente y de plasma normal, y se practica nuevamente la prueba. Esta prueba se denominó prueba cruzada inmediata. El plasma del paciente que es deficitario en un factor de coagulación corregirá el déficit con la adición de plasma normal, mientras que en presencia de un inhibidor la prueba de tamizaje permanecerá prolongada, dado que el inhibidor del plasma anormal neutralizará el factor de coagulación presente en el plasma normal mezclado. Una prolongación aislada del tiempo de tromboplastina parcialmente activada (TTPa), en ausencia de heparina, que no corrija con una mezcla con plasma normal a volúmenes iguales, sugiere la existencia de un inhibidor para uno o más de los siguientes factores de la coagulación: XII, quinínógeno de alto peso molecular, precalicreína, XI, IX y VIII; también pudiese ser un anticoagulante lúpico. (p 156)

Pero en la prueba de tamizaje no se indica cuál es el factor que es inactivado por el inhibidor. Deben hacerse determinaciones de los factores de coagulación para identificar el factor específico que ha sido neutralizado por el inhibidor, lo cual se verá reflejado en un bajo nivel del factor plasmático¹. Pero sólo hasta 1972 Oswaldo Castro, Leonard Farber y Lionel P. Clyne⁴⁵ en New Haven estudiaron a cuatro pacientes con lupus y demostraron que

el anticoagulante circulante está dirigido contra el factor XI en tres casos, y contra el factor IX, en el cuarto; el factor IX se midió por la técnica de Hardisty, e Ingramm y Clyne introdujeron una nueva técnica en esa publicación.(p 156)

La presencia de anticoagulante lúpico y de los inhibidores de los factores de la coagulación relacionados con el lupus se conoce cada vez mejor, y el número de casos se ha incrementado. A nuestro juicio, el informe de caso escrito por Conley, Rathbun, Morse y Robinson en 1948 debe recibir un mayor reconocimiento, pues en él se descubrieron la serie de las reacciones serológicas falsas, los síndromes antifosfolipídico primario y secundario, el anticoagulante lúpico y los inhibidores naturales y adquiridos de los diferentes factores de la coagulación. (p157)

Factores de clasificación del Síndrome Antifosfolipídico

1. Prolongación de pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, tales como tiempo de coagulación con kaolín, tiempo de veneno de víbora de Russell diluido, prueba de inhibición de tromboplastina tisular o tiempo de tromboplastina parcialmente activada, sensible.
2. Tiempo de coagulación de una mezcla de plasma normal y plasma a probar significativamente más prolongado que mezclas de plasma normal con varios plasmas sin AL.
3. Presencia de una corrección relativa del defecto por la adición de plaquetas lavadas, lisadas, o preferiblemente liposomas de fosfolípidos conteniendo fosfatidilserina o fosfolípidos en fase hexagonal.
4. Inespecificidad para algún factor individual de la coagulación y pérdida rápida de la actividad aparente con la dilución del plasma con solución salina.

Fuente Iglesias (2008, p 155)

Origen de la Cardiopina

El autor Restrepo (2008) menciona que, al describir la historia de los anticoagulantes circulantes y los anticuerpos contra los factores de la coagulación, así como la serología falsa positiva para la sífilis, se mencionaron algunos antecedentes que fueron importantes hasta la

descripción del síndrome en 1983. De una manera sucinta se quiere presentar otros datos históricos, algunos repetidos, que dieron origen a este síndrome. (p 160)

La prueba de Wassermann, que, inicialmente, fue una prueba de fijación de complemento para detectar la reacción entre un antígeno tisular lipídico y un anticuerpo (reagina) en el suero de pacientes con sífilis, fue la que abrió el camino. Esta prueba, descrita en 1906 por Wasserman, utilizaba como antígeno extractos de tejidos humanos con sífilis. Posteriormente, en 1907, Landsteiner y colaboradores plantearon la posibilidad de utilizar antígenos de órganos humanos o animales, lo que planteaba la no-especificidad de la prueba; sin embargo, la experiencia clínica rápidamente desarrollada demostró que era una prueba útil en el serodiagnóstico de la sífilis. Entre 1910 y 1920 se modificó la prueba mediante unas técnicas de floculación para mejorarle su sensibilidad y su especificidad. (p 161)

Serología falsa positiva e inicio de la enfermedad

Según Restrepo (2008) Haserick y Long fueron los primeros en informar, en 1952, que la serología falsa positiva podía anteceder a las manifestaciones clínicas del lupus. De 29 pacientes estudiados en Cleveland Clinic durante dos años, siete tenían una serología falsa positiva, y en cinco de los siete, la sintomatología precedió al lupus hasta por ocho años. Aunque Harvey lo observaron en algunos de sus casos, en muy pocos pacientes la serología falsa positiva apareció antes de las manifestaciones clínicas. (p 162)

Anticoagulantes circulantes

El autor Jiménez (2015) manifestó que, en 1948, Conley informaron la presencia de anticoagulantes circulantes en tres pacientes, dos de los cuales pudieron haber tenido una enfermedad autoinmune; reconocieron que este anticoagulante bloqueaba la conversión de protrombina a trombina. A comienzos de 1950, Conley y Hartmann describieron a dos pacientes con lupus que tenían un tiempo de coagulación y de protrombina prolongado con evidencia de actividad anticoagulante en el plasma. Con ello, se describía la presencia de anticuerpos (inmunoglobulinas) que reaccionaban contra los fosfolípidos procoagulantes ocasionando anormalidades en las pruebas de la coagulación. Este criterio de Conley y Hartmann inició el estudio de los anticoagulantes circulantes y de los anticuerpos contra los factores de la coagulación. (p 166)

Por su parte Restrepo (2008) indica que Conley y Hartman informaron por primera vez la asociación entre anticoagulante circulante y lupus eritematoso sistémico (LES). Su primer caso enfatizaba una correlación con el sangrado; de tal manera, estudios subsecuentes demostraron que estos pacientes generalmente no tienen tendencia al sangrado debido a los inhibidores de la coagulación. El término anticoagulante lúpico (AL) se sugirió en 1972 por Feinstein y Rapaport. Este término es mal nombrado, ya que la mayoría de los pacientes no sufre de LES y en ausencia de otras anormalidades hemostáticas los pacientes no sangran. Paradójicamente, se ha encontrado que el AL está asociado con trombosis arterial y venosa, así como con pérdida fetal recurrente. (p 164)

Definición y detección de los anticuerpos antifosfolípidos

Según Restrepo (2008) los fosfolípidos son los principales constituyentes de las membranas celulares. Se han evidenciado anticuerpos antifosfolípidos dirigidos contra estos fosfolípidos o contra proteínas asociadas a ellos. Su existencia es conocida desde los trabajos de Moore en 1952 que mostraron la aparición de falsos positivos en las pruebas de serología sifilítica. En efecto, los falsos positivos se producían en la prueba de VDRL que utilizaba fosfolípidos, mientras que las reacciones treponémicas específicas daban negativas (TPHA, Nelson). El término anticuerpos antifosfolípidos agrupa a una familia de auto y aloanticuerpos de especificidad amplia, descubiertos bien por la prolongación in vitro de los tiempos de coagulación dependientes de los fosfolípidos (entonces se les llamó anticoagulantes lúpicos), o bien, por pruebas inmunológica. (p 167)

ANTICOAGULANTES LÚPICOS

Según Cañas (2015) los anticoagulantes lúpicos (LA, por su nombre en inglés, lupus anticoagulante) tienen la propiedad de alargar los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos: son anticoagulantes circulantes (ACC). El anticoagulante lúpico fue definido en 1983 por un comité internacional «como un anticoagulante que prolonga el tiempo de cefalina activada (TCA) y a veces el tiempo de Quick de un plasma, pero que no inactiva de modo específico ninguno de los factores de coagulación conocidos». Esta definición es objeto de numerosas controversias debido a la ausencia de normalización de las técnicas de hemostasia y a la diversidad de las cefalinas disponibles. (p 168)

Principio de las diferentes pruebas que detectan anticoagulante lúpico

El autor Restrepo (2008) la búsqueda de anticoagulante lúpico se hace en plasma citratado pobre en plaquetas, es decir, doblemente centrifugado, con el fin de eliminar el máximo de plaquetas (éstas son ricas en fosfolípidos aniónicos particularmente de membrana). Al descongelar el plasma, las plaquetas residuales son lisadas y los fosfolípidos liberados son susceptibles de neutralizar los LA de título bajo. El tubo correctamente lleno debe centrifugarse una primera vez 15 min a 2.500 g (4.000 revoluciones/min en una centrífuga típica), después se decanta el plasma y se centrifuga de nuevo 15 min a 4.000revoluciones/min. El plasma se puede congelar y ser conservado a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante varias semanas. El reactivo debe contener los fosfolípidos. (p 165)

Anticuerpos antifosfolípidos detectados por métodos inmunológicos

Según Iglesias (2008) los anticuerpos antifosfolípidos son anticuerpos cuyas dianas antigénicas son los fosfolípidos, la asociación fosfolípidos-proteínas o sólo las proteínas. Entre estas proteínas, las más conocidas son la beta 2 glicoproteína I ($\beta 2$ -GPI), identificada como el principal cofactor de los anticuerpos anticardiolipina, la protrombina y la anexina V. En las pruebas inmunológicas, primero se buscan los anticuerpos anticardiolipinas (ACL), que se fijan a la cardiolipina (fosfolípidos de la membrana interna de las mitocondrias). En segundo lugar, cuando la búsqueda de anticuerpos anticardiolipina es positiva, es posible investigar anticuerpos dirigidos contra una mezcla de fosfolípidos aniónicos (fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina) o contra cada uno de ellos. (p 159)

El autor Cañas (2015) menciona que es conveniente distinguir los ACL, para los que la reactividad frente a la cardiolipina no depende de la presencia de un cofactor plasmático en el medio reaccional (verdaderos ACL), de los dependientes, que reconocen un complejo cardiolipina-cofactor, incluso al propio cofactor. Los primeros se encuentran esencialmente en infecciones, mientras que los otros están presentes en enfermedades autoinmunes y, por ende, en el SAPL. (p 167)

Pruebas inmunológicas

Según Restrepo (2008) indica que la técnica ELISA permite determinar el isotipo de ACL, IgG, M o A. En el curso del SAPL, los ACL son, en la mayoría de los casos, del isotipo

IgG; el isotipo IgM es el más raro y está casi siempre asociado al isotipo IgG. Al ser excepcional la presencia de IgA, su búsqueda de rutina presenta poco interés. Por otro lado, los resultados son semicuantitativos, permitiendo diferenciar un título nulo, débilmente positivo, positivo moderado o fuertemente positivo, aunque las técnicas están mal normatizadas. (p 167)

Los anticuerpos anti β 2-GPI se buscan:

- si los anticuerpos anticardiolipina IgG son débilmente positivos y de manera aislada;
- si los anticuerpos anticardiolipinas IgM son aisladamente positivos;
- si la búsqueda de anticuerpo anticardiolipina y de LA son negativas, con un cuadro clínico muy sugerente del SAPL.

Fuente Restrepo (2008, p 167)

Circunstancias de aparición de los anticuerpos antifosfolípidos e interpretación

Según Restrepo (2008) manifiesta que la frecuencia de los anticuerpos antifosfolípidos en el sujeto sano es mal conocida por falta de estudios prospectivos en muestras representativas. La prevalencia de LA se sitúa en alrededor del 2 al 10% en las series publicadas. La prevalencia de los ACL sería más elevada (5 al 19%), pero los ACL y LA se encuentran raramente de manera conjunta en un sujeto sano. Los anticuerpos antifosfolípidos se detectan transitoriamente en numerosas infecciones bacterianas y virales. Entre las infecciones crónicas, EBV y VIH son las que están implicadas la mayoría de las veces. (p 167)

El autor Cañas (2015) un anticuerpo de naturaleza antifosfolipídica (ACLo LA) se encuentra en más del tercio de los pacientes lúpicos cualquiera que sea su origen étnico y geográfico. Otras numerosas patologías inducen anticuerpos antifosfolípidos. Pueden tener un origen iatrogénico (clorpromazina, procainamida, hidralazina, quinidina, fenitoína, interferón). En los ancianos, la prevalencia aumenta con un isotipo IgM predominando para el ACL. En el niño, aparecen en un contexto infeccioso sobre todo de naturaleza viral y desaparecen algunas semanas después del tratamiento de la infección. Se detectan, en

general, en un perfil preoperatorio (amigdalectomía, vegetaciones...). ¿Cuándo hay que investigar anticuerpos antifosfolípidos? (p 168)

Por su lado, Jiménez (2015) indica la presencia de anticuerpos antifosfolípidos de manera pasajera no tiene incidencia clínica alguna; en cambio, su carácter persistente se asocia con riesgo de trombosis y accidentes obstétricos. Su búsqueda, pues, no será sistemática, sino adaptada al contexto. En el marco de un perfil preoperatorio, la búsqueda de LA es inútil porque no existe riesgo hemorrágico ligado a su presencia. (p 167)

Tabla 3 Situaciones asociadas con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos

<p>ENFERMEDADES AUTOINMUNES</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lupus eritematoso sistémico, lupus discoidal, conectopatía mixta – Poliartrosis reumatoidea, síndrome de Gougerot-Sjögren – Esclerodermia, policondritis atrofiante – Tiroiditis autoinmune, diabetes insulino dependiente – Miastenia, esclerosis en placas – Púrpura trombopénica inmunológica <p>AFECCIONES MALIGNAS</p> <ul style="list-style-type: none"> – Timomas, cánceres sólidos – Síndromes mieloproliferativos, leucemias – Linfomas, enfermedad de Waldenström <p>ENFERMEDADES INFECCIOSAS</p>
--

– Sífilis, enfermedad de Lyme, tifus, fiebre Q, leptospirosis

– Infecciones por micoplasmas y

Chlamydiae

– Infecciones por

Staphylococcus aureus

, estreptococos, salmonelas,

E. coli

– Tuberculosis, lepra, endocarditis bacteriana

– VIH, VHA, VHB, VHC, CMV, EBV, Parvovirus B19, adenovirus

– Sarampión, parotiditis, rubéola, varicela

– Paludismo, toxoplasmosis

OTRAS

– Enfermedad de Horton y de Takayashu, periarteritis nodosa

– Espondiloartropatías, enfermedades inflamatorias del intestino

– Cirrosis, insuficiencia renal terminal, hemodiálisis

– Intoxicación etílica

– Drogas:

• Fenotiazinas, hidantoína, etosuximida

• Penicilinas, estreptomina, quinina

• β bloqueantes, hidralazina, quinidina, hidroclorotiazida

• Estroprogestágenos

• Interferón α

- Procainamida

Fuente (Godeau, 2009, p 275)

DEFINICIÓN DEL SAPL

Menciona Godeau (2009) Los criterios del SAPL se definieron en Sapporo, en un consenso de expertos sobre el diagnóstico del síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos, luego revisados en 2006. El SAPL se asocia al menos con una de las manifestaciones clínicas con al menos una de las anomalías fisiopatológicas. (p 272)

Tabla 4 Manifestación clínica y fisiopatológica del SAF

Manifestación clínica	Anatomía fisiopatológica
<p>Trombosis vascular:</p> <p>arterial,</p> <p>venosa profunda, capilar</p> <p>confirmada por imagen o</p> <p>histología.</p>	<p>Anticoagulante circulante</p> <p>lúpico</p> <p>determinado, según</p> <p>las recomendaciones de la</p> <p><i>International Society on</i></p> <p><i>Thrombosis and</i></p> <p><i>Hemostasis.</i></p>
<p>Complicaciones obstétricas:</p> <p>Tres abortos espontáneos</p> <p>antes de 10 semanas de</p>	<p>Anticuerpo anti cardiolipina</p> <p>IgG o IgM con título medio o</p> <p>elevado, determinado por</p>

<p>amenorrea consecutivos e inexplicados. Una muerte fetal <i>in útero</i> inexplicada (después de 10 semanas de amenorrea) con feto de morfología normal.</p> <p>Un parto prematuro (antes de 34 semanas de amenorrea) con feto de morfología normal por preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria</p>	<p>una prueba ELISA normalizada.</p> <p>Anticuerpo anti-β</p> <p>2 GPI</p> <p>IgG o IgM determinado por una prueba ELISA normalizada</p>
---	--

Fuente (Godeau, 2009, p 275)

SAPL PRIMARIO Y SAPL SECUNDARIO

El autor Godeau (2009) menciona que, actualmente, se distinguen dos formas:

- Un síndrome primario de anticuerpos antifosfolípidos sin ningún elemento que pueda sugerir un lupus u otra afección autoinmune;
- Un síndrome secundario de anticuerpos antifosfolípidos, generalmente, asociado con un lupus u otra afección autoinmune. Sobre la base de la diversidad de los signos clínicos y biológicos que pueden revelar un SAPL, es a veces difícil saber si verdaderamente se trata de un síndrome primario o, más bien, de un síndrome secundario. Para facilitar la distinción entre estas dos formas, JC Piette propuso criterios de exclusión del SAPL primario, si un SAPL está asociado con uno de los criterios que figura en la Tabla IV, ello orienta hacia un SAPL secundario. La distinción entre ambas formas de SAPL realmente no modifica el abordaje terapéutico. (p 273)

Por otra parte, Jiménez (2015) el SAPL afecta a los sujetos jóvenes de menos de 50 años y a veces a niños, en los que el diagnóstico es a menudo difícil. Se han descrito formas familiares, sin que se haya podido identificar los genes más probablemente responsables. Sin embargo, esta predisposición genética parece ligada a ciertos grupos HLA. (p 168)

Tabla 5 Criterios de exclusión del SAPL primario

<p>Erupción malar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lupus discoidal • Ulceración oral o faríngea (salvo ulceración o perforación del tabique nasal) • Artritis franca • Pleuresía, en ausencia de embolia pulmonar o en ausencia de insuficiencia cardiaca izquierda • Pericarditis, en ausencia de infarto de miocardio o de insuficiencia renal marcada • Proteinuria superior a 0,5 g/día, debida a glomerulonefritis por complejos inmunes probada histológicamente • Linfopenia inferior a 1 g/L. • Anticuerpos anti-ADN nativo, por radioinmunoanálisis o inmuno fluorescencia sobre <i>Crithidia</i> • Anticuerpo anti antígenos nucleares solubles • Anticuerpos antinucleares con un título superior a 1/320 • Tratamiento conocido como inductor de anticuerpos antifosfolípidos
--

Fuente (Godeau, 2009, p 276)

Tabla 6 Criterios de exclusión de SAF Primario

TABLA I
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE SAF PRIMARIO (8)
Eritema malar
Lupus discoide
Úlceras orofaríngeas
Artritis franca
Pleuritis (en ausencia de embolismo pulmonar o fallo cardíaco)
Pericarditis (en ausencia de infarto agudo de miocardio o uremia)
Proteinuria persistente > 500 mg/día debida a glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos
Linfopenia < 1000/mm ³
Anticuerpos anti-DNA y/o anti-ENA
Anticuerpos antinucleares > 1:320
Tratamiento con drogas que inducen anticuerpos antifosfolípidos

SAF: síndrome antifosfolipídico.

Fuente (Godeau, 2009, p 275)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El autor Godeau (2009) menciona “Las manifestaciones clínicas son muy diversas. Las trombosis son frecuentes en el curso del SAPL primario o secundario; son venosas o arteriales, a menudo bilaterales y múltiples, profundas o superficiales”. (p 276)

Tabla 7 Principales manifestaciones clínicas del SAPL

Aparatos	Manifestaciones
Cutáneo	Ulceraciones cutáneas, hemorragia subungueal en pequeñas manchas, púrpura necrótica, necrosis distales.
Cardiovascular	Infarto del miocardio, valvulopatías mitrales o aórticas, embolias, insuficiencia cardíaca, endocarditis pseudo infecciosa o infecciosa, trombosis venosas superficiales o profundas de los miembros inferiores o

Neurológico	<p>superiores, de la vena cava, trombosis arteriales.</p> <p>Accidentes vasculares cerebrales transitorios o constituidos, oclusión de la arteria o vena retiniana, tromboflebitis cerebrales, corea, síndrome extrapiramidal, epilepsia, jaqueca, demencia, mielitis transversa.</p>
Reproductor	<p>Abortos espontáneos, muerte fetal in utero, premadurez, retraso de crecimiento in utero, hematoma retro placentario, infarto placentario, eclampsia, toxemia gravídica.</p>
Respiratorio	<p>Embolias pulmonares, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, hemorragia intra alveolar.</p>
Digestivo	<p>Trombosis venosa portal, suprahepática, mesentérica, colecistitis alitiásica, pancreatitis, hiperplasia nodular regenerativa hepática.</p>
Endocrino	<p>Trombosis arteriales o venosas, microangiopatía trombótica, insuficiencia renal, hipertensión arterial.</p> <p>Insuficiencia suprarrenal por trombosis venosa bilateral, distiroiditis, afecciones hipotálamo-hipofisarias excepcionales</p>

Fuente (Godeau, 2009, p 276)

Trombosis venosa

La trombosis venosa profunda es la manifestación trombotica más frecuentemente asociada con el APS; es a menudo recurrente, y puede llevar a tromboembolismo pulmonar (TEP) en la tercera parte de los pacientes. Otras formas menos comunes son la trombosis de las venas.

Síndrome catastrófico del sapl

Según Murcada (2017) el síndrome catastrófico de los anticuerpos anti fosfolípidos se distingue de las formas clásicas del SAPL primario o secundario por su gravedad. En efecto, es fatal en más de la mitad de los casos. Sobreviene frecuentemente en circunstancias particulares, tales como infección, intervención quirúrgica, ciertos tratamientos medicamentosos o la interrupción de un tratamiento anticoagulante. El número de órganos alcanzados es superior a 3 ya afecta, por orden de frecuencia decreciente, a riñones, pulmones, sistema nervioso central y piel. A menudo se asocian a ellos trombopenia, CIVD y hemólisis inmunológica o mecánica. (p 264)

El autor Godeau (2009) esta entidad, descrita más recientemente, se caracteriza por un cuadro de fracaso multivisceral vinculado a microtrombosis multifocales. Generalmente, se trata de una afección casi exclusivamente microcirculatoria. El diagnóstico es difícil debido a la multitud de diagnósticos diferenciales (microangiopatía trombotica, coagulación intravascular diseminada, embolia de colesterol, síndrome trombotico trombopénico inducido por heparina...). El conocimiento de este diagnóstico excepcional es imperativo, ya que necesita un abordaje terapéutico urgente (plasmaféresis). (p 276)

Principios del tratamiento

Según Godeau (2009) el tratamiento del SAPL presenta dos objetivos:

- Disminuir el título de los anticuerpos circulantes, incluso eliminarlo, lo que es posible en las situaciones agudas, pero es difícil a largo plazo. Se basa en la utilización de corticoides, inmuno-supresores, intercambios plasmáticos o de inmunoglobulinas intravenosas, solas o en asociación;
- Prevenir las complicaciones tromboembólicas, a corto y largo plazo, gracias a la utilización de aspirina, anticoagulantes o a la asociación de ambos. (p 276)

Tabla 8 Tratamientos del SAPL

Trombosis con presencia de un o de LA o de un ACL	
Prevención primaria	Aspirina a dosis baja. Anticoagulación profiláctica con situaciones favorables. Estro progestágenos contraindicados. Abordaje de los factores de riesgo vascular
Primer episodio de AVC	Aspirina o anti vitamina K (objetivo: RIN entre 2 y 3. No hay consenso
Primer episodio de trombosis arteria	Anti vitamina K con RIN entre 2 y 3 y aspirina a dosis baja. No hay consenso
Primer episodio de trombosis venosa	Anti vitamina K, con RIN entre 2 y 3.
Recidiva de trombosis a pesar de medidas terapéuticas precedentes	No hay consenso. No hay estudios que permitan una K con RIN>3 o HBPM a dosis eficaz, interés de la asociación con aspirina discutida.
Prevención primaria sin presencia de anticuerpos anti fosfolípidos	Aspirina hasta la 35. ^a semana de amenorrea. Un HBPM a dosis profiláctica a la madre se considerará en el post partum inmediato en prevención de las trombosis

Fuente (Godeau, 2009, p 277)

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se presentará el método para la investigación “Incidencia del síndrome Antifosfolipidico asociado con el uso del fármaco Hidroxicloroquina en la población latinoamericana por medio de una revisión bibliográfica.

Método

Para esta investigación, se elaboró una revisión bibliográfica de las principales fuentes de información y bases de datos, como la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (Binasss), Biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, Universidad Iberoamericana, las bases de datos, Elsevier, Pubmed, Scielo, periódicos nacionales y la página del Ministerio de Salud de Costa Rica.

Se admitieron los documentos más distinguidos publicados durante los años comprendidos entre 2008 y 2018 que guardaran relación con la incidencia del síndrome antifosfolipídico asociado con el uso del fármaco Hidroxicloroquina en la población latinoamericana. Fueron incluidos aquellos artículos que discuten las causas, consecuencias y patologías más frecuentes relacionadas con el síndrome antifosfolipídico.

También los artículos refieren sobre las características de la hidroxicloroquina, así como su dosis diaria y sus complicaciones más frecuentes según su uso. Se utilizaron los estudios realizados en humanos comprendidos en la misma línea del tiempo. También se emplearon ensayos clínicos y estudios que indiquen a incidencia del síndrome. Artículos en Idioma Inglés o Español, que cumplieran con los criterios antes mencionados.

Se excluyeron los artículos que no se encuentran dentro del lapso antes mencionado, pero que se le atribuye otro efecto que no es el estudiado, se excluyeron los documentos que no tenían ningún respaldo científico, artículos incompletos o que no carecieran de resumen, metodologías y resultados concretos y artículos que se redactaron en idiomas diferentes al inglés y el español.

Fuentes de Información

En este apartado se tomarán en cuenta los siguientes artículos científicos para la realización de la revisión bibliográfica.

Tabla 9 Referencia de contenido

Artículo	Resumen
<p>2008. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome, Deepa R.J. Arachchillage and Mike Laffan Department of Haematology, Imperial College Healthcare NHS Trust and Imperial College London, Hammersmith Hospital, London, UK.</p>	<p>Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que tienen asociaciones claras con trombosis y el embarazo la morbilidad, y que en conjunto constituyen el 'síndrome antifosfolípido' (APS). Sin embargo, la fisiopatología de estas complicaciones no se entiende bien y su heterogeneidad sugiere que más de un proceso patogénico puede estar implicado.</p>
<p>2010. Antiphospholipid syndrome Guillermo Ruiz-Irastorza, Mark Crowther, Ware Branch, Munther A Khamashta.</p>	<p>El síndrome antifosfolipídico causa venosa, arterial y trombosis de vasos pequeños; la pérdida del embarazo; y parto prematuro para los pacientes con preeclampsia severa o placentaria ciencia insu FFI. Otras manifestaciones clínicas son la enfermedad cardíaca valvular, microangiopatía trombótica renal, trombocitopenia, anemia hemolítica, y el deterioro cognitivo. Los anticuerpos antifosfolípidos promueven la activación de las</p>

	<p>células endoteliales, monocitos y plaquetas; y la sobreproducción del factor tisular y el tromboxano A2</p>
<p>2010. Antiphospholipid syndrome: an update. MiraMerashli*, Mohammad Hassan A. Noureldine†, Imad Uthman‡ and Munther Khamashta§</p> <p>*Division of Rheumatology, Faculty of Medicine, The Royal London Hospital, London,</p>	<p>El síndrome antifosfolípido (APS) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por arterial recurrente o su tromboplastina venosa y / o morbilidades recurrentes del embarazo en la presencia de persistentes anticuerpos antifosfolípidos positivos (APL), que incluye anticuerpos anticardiolipinas (aCL), glicoproteína I anti-b2 (anti-b2GPI) y el lupus anticoagulante (LA)</p>
<p>2015, Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome Cristina Belizna *</p> <p>Internal Medicine Department, University Hospital Angers, 4 rue Larrey, 49000 Angers, France INSERM 1083, Angers, France.</p>	<p>Se requieren enfoques terapéuticos electivos desde trombosis recurrente, sigue siendo un reto importante en el hombre agente del síndrome antifosfolipídico (SAF) a pesar de una anticoagulación eficiente. Varios datos sugieren que la hidroxicloroquina (HCQ) podría desempeñar un papel en la prevención de la trombosis. El objetivo de esta revisión es señalar los diferentes aspectos que podrían sugerir la utilidad y la eficacia de HCQ para la prevención de la recaída trombosis en APS.</p>

<p>2014. International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends Q1 Doruk Erkan a*, Cassyane L. Aguiar.</p>	<p>Síndrome antifosfolípido (APS) se caracteriza por trombosis y / o el embarazo se producen morbilidad en pacientes con persistente anticuerpos antifosfolípidos (APL) Las manifestaciones clínicas de la APL representan un amplio espectro: asintomático positividad AAF (sin antecedentes de trombosis o pérdidas fetales) manifestaciones no criterios de la APL, por ejemplo, livedo reticularis, trombocitopenia, anemia hemolítica, enfermedad cardíaca válvula, nefropatía asociada al aPL, úlceras de la piel el embarazo morbilidad (embrionario recurrente o fetal pérdida, preeclampsia, y la restricción del crecimiento)</p>
<p>2015, Immunotherapy in antiphospholipid síndrome, Ch. López-Pedraza *, M.A. Aguirre, P. Ruiz-Limon, C. Pérez-Sánchez Y. Jimenez-Gomez , N. Barbarroja, M.J. Cuadrado</p>	<p>La trombosis es la principal manifestación en pacientes con SAF, pero el espectro de síntomas y signos asociados con las MTA ha ampliado considerablemente, y otras manifestaciones, tales como trombocitopenia, síndromes neurológicos no trombóticos, manifestaciones psiquiátricas, livedo reticularis, úlceras de la piel, anemia hemolítica, hipertensión pulmonar, anomalía de la válvula</p>

	<p>cardíaca, y la aterosclerosis, también se han relacionado con la presencia de estos anticuerpos.</p>
<p>2015. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies</p> <p>S. Sciascia, B.J. Hunt, E. Talavera-García, G. Lliso, M.A. Khamashta, M.J. Cuadrado.</p>	<p>El síndrome antifosfolípido (APS) se define por la combinación de eventos trombóticos y / o morbilidad obstétrica en pacientes probado persistentemente positivos para anticuerpos antifosfolípidos (APL). Con un buen manejo, alrededor del 70% de las mujeres embarazadas con APS luz a un bebé vivo viable.</p>
<p>2015, The antiphospholipid syndrome: still an enigma</p> <p>Shruti Chaturvedi¹ and Keith R. McCrae. Division of Hematology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; and 2015. 2016. Hematology and Solid Tumor Oncology, Cleveland Clinic, Cleveland,</p>	<p>El síndrome antifosfolípido (APS) se define por manifestaciones clínicas que incluyen la trombosis y / o pérdida fetal o morbilidad embarazo en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (APL). Los anticuerpos antifosfolípidos están entre las causas más comunes de trombofilia adquirida, pero a diferencia de la mayoría de las trombofilias genéticas se asocia tanto con la trombosis venosa y arterial</p>
<p>2016. Current status and future prospects for the treatment of antiphospholipid syndrome</p>	<p>El síndrome antifosfolípido (APS) es una enfermedad protrombótico caracterizada por trombosis y embara- morbilidad Nancy, en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (APL).</p>

<p>Ahlam Al Marzooqi, Alessia Leone, Jamal Al Saleh & Munther Khamashta</p>	<p>Tratamiento de la trombosis se basa en la anticoagulación oral a largo plazo y los pacientes con eventos arteriales debe ser tratada agresivamente. trombo-profilaxis primaria se recomienda en pacientes con eritematoso sistémico (SLE) y APS obstétrica</p>
<p>2016. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment</p> <p>Simone • Fabrizio Pappalardo³ • Giuseppe Murdaca¹ • Francesco Indiveri¹ • Francesco Puppo¹</p>	<p>El síndrome antifosfolípido (APS) es un trastorno trombótico pro- autoinmune relacionada con la presencia de anticuerpos pholipid antiphos- (APL). Esta condición también se conoce como síndrome de Hughes en honor del médico Graham RV Hughes, quien describió por primera vez en 1983.</p>
<p>2016.Complement inhibition by hydroxychloroquine prevents placental and fetal brain abnormalities in antiphospholipid syndrome</p> <p>Maria Laura Bertolaccini a, Gregorio Contento.</p>	<p>Resultados de la enfermedad y efectos adversos del embarazo isquémicos placentarias se observan con frecuencia en los pacientes con síndrome antifosfolipídico (SAF). A pesar de la administración de un tratamiento antitrombótico convencional de un número significativo de mujeres que continúan experimentando resultados adversos del embarazo, la prevención y el manejo incierto</p>

<p>2016. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome</p> <p>Entela Nuri¹ • Mara Taraborelli¹ • Laura Andreoli¹ • Marta Tonello² • Maria Gerosa^{3,4} • Antonia Calligaro² • Lorenza Maria Argolini^{3,4}</p>	<p>Se sugirió hidroxicloroquina (HCQ) para jugar un papel en la reducción de los títulos de anticuerpos antifosfolípidos y la prevención de recurrencias trombóticas en pacientes con lupus eritematoso sistémico, pero están disponibles en pacientes con síndrome antifosfolípido primario (PAPS) pocos datos.</p>
<p>2016. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome</p> <p>L Andreoli,^{1,2} G K Bertias,³ N Agmon-Levin,^{4,5} S Brown,⁶ R Cervera,⁷ N Costedoat-Chalumeau,^{8,9} A Doria,¹⁰</p>	<p>el uso de medicamentos (énfasis en beneficios de hidroxicloroquina y antiplaquetarios / anticoagulantes). La anticoncepción hormonal y terapia de reemplazo de la menopausia se pueden utilizar en pacientes con enfermedad estable / inactivo y bajo riesgo de trombosis</p>
<p>2016. 'Monocyte type I interferon signature in antiphospholipid syndrome is related to pro-inflammatory monocyte subsets, hydroxychloroquine and statin use' by van den Hoogen et al</p>	<p>síndrome antifosfolipídico primario (APS) es un trastorno autoinmune de causa desconocida, caracterizada por no sólo eventos trombóticos y morbilidad embarazo, pero la aterosclerosis, también, acelerado.</p>

<p>Srilakshmi Yalavarthi, Robert C. Grenn, and Jason S. Knight</p> <p>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA</p>	
<p>2016. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus</p> <p>Guillermo J. Pons-Estel ^{a, 1}, Laura Andreoli ^{b, 1}, Francesco Scanzi ^b, Ricard Cervera ^a, Angela Tincani ^b,</p> <p>^{*a} Department of Autoimmune Diseases, Hospital Cline, Barcelona, Catalonia, Spain</p> <p>^b Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili, Brescia, Italy</p>	<p>El síndrome antifosfolípido (APS) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la aparición de venosa y / o la trombosis arterial y la morbilidad embarazo en la presencia de cuerpos de autoanticuerpos patógenos conocidos como anticuerpos antifosfolípidos (APL). APS pueden estar asociados con otras enfermedades, principalmente, el lupus eritematoso sistémico (LES). La presencia o ausencia de SLE pueden modificar la expresión lógica clínica o serológica de APS. Aparte de las manifestaciones clásicas, APS pacientes con SLE asociado con más frecuencia mostrar una clínica pro fi le con artralgias, artritis, anemia hemolítica autoinmune, livedo reticularis, epilepsia, trombosis glomerular, e infarto de miocardio.</p>

<p>2017.Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Candidate Therapies for a Potentially Lethal Disease</p> <p>Ozan Unlu¹ and Doruk Erkan²</p> <p>¹Hospital for Special Surgery, New York, NY 10021; email: unluo@hss.edu</p> <p>²Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Diseases, Hospital for Special Surgery, Weill Cornell Medicine, New York, NY 10021</p>	<p>El síndrome antifosfolípido (APS) se caracteriza por trombosis y / o embarazo morbilidad asociados con anticuerpos persistentemente positivas antifosfolípidos (APL) [lupus anticoagulante de prueba (LA), anticuerpos anticardiolipinas (aCL), y / o anticuerpos antiβ2-glicoproteína I (aβ2GPI)]</p>
<p>2017.HYdroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with AnTIphospholipid Antibodies (HYPATIA) Protocol: A Multinational Randomized Controlled Trial of Hydroxychloroquine versus Placebo in Addition to Standard Treatment in Pregnant Women with Antiphospholipid Syndrome or Antibodies</p> <p>Karen Schreiber, MD, MRCP^{1,2} Karen Breen.</p>	<p>Las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (APL) corren el riesgo de resultados adversos del embarazo, incluyendo la recurrente pérdida del embarazo de primer trimestre y complicaciones del embarazo finales, tales como preeclampsia, HELLP (hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, y los bajos niveles de plaquetas) síndrome, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento de la placenta, y muerte intrauterina</p>
<p>2017. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome</p>	<p>El síndrome antifosfolípido (APS) se caracteriza por la trombosis y / o complicaciones del embarazo en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos</p>

<p>Shruti Chaturvedia, Keith R. McCraeb.</p>	<p>persistentes (APLA). El diagnóstico de laboratorio de APLA depende de la detección de un anticoagulante del lupus, que prolonga pruebas de anticoagulación dependientes de fosfolípidos, y / o anti cardiolipina (aCL) y (β2GPI) anticuerpos 1 anti-β2-glicoproteína. APLA se dirigen, principalmente, hacia proteínas de unión a fosfolípido.</p>
<p>2017. Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists. Andrew P. Vreede, Paula L. Bockenstedt, and Jason S. Knight</p>	<p>El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una de las principales causas adquiridas de la trombosis y la pérdida de preñez. Tras el diagnóstico (que es poco probable que se realizará hasta que se ha producido al menos un evento mórbido), medicamentos anticoagulantes se prescriben en un intento de evitar eventos futuros. Este enfoque no es uniformemente eficaz y no impide autoinmune asociada y complicaciones inflamatorias.</p>
<p>2017. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome Karen Schreiber, b, Massimo Radinc, and Savino Sciascia</p>	<p>APS es uno de los factores de riesgo adquiridos más frecuentes de una causa tratable de pérdida recurrente del embarazo y aumenta el riesgo de condiciones asociadas con la disfunción de la placenta isquémica, tales como la restricción del crecimiento fetal, preeclampsia, parto prematuro y</p>

	<p>muerte intrauterina. El tratamiento actual se basa, principalmente, en aspirina y heparina. Se necesitan urgentemente estudios para informar sobre las opciones de tratamiento alternativo.</p>
<p>2017. The effect of hydroxychloroquine on haemostasis, complement, inflammation and angiogenesis in patients with antiphospholipid antibodies Karen Schreiber^{1,2}, Karen Breen¹, Kiran Parmar¹, Jacob H. Rand³, Xiao-Xuan Wu³ and Beverley J. Hunt¹,</p>	<p>HCQ se ha descrito como que tiene un efecto beneficioso en los pacientes con APS, pero su mecanismo de acción no está claro. La hipótesis de que la HCQ puede tener efectos sobre la angiogénesis inferior a la normal, inflamación y biomarcadores hemostáticos visto en APS</p>
<p>2018. Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signalling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase Nadine Müller-Calleja,^{1,2} Davit Manukyan,^{1,2} Antje Canisius,¹ Dennis Strand,³ Karl J Lackner¹</p>	<p>Hidroxicloroquina (HCQ) se ha utilizado durante décadas para tratar a los pacientes con enfermedades reumáticas, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide o el síndrome antifosfolípido (APS), se piensa que HCQ podría apuntar endosomal NADPH oxidasa (NOX), que está implicado en la transducción de señales de citoquinas, así como anticuerpos antifosfolípidos (APL)</p>
<p>2018. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of</p>	<p>El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de hidroxicloroquina (HCQ) en la</p>

<p>antiphospholipid antibody positive patients without systemi autoimmune diseases Erkan1, O Unlu1, S Sciascia2, HM Belmont3, D Ware Branch4, MJ Cuadrado5, E Gonzalez6, JS Knight7, I Uthman8, R Willis6, Z Zhang9, D Wahl10, S Zuilly10 and MG Tektonidou11 on behalf of APS ACTION</p>	<p>prevención de trombosis primaria de anticuerpos antifosfolípidos (APL) pacientes positivas sin otras enfermedades autoinmunes sistémicas. Métodos: En el marco del Síndrome antifosfolípido Alianza para los ensayos clínicos y establecer redes internacionales, un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado y controlado (ECA) se inició, en la que pacientes APL persistentemente positivos, pero sin trombosis y sin enfermedades autoinmunes sistémicas fueron asignados al azar a recibir HCQ o ningún tratamiento, además de su régimen estándar</p>
---	---

CAPÍTULO IV RESULTADOS

A continuación, se presentarán los resultados de la investigación basada en una revisión bibliográfica tomando en cuenta los objetivos específicos para dar respuesta a mi pregunta y al objetivo específico 1 planteado en el capítulo I.

Según Elsevier (2014) la Hidroxicloroquina (HCQ) es un fármaco antimalaria ampliamente utilizado en la artritis reumatoide (PR) y lupus eritematoso sistémico (SLE) por sus efectos inmunosupresores. Las propiedades inmunomoduladores de HCQ están relacionados con varios mecanismos, tales como la reducción de la proteólisis y el antígeno presentación, disminución de algunos en la producción de citoquinas inflamatoria, tales como IL-1, IL-6, CD8 soluble, y los receptores solubles de IL-2, receptores de células T (TCR) la inhibición, la interacción con receptores de tipo Toll, y la inhibición de la señalización celular dependiente de calcio.

Los autores plantean que, aunque varios efectos se han documentado in vitro, se sabe poco acerca de su efecto in vivo como un fármaco antitrombótico, Algunos estudios sugieren que la cloroquina (CQ) y la HCQ podrían potencialmente ser antitrombótico.

También, en dicho artículo se indica que la HCQ podría ejercer algunos efectos anti trombótico, través de varios mecanismos que implican calidades de adherencia de las plaquetas, la agregación intravascular de glóbulos rojos (RBCs), las interacciones BE-plaquetas y factores de coagulación y la unión de antifosfolípido (SAF) anticuerpos superficies de fosfolípidos.

Por lo tanto, Carter (2014) et al. informa de una reducción en la incidencia de trombosis después de la cirugía a 5% en una serie de 107 pacientes tratados por HCQ en comparación con una incidencia del 16% en un grupo de control. Al mismo tiempo, Johnson et al. informó la disminución de la incidencia de embolia pulmonar después de la sustitución total de la cadera cuando se empleó HCQ, ayudando en esta forma a la formación de trombos en esa época.

Es posible que durante la realización de estos estudios no se contaba con los avances y abundantes estudios que existen en la actualidad, ni con la disponibilidad de alternativas que se cuentan, por lo que la Cloroquina era una de las escasas opciones para enfrentar estos padecimientos a los pacientes de la época.

Moore y Mohr (2014) describen un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que presentaban persistentes resultados falsos positivos en la prueba de VDRL para sífilis. Esta prueba está basada en la reacción de los anticuerpos del paciente contra cardiolipinas, un compuesto que forma parte de las membranas de las mitocondrias y que por aquellos tiempos era extraído del corazón de ganado vacuno. En el mismo año, Conley y Hartmann, describen dos pacientes con LES que presentan un inhibidor de la coagulación en suero.

A pesar de existir el descubrimiento del síndrome antifosfolípido, éste no se asociaba con la Hidroxicloroquina, ni con el uso de otros fármacos existentes en la época, por lo cual era contradictorio mencionar que el síndrome se asociara con la formación de trombos.

A partir de ese momento comenzó a comprenderse que estos anticoagulantes podían inhibir los ensayos de coagulación in vitro; pero no actuando específicamente sobre los

factores de coagulación en forma individual, de modo que no estaban relacionados con hemorragias espontáneas, a menos que hubiera otra coagulopatía presente. En 2012, Feinstein y Rapaport introducen el término Anticoagulante Lúpico (AL), para describir este fenómeno. (Elsevier ,2014, p 365)

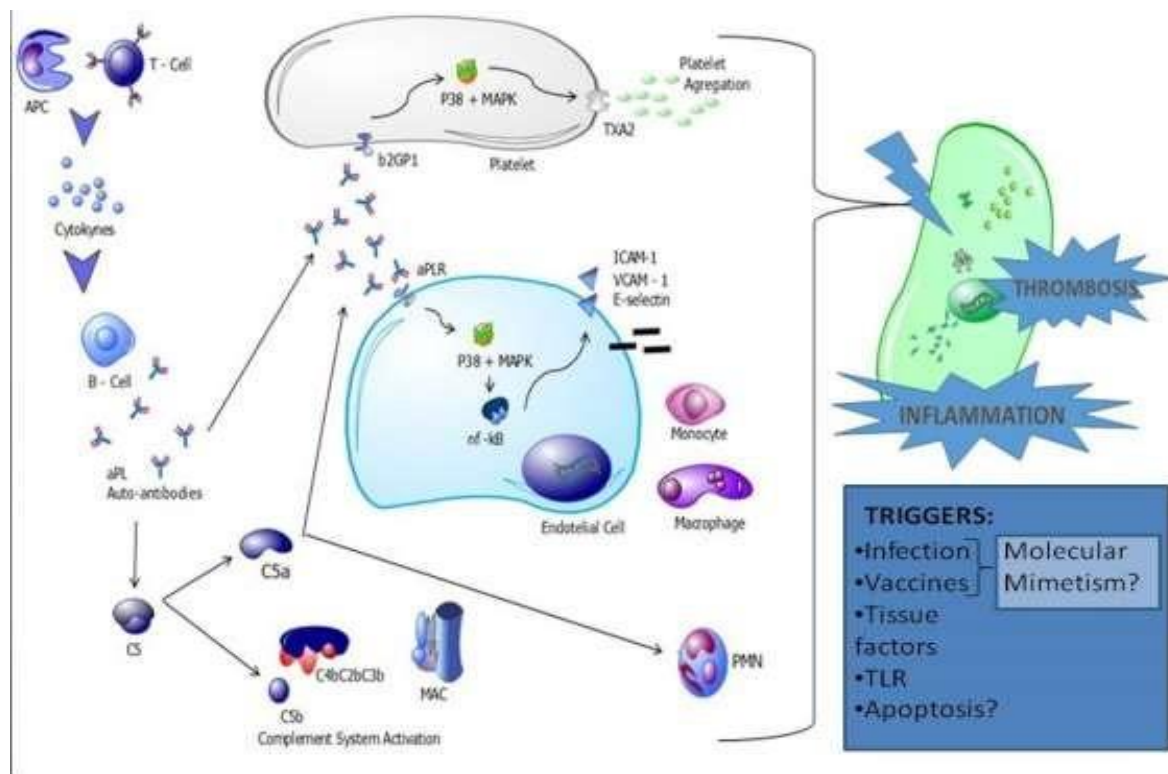
Sin embargo, la relación entre este factor anticoagulante en LES y la trombosis fue notada y no fue presuntivamente establecida hasta 2008. La asociación entre el anticuerpo antifosfolípido (ACL) y los test con resultados falsos positivos para sífilis condujo al desarrollo de un inmuno ensayo cuantitativo para ACL y el establecimiento de la relación entre los ACL y la trombosis.

Un tiempo después las pacientes que presentaban una combinación de trombosis con pérdidas de embarazo empezaron a ser diagnosticadas con el novedoso diagnóstico de "síndromes anticardiolipinas", que luego fue renombrado a síndrome antifosfolípidos. A pesar de haber sido inicialmente descrito en pacientes con LES, el síndrome antifosfolípido pronto fue reconocido como una entidad independiente. Esto condujo a la nueva clasificación de SAFL primario o secundario.

Así mismo, muchos investigadores demostraron un interés temprano en las investigaciones no había consenso claro para establecer qué pacientes podían ser incluidos en los estudios. Este criterio se definió en un congreso del año 1999 y es, actualmente, conocido como "criterio de Sapporo". Criterio que fue revisado en un congreso realizado en la ciudad de Sídney, Australia en 2008, conocido luego como "criterio de Sídney" y publicado en 2009. Durante este congreso se decidió, además incluir en los ensayos de laboratorio a la detección de anticuerpo anti- β 2-glicoproteína I

Después de la declaratoria en el congreso del año 1999, se inició con las investigaciones más a fondo sobre el síndrome antifosfolípido por la cual inició la relación que se mantiene entre el síndrome y su aparición en pacientes que consumen el fármaco Hidroxicloroquina, sobre todo en pacientes femeninas que a largo plazo desarrollaron la formación de trombos, y se estableció el mecanismo de acción del síndrome antifosfolípido.

Ilustración 8 Mecanismo de un síndrome antifosfolípido.



Fuente Elsevier (2014, p 365)

Durante la declaratoria del síndrome como padecimiento o enfermedad, se desarrolló los criterios para poder determinar un posible diagnóstico del síndrome, lo cual recabó los síntomas de los pacientes en dichos estudios realizados por los escritores,

siendo así los más recurrentes en los sujetos estudiados, con lo cual los siguientes son mostrados en el siguiente cuadro, llamado Criterios Sapporo para el síndrome antifosfolípido, establecidos en el congreso del año 1999, y el cual sigue vigente en la actualidad.

Tabla 10 Manifestaciones clínicas del SAF

Trombosis venosa	Arteriales o de vaso pequeño o recurrentes
Obstétricas y fetales	Abortos tempranos o muertes fetales recurrentes, nacimientos prematuros retraso del crecimiento intrauterino, pre eclampsia, eclampsia, abrupcio placenta, trombosis maternas, infarto cerebral y síndrome cardio-pulmonar postparto
Hematológicas	Trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evans, neutropenia, necrosis de la médula ósea, síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombocitopenia trombótica y coagulación intravascular diseminada

Neurológicas	<p>Isquemia cerebral transitoria, infartos cerebrales, embolismos arteriales, trombosis de los senos venosos, demencia multi infarto, amaurosis fugax, síndrome de Sneddon, epilepsia, migraña, mielitis transversa, corea, hemibalismo, ataxia cerebelosa, miastenia gravis, alteraciones esclerosis múltiple-like, alteración de pares craneales, encefalopatía aguda, síndrome de Guillain-Barré, pseudotumor cerebri, nistagmo, mononeuritis múltiple, neuropatías periféricas y alteraciones neuropsiquiátricas</p>
oftalmológicas	<p>Trombosis venosas y arteriales, neuropatía óptica isquémica, dilatación y tortuosidad venosa, micro aneurismas, exudados algodonosos, hemorragias vítreas, neovascularización, desprendimiento de retina, glaucoma neovascular y ptisis bulbi</p>

Cardiacas	Alteraciones valvulares (engrosamiento y deformidad, vegetaciones o masas), coronariopatía en personas jóvenes, microangiopatía trombótica miocárdica, disfunción ventricular, rotura de músculos papilares de causa isquémica, trombos intracardíacos, pericarditis, taponamiento pericárdico, oclusiones de la angioplastia, trombosis de injertos vasculares de derivación y protésicos
pulmonares	Tromboembolismo pulmonar, microtrombosis pulmonar, trombosis arterial pulmonar, hipertensión pulmonar, alveolitis fibrosante, hemorragia alveolar difusa, aneurismas arteriales y distrés respiratorio del adulto
Renales	Trombosis o estenosis de la arterias y venas renales, microangiopatía trombótica,

	glomerulonefritis, hipertensión arterial, alteraciones del sedimento, proteinuria, insuficiencia renal y trombosis de un riñón trasplantado
Cutáneas	Livedo reticularis, úlceras en miembros inferiores, pápulas y nódulos dolorosos, púrpura pseudovasculítica, gangrena digital, ulceraciones cutáneas necróticas extensas, tromboflebitis superficiales, fenómeno de Raynaud, hemorragias subungueales, anetoderma, vasculopatía livedoide con atrofia blanca
Otras manifestaciones	Arteriosclerosis acelerada, enfermedad de Addison, hipopituitarismo, síndrome de Budd-Chiari, hiperplasia nodular regenerativa hepática, infartos viscerales, necrosis intestinal, perforación del tabique nasal, necrosis ósea avascular, síndrome HELL, sordera neurosensorial, trombosis de órganos trasplantados

Fuente Elsevier (2014, P 376)

Tabla 11 Clasificación Sapporo

Los criterios clínicos	criterios de laboratorio
<p>1. Trombosis vascular</p> <p>Uno o más episodios clínicos de arterial, venosa o trombosis de vasos pequeños en cualquier tejido u órgano</p> <p>2. Morbilidad embarazo</p> <p>Uno o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normales, más allá de la semana 10 de gestación,</p> <p>Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación, debido a la eclampsia, preeclampsia severa, o las características reconocidas de insuficiencia placentaria, o</p> <p>Tres o más inexplicables abortos espontáneos consecutivos antes de la 10ª semana de gestación, con anomalías anatómicas u hormonales maternas y las causas cromosómicas paternas y maternas excluidos</p>	<p>1. Lupus anticoagulante presente en el plasma en dos o más ocasiones al menos 12 semanas de diferencia, detectada de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia</p> <p>2. Anticuerpos anticardiolipinas de inmunoglobulina (Ir) G o isotipo IgM en suero o plasma, presente en el medio o alto título (> 40 GPL o MPL, o > percentil 99), en dos o más ocasiones al menos 12 semanas de separación, medida por un estandarizado ELISA</p> <p>3. Anti-β2-glicoproteína anticuerpo I de IgG o IgM isotipo en suero o plasma (en el título > percentil 99) presente en dos o más ocasiones al menos 12 semanas de diferencia, medida por un ELISA estandarizada</p>

Fuente Sáenz (2008, p 276)

Posterior a determinar la clasificación del síndrome, se comenzó a relacionar con padecimientos comunes y episodios recurrentes en embarazos y pacientes con enfermedades autoinmunes, entre la más frecuente Lupus Erimatoso Sistémico.

Una vez analizado los criterios de evaluación para obtener el diagnóstico, se observó, además que existían interacciones con otros medicamentos, o posibles reacciones que lograron dar pistas necesarias para demostrar que la combinación o la utilización de los fármacos podrían favorecer la formación del síndrome, un grupo específico de fármacos son los que lograron dar sospechas que favorecían el síndrome.

En este grupo de fármacos se tienen los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (o estatinas) han sido reconocidos por tener efectos antiinflamatorios pleotrópicos de apoyo de la salud vascular, incluyendo reducciones en la inflamación, el estrés oxidativo y la coagulación.

Clínicamente, las estatinas parecen reducir el riesgo de tromboembolismo venoso en la población en general. En modelos de ratón de APS, las estatinas podrían mitigar eventos trombóticos mediados por aPL y muerte fetal.

Según Wolters (2017) el estándar de cuidado para la gestión de las complicaciones del embarazo en APS es la administración de dosis bajas de aspirina y heparina de bajo peso molecular (el último en cualquiera de las dosis profilácticos o terapéuticos, dependiendo de la historia de trombosis del paciente). Sin embargo, como se detalla en los últimos artículos de revisión bibliográfica, complicaciones del embarazo en APS a menudo no se basan en la trombosis placentaria Frank, pero vasculopatía arterial en lugar de espiral, así como inflamación aguda y crónica con el aumento de infiltración de células inflamatorias y la deposición de lement composición o en la placenta de las mujeres con APS.

En un ensayo clínico de este mismo autor se administró aspirina a dosis bajas y heparina de bajo peso molecular, a lo que se asignaron al azar para continuar la terapia

estándar o para recibir pravastatina 20 mg / día en el inicio de la preeclampsia. Hubo un notable beneficio terapéutico, con todos los pacientes tratados con pravastatina entrega de niños sanos en 34-38 semanas. En contraste, la 10 paciente que siguieron con el tratamiento estándar tenía tres niños nacidos muertos en 25 y 26 semanas y siete cesáreas pre término con muertes fetales.

Esto lo que reflejó fue un notable beneficio al administrar dosis de estatina junto con la Aspirina en caso de mujeres en edad reproductiva en contraste con la terapia de la Hidroxicloroquina, lo que para muchos estableció un precedente de la incidencia que tiene el uso del fármaco con respecto de la aparición del síndrome en una población determinada, en este caso, un grupo de mujeres en estado gestacional.

Según registros la Hidroxicloroquina se utilizó para reducir el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes postoperatorios y se demostró para proteger contra la trombosis APL-mediada en ratones y pacientes con APS obstétricas refractarios (aparición de preeclampsia)

Al inicio de la utilización del fármaco no se realizaba una diferenciación del uso de este en pacientes, se observaba de manera general, tanto en hombres como mujeres, únicamente se analizaba el efecto de reducir el riesgo de trombolismo, los eventos mencionados de riesgos en embarazo o problemas que este podría generar durante la gestación, eran casos no relacionados con el fármaco.

Cuando se logró evidenciar la incidencia de este efecto negativo en la población de mujeres se tomaron medidas alternativas como las anteriormente mencionadas, esto evidenció que la afectación en los hombres era muy poca o poco frecuente, en la actualidad,

la aparición del síndrome antifosfolípídico en de un hombre por cada cinco mujeres, lo que significó que éste fuese más utilizado para los hombres en la prevención de efectos antitrombóticos.

Según Elsevier (2014,) datos reflejados en el estudio realizado en el 2014, alrededor del 70% de las mujeres embarazadas con atención primaria en salud dio a luz a un bebé viable. Sin embargo, la gestión actual no impide que todas las complicaciones maternas, fetales y neonatales de AP, este estudio se realizó con el objetivo de evaluar el resultado del embarazo en mujeres con Laparoscopia, fueron tratados con hidroxiclороquina (HCQ), además del tratamiento convencional durante el embarazo, en donde se analizaron ciento setenta embarazos en 96 mujeres con SAF, en 51 mujeres se produjeron 31 embarazos en mujeres tratadas con HCQ durante al menos seis meses antes del embarazo y continuaron durante toda la gestación (grupo A); 119 mujeres en donde ocurrieron 65 embarazos con SAF no tratados con HCQ se incluyeron como controles (grupo B).

Los resultados obtenidos durante dicho estudio demostrarían que el tratamiento de HCQ se asoció con una mayor tasa de nacimientos vivos (67% del grupo A vs. 57% del grupo B, $p = 0,05$) y una menor prevalencia de la morbilidad relacionada con el embarazo-aPL (grupo 47% A vs. 63% de B). La asociación de HCQ con una tasa más baja de cualquier complicación en el embarazo se confirmó tras el análisis multivariante de pérdidas fetales > 1º semanas de gestación (2% vs. 11%,) y las complicaciones de la placenta mediada (2% vs 11%,) fueron menos frecuentes en el grupo A que B, duración embarazo fue mayor en el grupo A que B (27,6 [6-40] frente a 21,5 [6-40] semanas). Hubo una mayor tasa de trabajo vaginal espontánea en HCQ- trató a las mujeres en comparación con el grupo B (37,3% vs. 14,3%,

Existe evidencia documentada sobre la incidencia en sujetos sanos, la prevalencia de la APL oscila entre 1 y 5%. Sin embargo, APS se produce sólo en un pequeño porcentaje de individuos APL-positivos. La incidencia de la APS se estima en alrededor de 5 casos nuevos por cada 100.000 personas por año, y la prevalencia es aproximada de 20-50 casos por cada 100.000 personas de origen latinoamericano.

Generalmente, el APS afecta a adultos jóvenes y de mediana edad con 85% de los pacientes que son entre 15 y 50 años de edad, el otro 15% de los pacientes sobrepasa los 50 años de edad, siendo un padecimiento asociado al síndrome antifosfolípido, el APS es más común en mujeres que en hombres, y la relación hombre con respecto a mujer puede variar de acuerdo con la forma de APS que van desde 1: 3,5 para SAF primario a 1: 7 para la enfermedad secundaria asociada con SLE, según lo establece la Organización Mundial de la Salud en la epidemiología de la enfermedad en el año 2015.

Estos datos obtenidos por la OMS termina de evidenciar o reafirmar la aparición del síndrome en la población latinoamericana, las personas jóvenes son las más afectadas por el síndrome, a pesar que la expectativa de vida de la población latinoamericana es alta, y en Costa Rica sobrepasa los 85 años, con esto se observa que la gran mayoría de las personas están expuestas por desarrollar el síndrome, gracias a los factores de exposición en las que se encuentran las personas.

Ante esta situación, de la afectación del fármaco en mujeres embarazadas, y de ser al grupo que más repercusión tiene el síndrome se crea la expectativa de buscar alternativas o realizar estudios más a fondo una vez que ya se ha iniciado el tratamiento lo cual llevó a varios investigadores por realizar pruebas y documentar la información

acerca del comportamiento de la Hidroxicloroquina una vez iniciado, dando un seguimiento en mujeres en estado de gestación y utilizar placebo como una alternativa para evidenciar el comportamiento del síndrome ante esta situación.

Según Schreiber (2017) para realizar un análisis de la situación se debe considerar el comportamiento del fármaco, ver la farmacocinética del mismo y realizar el análisis de la situación, después de una dosis oral, la biodisponibilidad de la hidroxicloroquina es del 89%, aunque existe una considerable variación interindividual. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a la 1-2 horas. La hidroxicloroquina se distribuye ampliamente por todos los órganos y tejidos del cuerpo, encontrándose las concentraciones más altas en el hígado, riñones, bazo, pulmones, corazón y cerebro. (p 27)

Las células que contienen melanina en los ojos y en piel fijan fuertemente la hidroxicloroquina. El fármaco, también, se concentra en los eritrocitos y se fija a las plaquetas y granulocitos, además la hidroxicloroquina atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna y se une en un 50-65% a las proteínas del plasma.

Por lo cual éste es uno de los factores que se observen en los estudios realizados a las mujeres en periodo de embarazo, por esta razón, se mencionó anteriormente la opción de realizar un proceso de investigación en el periodo de gestación para poder determinar el grado de afectación que se puede presentar si se utiliza un placebo.

La hidroxicloroquina es parcialmente metabolizada en el hígado, el metabolito más importante, la desetil cloroquina tiene una ligera actividad antiplasmodio. Aproximadamente el 70% de la dosis se excreta como cloroquina si alterar. La cloroquina se elimina lentamente en la orina, si bien, esta eliminación puede ser acelerada si se hace la orina ácida. Se han

detectado pequeñas cantidades de cloroquina en la orina en meses o incluso años después de un tratamiento, la eliminación de la cloroquina sigue un modelo bifásico, siendo la semivida terminal del orden de 1 a 2 meses. La fracción de fármaco que no se absorbe se elimina en las heces. (Velázquez, 2015, p 545)

Como se puede observar por los datos investigados, la hidroxiclороquina es un fármaco con una alta biodisponibilidad, en donde la gran parte del fármaco se encuentra en plasma alcanzando una concentración elevada en circulación sistémica, lo cual lleva a pensar que estas altas concentraciones son las que conducen por evidenciar los altos efectos perjudiciales mencionados anteriormente, así se demuestran que se está en la presencia de un efecto secundario del fármaco.

En los tratamientos prolongados con hidroxiclороquina pueden producirse alteraciones visuales caracterizadas por visión borrosa, dificultad en enfocar, depósitos corneales, manchas pigmentadas en la retina que pueden ocasionar ceguera, atrofia del nervio óptico y lesiones maculares. Si se detectan rápidamente la mayoría de estas reacciones adversas son reversibles, menos las alteraciones de la retina que pueden ser permanentes. La retinopatía puede progresar incluso después de haber discontinuado el fármaco.

Sin embargo, Elsevier (2014,) los estudios realizados por los investigadores son por periodos cortos de administración del fármaco, como en casos de profilaxis para trombosis, pero los efectos son desencadenados en pacientes tratados con el fármaco para enfermedades autoinmunes, por lo que los periodos de administración son extensos, lo que ha dado a la tarea de investigar y desarrollar procesos de selección para lograr

evidenciar lo que ocurre una vez que se administra el fármaco por primera vez y evaluar su comportamiento con los pacientes que lo requieren de forma continua .

Por otra parte, se recomienda además de los efectos adversos mencionados una monitorización oftalmológica durante los tratamientos prolongados con hidroxiclороquina, retirando inmediatamente el fármaco si se detecta algún efecto adverso.

Esto debido a que pueden presentarse coloración pigmentada de la piel y prurito, en particular en los pacientes de raza negra. El prurito no tiene por qué ir acompañado de ras y no responde adecuadamente a los antihistamínicos. Se desarrolla en las primeras 6-48 horas y afecta a todo el cuerpo, también se han observado varias dermatosis que pueden ser agravadas por exposición a la luz ultravioleta. Se desconoce si estas reacciones son realmente una expresión de una fotosensibilidad.

En los pacientes predispuestos puede precipitarse un episodio agudo de psoriasis. Ocasionalmente, la cloroquina puede producir la decoloración de todo el vello corporal, generalmente, después de varios meses de tratamiento. Las reacciones hematológicas adversas producidas por la cloroquina incluyen agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, neutropenia y trombocitopenia. Debido a la naturaleza seria de estas reacciones adversas, cualquier signo de sangrado, cardenales, fiebre o dolor de garganta debe ser investigado.

Los tratamientos prolongados con cloroquina pueden ocasionar una neuromiopatía reversible. Deben monitorizarse frecuentemente los reflejos patelares y del tobillo, e investigar la naturaleza de cualquier síntoma de debilidad muscular. Si se desarrolla una miopatía, de debe discontinuar el fármaco.

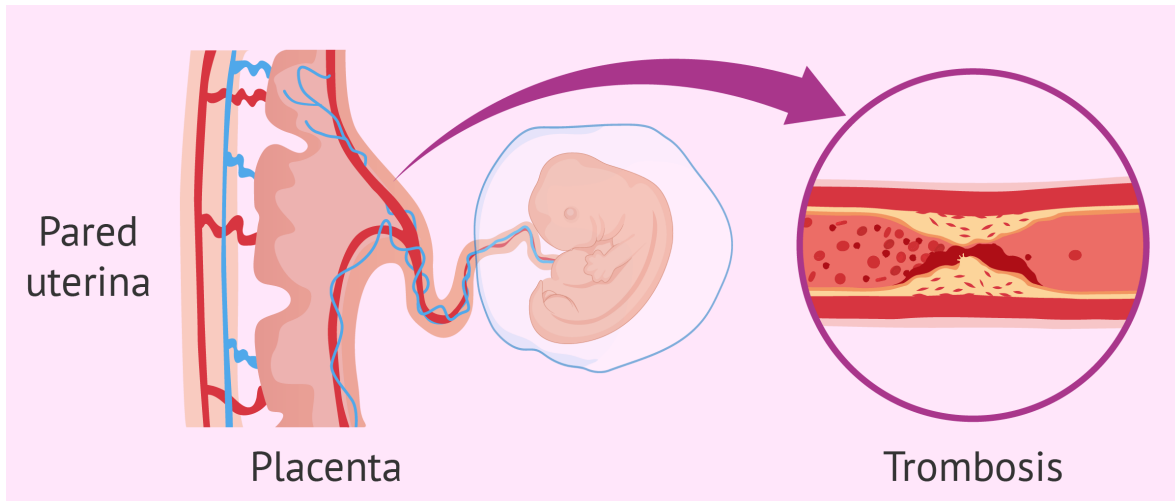
Ante los efectos mencionados, está la interrogante sobre el uso del fármaco, podría ser que los pacientes en estudios realizados anteriormente, tanto hombres como mujeres desarrollaron alguno de estos padecimientos agudos durante su periodo de exposición a la droga, dato que no sido demostrado con evidencia científica.

Según el estudio multicéntrico HYPATIA, un grupo de mujeres con la planificación persistente para concebir. Los pacientes serán asignados al azar a HCQ o un placebo idénticamente busca, además de su medicación habitual. Una vez que una mujer está inscrita en el estudio HYPATIA, ella será el asistir a 3 visitas de seguimiento mensuales hasta que se concibe (definida como visitas antes del embarazo). (Breen, 2017, p 1-31)

Los pacientes que van a empezar por tomar el medicamento en investigación tan pronto como se le asignaron al azar (es decir, antes de la concepción). Si no se logra el embarazo dentro de los 12 meses, ella será excluida del estudio. Las visitas de estudio coinciden con las visitas de seguimiento de rutina habituales. En estas visitas, en repetidas ocasiones se dispensará, y se evaluará el cumplimiento.

Este estudio indica que cuando una mujer concibe, se pondrá en contacto con el equipo del estudio y deberá asistir a su primera visita de embarazo (visita de primer trimestre). En esta visita, se dispensará una nueva medicación del ensayo. Las visitas de seguimiento para el propósito del estudio HYPATIA se programarán una vez cada trimestre (definida como visitas de 1º, 2º y 3er trimestre). (p 5)

Ilustración 9 Trombosis en el embarazo



Fuente Brenn (2017, p 151)

El estudio indica que las mujeres serán instruidas para detener la medicación del ensayo en el día de la entrega y se pedirá a mano en el resto de la medicación del ensayo a su seguimiento posparto. La visita después del parto se completará 6 semanas después del parto.

En dicho estudio se plantea una serie de condiciones de exclusión de pacientes, según los parámetros del estudio que permiten asociar que, si se presenta una serie de antecedentes que manifestaron pacientes que fueron expuestos al fármaco con anterioridad, lo cual permite evidenciar que al haber sido expuestos al fármaco podrían haber desarrollado una de estas limitantes.

Tabla 12 Criterio de exclusión de pacientes

Criterios de exclusión de pacientes	
1.	Las mujeres que ya están embarazadas

2. Alergia o reacción adversa a HCQ. Hipersensibilidad al principio activo, 4-aminoquinolina o cualquiera de los compuestos de la IMP o placebo
3. El tratamiento actual con HCQ
4. Edad <18 y> 45 años
5. Peso corporal menor a 45 kg
6. psoriasis
7. Los anticuerpos anti-Ro
8. Terapia de remplazo renal
9. Epilepsia no controlada
10. Historia de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa, o problemas de absorción de glucosa o galactosa
11. La participación en cualquier otro ensayo IMP en el momento del consentimiento
12. el fracaso del embarazo anterior en HCQ

Fuente Brenn (2017, p 153)

El estudio HYPATIA(Breen,2017) tuvo una duración de un total de 36 meses, que incluye el reclutamiento y seguimiento de los pacientes. El final del ensayo se define como bloqueo de base de datos. Cada individuo permanecerá en el estudio siempre y cuando su tiempo a la concepción (hasta un máximo de 12 meses), en toda su longitud del embarazo hasta el parto. En total 328 mujeres embarazadas, siendo una muestra representativa.(p 6)

Los datos retrospectivos de St Thomas' Hospital mostraron que el tratamiento con HCQ se asoció con una mayor tasa de nacimientos vivos (67% en mujeres con LES y AAF tratados con HCQ vs. 57% en las mujeres en el grupo utilizando placebo) y una menor prevalencia de la morbilidad relacionada con el embarazo aPL-(47 vs. 63%).

Los datos reflejados en el estudio demuestran que la tasa de mortalidad se presentó con mayor incidencia en las pacientes que utilizaron la hidroxicloroquina, y menor en la utilización de placebo, lo cual demostró que la exposición a la droga fue perjudicial para los pacientes, sin embargo, también se puede relacionar que los pacientes que utilizaron placebo no lograron obtener un resultado positivo.

Por otra parte, aparición del síndrome antifosfolípido en niños es extremadamente nula o escasa, por lo cual la recopilación de la información es deficiente debido a que no se cuenta con un historial o una base para identificar estos casos.

Según Moya (2018) manifestó que la incidencia real del síndrome antifosfolípido (SAF) en niños se desconoce debido a la falta de criterios validados y estandarizados en estudios que cuentan con grandes cohortes de estudio y niños sanos. Aunque los criterios adaptados de Sapporo siguen siendo los más utilizados en pediatría, no han sido validados para esta población, siendo únicamente de clasificación y no de diagnóstico.

Este mismo autor expresa que en pediatría es frecuente encontrar manifestaciones de SAF que no se incluyen en los criterios, como trombocitopenia, anemia hemolítica, nefropatía por aPL, enfermedad valvular cardíaca, manifestaciones neurológicas, síndrome de Evans, citopenias, livedo reticularis, fenómeno de Raynaud, migraña, alteraciones cognitivas con pérdida de la memoria. El espectro clínico del SAF incluye: aPL positivos sin

datos clínicos, aPL positivos con manifestaciones no tromboticas, SAF basado en trombosis vascular y SAF catastrófico.

Al no contar con una clasificación para esta población no se puede emitir un diagnóstico preciso del síndrome antifosfolípido, dado que la aparición de este síndrome no es común para estas edades, lo cual no se registran casos al respecto sobre este tema.

Por falta de criterios en pacientes neonatos no se puede diagnosticar con precisión, sin embargo, se registró un caso en Latinoamérica, situado en Guatemala, con un mes y siete días de gestación ingresó al Hospital General San Juan de Dios, ubicado en la capital de ese país, donde inicialmente se los médicos diagnosticaron trombosis.

Los datos del neonato fueron los siguientes: Nacido por parto eutócico sin complicaciones en el Hospital de la Antigua (HA), edad gestacional de 35 semanas y peso de 1.5 kg. Tratamiento con ampicilina y gentamicina a dosis no especificadas por riesgo moderado de sepsis, permaneciendo hospitalizado 20 días. Ocho días previos a su ingreso al HGSJD, la madre refirió frialdad generalizada y cambios de coloración en extremidades inferiores hasta las rodillas y en mano izquierda, sin otro síntoma asociado. En el HGSJD se observó un peso de 2,720 kg, talla de 40 cm, frecuencia cardiaca de 132 por minuto. (Elsevier,2014, p 278)

Con estos datos recopilados los médicos locales valoraron al neonato y diagnosticaron trombosis en sus extremidades inferiores y superiores, con lo cual fue referido al servicio de pediatría del centro médico para una mejor valoración de la situación.

Una vez intervenido el neonato por el servicio de neonatología del centro médico fue intervenido por los especialistas y estos diagnosticaron síndrome antifosfolípido

infantil, no utilizaron los criterios con los que se diagnostican a las personas adultas, sin que realizara pruebas a nivel de laboratorio que presentaban igualdad de comportamiento que en los casos de los adultos, en este caso sentaron un precedente para elaborar una guía que permita determinar el síndrome antifosfolípido infantil.

Blanco (2017) el síndrome antifosfolipídico es una enfermedad autoinmunitaria en la cual se producen de forma persistente autoanticuerpos contra una variedad de fosfolípidos y proteínas transportadoras de estos. Ocurre en el 1,8% de la población y solo el 2% de los casos son pediátricos. El espectro de manifestaciones clínicas es amplio: desde pacientes asintomáticos hasta una enfermedad amenazante para la vida como es el síndrome antifosfolipídico catastrófico. Cualquier órgano puede verse afectado como consecuencia de la trombosis a nivel de los grandes vasos o la microcirculación, siendo así asociados con enfermedades, tales como Lupus Erimatoso Sistémico, Psoriasis, Preeclampsia y Artritis reumatoide.

Este mismo autor expresa que las manifestaciones más frecuentes en pediatría corresponden a trombosis venosas en el 60% de los pacientes, trombosis arterial en el 32%, alteraciones hematológicas en el 38% (plaquetopenia leucopenia), alteraciones en la piel en el 18% (livedo reticularis, fenómeno de Raynaud) y alteraciones neurológicas en el 16%. Se presenta el caso clínico de una paciente pediátrica por la baja incidencia a esta edad.

Se habla en este caso de una niña de 14 años ingresada a un centro médico por disnea progresiva y ante la sospecha de tromboembolismo de pulmón (TEP), se realizó una TAC de tórax, que evidenció tromboembolismo pulmonar, que afectaba ambas arterias pulmonares y sus ramas, mínimo derrame pericárdico y parénquima pleuropulmonar sin alteraciones.

Este autor indica que se realizó un análisis de laboratorio con sospecha de síndrome protrombótico con anticuerpos anticoagulante lúpico positivo fuerte, beta-2-microglobulina IgG 88 (positivo mayor de 20), anticuerpos anticardiolipina IgG 80 positivo. Estos tres marcadores se repitieron en forma ambulatoria a las 12 semanas y continuaron positivos.

Ante esta situación se sospechó la presencia del síndrome antifosfolípido a edad temprana, revisaron los antecedentes familiares y lograron determinar que la madre sufre Lupus Erimatoso Sistémico, con lo cual ha estado expuesta a la Hidroxicloroquina, lo cual generó a los médicos la interrogante de valorar a la menor con las características del síndrome que se utiliza en adultos.

Al parecer con este caso mostrado cada día está más claro que existe una tendencia genética que hace que el sistema inmunológico se vuelva hiperactivo y cree anticuerpos antifosfolípidos (aFL). Esto significa que hay una mayor probabilidad de que algunas personas heredan algo de sus padres que los predispone son desarrollar SAF.

Anecdóticamente, parece existir una tendencia que muestra que la enfermedad se transmite en ciertas familias de mujer a mujer o de hombre a hombre, pero no siempre. Además, los miembros de la familia afectados a menudo tienen otras enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, lupus o enfermedades tiroideas.

Lo que lleva a reafirmar que existe una predisposición genética para que en familias donde alguna persona ha desarrollado este síndrome pueda desarrollarse en otro individuo cercano al grupo familiar, lo cual genera un tema de mayor estudio, no se cuenta con evidencia al respecto, pero podría iniciarse un desarrollo del tema a futuro.

Esto llevó a dar un diagnóstico específico a la niña de 14 años, sentando un precedente de exposición al fármaco por parte de su madre, se sabe que la incidencia del síndrome en mujeres es mucho mayor, cabe recalcar que la paciente contaba con varios factores de riesgo de padecer el síndrome en edad adulta lo cual ayudó a dar un con un diagnóstico rápido y preciso.

Ilustración 10 Síndrome Antifosfolípídico en adultos



Ilustración 11 Livedo reticularis en miembros inferiores



Fuente Elsevier (2014, p 156)

Ilustración 12 Necrosis en dedos y livedo en dorso de mano izquierda



Fig. 1. Necrosis en dedos y livedo en dorso de mano izquierda.

Fuente Blanco (2017, p 275)

El autor Blanco (2017) reafirma que en diferentes series de casos pediátricos la media de edad en esta población es de 15,3 años; las trombosis venosas fueron la

manifestación más frecuente presentes en el 64,7% de los pacientes y, dentro de este grupo, el 25% tuvo como primera manifestación TEP. Todas estas características presentaron nuestra paciente.

Por otra parte, se tiene la población adulta que sobrepasa los 60 años, que no están exentos, también, al desarrollo del síndrome antifosfolipídico, aunque con menor frecuencia que los niños también presentan casos, los cuales son más fáciles detectar esto debido que los criterios utilizados para los adultos son los mismos para este tipo de población.

Siendo esta población junto con la infantil las poblaciones que sufren este padecimiento con el mayor índice de mortalidad, esto debido a que el síndrome es denominado catastrófico por la agresividad con la que se manifiesta, siendo así imposible para los médicos poder evidenciar progresos del padecimiento debido al poco tiempo de vida de los pacientes.

Según Bovea (2011), si bien, la prevalencia de los Anticuerpos Antifosfolípidos se incrementa con la edad, probablemente por condiciones asociadas como malignidades o drogas, el SAF es menos prevalente en gerontes que en menores de 60 años. Los eventos trombóticos asociados a SAF pueden ser la primera manifestación de malignidad en ancianos. El 41% de pacientes con SAF comienza su enfermedad con manifestaciones cutáneas y de ellos el 40% desarrolla eventos trombóticos multisistémicos. (p 151)

Ilustración 13 Síndrome antifosfolipídico en pies



Figura 4. Evolución de necrosis cutánea pie derecho.

Fuente Bovea (2011, p 151)

En este caso fue un paciente de 78 años, sexo masculino, con antecedente de hipertensión arterial, arritmia, aneurisma de aorta abdominal. Fenómeno de Raynaud de 6 meses de evolución, con lesión de aspecto tumoral en mejilla derecha en donde se sometió a resección quirúrgica con anestesia local, en donde los médicos le extrajeron toda la lesión. Este antecedente refleja que el cuadro de hipertensión y arritmia fue un factor desencadenante con el desarrollo del síndrome antifosfolípido.

Aunque existe un tratamiento para el síndrome antifosfolípido catastrófico, se ha demostrado que por alto riesgo de muerte que éste presenta que la administración de éste en algunos casos mejora la condición del paciente, la administración de corticoesteroides suele ser la alternativa en estos casos.

El autor Chaturvide (2012) indica que el diagnóstico precoz y el tratamiento de conducto arterioso persistente (CAPS) son esenciales en la cara de una condición rápidamente progresiva, potencialmente fatal. CAPS secada por la trombosis microvascular, implicación multiorgánica, y una respuesta inflamatoria sistémica a la necrosis del tejido isquémico. Anticoagulación con heparina y altas dosis de esteroides (metilprednisolona 1000 mg al día durante 3 días o más) son la terapia de primera línea para CAPS. El intercambio de

plasma ha mejorado la mortalidad en estudios de observación y en los CAPS inmunoglobulina intravenosa sola no parece ser beneficiosa en pacientes con CAPS, pero puede ser utilizado con el recambio plasmático en pacientes con trombocitopenia 5 inmunológico concomitante. (p 23)

El artículo científico anterior refiere del uso de los corticoesteroides como terapia para el síndrome, sin embargo, no indica de una reducción en datos estadísticos de muerte en los pacientes, lo cual no refleja una alternativa respaldada, esto no ha sido tomada por los médicos para una posible reducción de muerte en estos pacientes, con lo que no se podría tomar como referencia para la administración en estos casos, se necesitan más estudios sobre el mecanismo y clínicos para desarrollar terapias mejoradas para esta enfermedad potencialmente devastadora.

A pesar que los corticoesteroides son utilizados para las enfermedades autoinmunes, el autor justifica la administración como alternativa utilizada para el síndrome antifosfolípido asociado con una enfermedad autoinmune, lo que para muchos investigadores no tiene validez, sin embargo, en algunos casos ha resultado como alternativa de tratamiento.

Por otra parte, a nivel nacional se han realizado publicaciones de especialistas en reumatología, a nivel de la Caja Costarricense de Seguro Social, en los cuales dan una definición del síndrome antifosfolípido, su esquema de clasificación para identificar y diagnosticar a los pacientes, además indican en las publicaciones la incidencia de la enfermedad a nivel nacional.

Según Alfaro (2008) manifiesta, la incidencia en personas jóvenes aparentemente sanas es de 1-5% y estos valores aumentan con la edad, especialmente ancianos con

enfermedades crónicas, es más común en mujeres (80%) entre los 20 y 40 años, además 50 - 70% de los portadores de LES desarrolla SAAF tras 20 años de seguimiento. El SAF catastrófico representa menos del 1% de todos los pacientes con SAF, estos generalmente, se encuentran en una situación médica urgente que requiere un seguimiento clínico exhaustivo. (p 56)

Esto evidencia la similitud en el comportamiento que tiene el síndrome antifosfolípido a nivel nacional en comparación a nivel regional, presentando, prácticamente, los mismos porcentajes en comparación con la región, lo que demuestra que se mantiene una constante en la incidencia de este en la población latinoamericana en general.

Según Alfaro (2008) propone la fisiopatología del síndrome basado en tres teorías, las cuales son fundamentadas por los mismos criterios planteados en el congreso de Sídney, dichas teorías se presentan en el siguiente cuadro. (p 57)

Tabla 13 Teorías de epidemiología

La primera implica la activación de la célula endotelial, la unión de anticuerpos antifosfolípidos, la secreción de citoquinas y el metabolismo de la prostaciclina.
Una segunda teoría se enfoca en el daño endotelial mediado por agentes oxidantes, la LDL oxidada es fagocitada por los macrófagos con su subsecuente activación y daño a la célula endotelial, se forman auto anticuerpos contra LDL y anticardiolipina y de estos algunos reaccionan en forma cruzada con LDL, además la anticardiolipina se fija a cardiolipina

oxidada, pero no reducida lo que sugiere que los anticuerpos anticardiolipinas reconocen fosfolípidos oxidados

Una tercera teoría propone que los anticuerpos antifosfolípidos interfieren o modulan la función de las proteínas de unión a fosfolípidos involucradas con la regulación de la coagulación, aunque se conoce poco acerca de la función biológica de la B2 glicoproteína -1 es sabido que ésta actúa como un anticoagulante natural ya que se une a los fosfolípidos aniónicos e inhibe la vía intrínseca de la coagulación, la agregación plaquetaria adenosinfosfato dependiente y la actividad protrombinasa de las plaquetas. Los AAC al necesitar de este cofactor, interferirían con las acciones de la beta 2 glicoproteína I, favoreciendo los fenómenos trombóticos, también se ha propuesto una interferencia de los anticuerpos antifosfolípidos con las funciones de la protrombina, proteína C, anexina V, y el factor tisular,

Fuente (Alfaro, 2008, p 58)

Tabla 14 Criterios de clasificación clínicos

Criterios Clínicos

Trombosis vascular

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos que ocurra en cualquier tejido u órgano, confirmado por estudio de imágenes, estudios Doppler o histopatológicos. La trombosis puede involucrar el sistema vascular cerebral, arterias

coronarias, sistema pulmonar, sistema venoso o arterial en las extremidades, venas hepáticas y renales, arterias o venas oculares, o en glándula suprarrenal.

Complicaciones del embarazo

Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales en la semana 10 de gestación o después de ella; o uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales en la semana 34 de gestación o antes de ésta debido a pre eclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria severa; o tres o más abortos espontáneos consecutivos e inexplicados antes de la décima semana de gestación.

Criterios de laboratorio:

Anticuerpos anticardiolipina Anticuerpos Anticardiolipina IgG o IgM presentes en niveles moderados o altos a nivel sanguíneo en dos o más ocasiones con diferencia de seis meses.

Anticuerpos anti beta 2 glicoproteína 1 Anticuerpos anticoagulante lúpico Anticuerpos anticoagulante lúpico detectados en sangre en dos o más ocasiones con una diferencia de doce meses.

Fuente (Alfaro, 2008, p 59)

Criterios de clasificación a nivel nacional

Basados en la clasificación establecida en Costa Rica se dio a la tarea de investigar nuevos casos en toda la población en general, el Hospital Nacional de Niños, siendo el principal centro de atención a menores se dio a la tarea de realizar estudios que evidenciaran que el síndrome antifosfolípido, también, tiene incidencia en esta población, no siendo así casos aislados como se ha presentado en otros lugares de la región.

Se sabe de antemano que este centro de salud cuenta con una infraestructura, un personal altamente capacitado y con tecnología de punta, que permiten realizar estudios a fondo y realizar diagnósticos mucho más precisos para cada caso en específico, sin la necesidad de llevar a otros lugares los casos, sean dentro y fuera del país, lo que permite solventar la necesidad de esta población en particular.

Los parámetros de la clasificación de estos pacientes fueron los mismos establecidos para los adultos, los cuales son los que se mantienen en el congreso de Sídney, con lo que los especialistas ya cuentan con la base para realizar estos diagnósticos, la toma de datos fue efectuada entre el periodo 2000 al 2008 en pacientes ingresados a ese centro médico en donde se obtuvieron los siguientes datos.

Se identificaron 51 pacientes con LES en control en la CLES-HNN entre enero del año 2000 y enero del año 2008, en donde 41 casos fueron incluidos en el análisis final, los restantes 10 fueron excluidos por falta del expediente clínico o por expedientes incompletos para completar la hoja de recolección de datos. Los casos estudiados representan la población de niños costarricenses con LES en el período mencionado, dado que la LES-HNN atiende, como centro nacional de referencia, la totalidad de los casos pediátricos del país. Para cada uno de los casos, se corroboró que el diagnóstico de LES cumpliera con la definición de caso.

Una vez identificado “el caso” se procedió a la recolección de la información necesaria en la hoja de recolección de datos. La edad promedio en años cumplidos en el momento del diagnóstico de LES fue de 10 años (con un mínimo de 3 y un máximo de 16 años). Los pacientes mostraron un promedio de 5 criterios diagnósticos del Colegio Americano de Radiología (ACR) en el momento del diagnóstico de LES.

Tabla 15 Características clínicas de pacientes con LES en control en HNN entre enero del 2000 y enero del 2008

Sexo	Cantidad	Edad promedio	Criterios ACR al Da (promedio)	Criterios mayores para SAF (0-2)	Criterios menores para SAF (0-3)	Cantidad sistemas comprometidos por LES	SAF secundario
F	38	14(12-15)	5	0.39	0.95	1.8 (0-4)	2
M	3	10(3-16)	5	0.67	1.33	1.76(0-3)	1
TOTAL	41	10(3-16)	5	0.41	0,41	5.14 (0-3)	3

Fuente (Alfaro, 2008, p 60)

Así mismo, según los datos y conociendo la distribución de pacientes de acuerdo con la positividad para AAC, así como la presencia o no de complicaciones tromboembólicas en estos pacientes, fue posible identificar cuáles de estos pacientes cumplían con criterios para el diagnóstico de SAF. En 3 casos (7,3%) se diagnosticó un SAF secundario (2 mujeres y 1 hombre), y se planteó el diagnóstico de SAF posible en 7 casos más (17%)

Según Loza –Páez (2008) dada la frecuencia observada se procedió a analizar la relación estadística entre algunas variables sociodemográficas y la seropositividad para anticuerpos anticardiolipina, por medio de la aplicación de un análisis de regresión múltiple. Con el análisis de regresión múltiple se logró demostrar que no existe un efecto de las variables sexo, edad, provincia, cantidad de criterios diagnósticos en el momento del diagnóstico de LES o complicaciones evidenciadas a lo largo de la evolución de la enfermedad sobre la seropositividad. (p 345)

Tabla 16 Distribución de pacientes pediátricos con LES en control en la Clínica de LES del HNN entre enero del año 2000 y enero de 2008 (Tasas por 100 mil habitantes por provincia).

PROVINCIA	TASA
SAN JOSÉ	1,5
ALAJUELA	0,91
HEREDIA	0,79
CARTAGO	1,4
GUANACASTE	0,87
PUNTARENAS	0,51
LIMÓN	1.6

Fuente (Loza –Páez,2008 p 346)

Los resultados, así como algunos reportes que señalan sobre un probable efecto beneficioso del uso de hidroxiclороquina o aspirina como profilaxis para la aparición de SAF secundario, se deseaba probar la hipótesis de si su utilización en algunos pacientes tuvo algún efecto protector para enfermedad tromboembólica en pacientes seropositivos, sin embargo, no se reportaron efectos tromboembólicos y sólo uno de los tres pacientes con historia de SAF había recibido hidroxiclороquina previo al evento trombótico, lo cual limita este análisis desde el punto de vista estadístico.

Según lo evidencia la estadística y los resultados de los análisis, se demuestra que el uso de la hidroxiclороquina no resultó beneficioso en estos pacientes al ser diagnosticados, por lo cual da un parámetro para debatir sobre el uso de este fármaco en estas situaciones, basados en estos tres casos, siendo solamente uno de los casos en los que se contó con la exposición a la droga.

Este resultado evidencia que la posible exposición al fármaco pudo haber sido un detonante del desarrollo del síndrome antifosfolípido, uno de 41 casos reportados, lo cual reafirma el caso presentado en Ciudad de Guatemala a nivel regional, lo que nos marca un detonante para realizar más estudios con respecto de la incidencia del desarrollo del síndrome asociado con el uso de la Hidroxiclороquina.

Uno de las observaciones realizadas en este estudio fue que la gran mayoría de niños no contaba con un correcto tamizaje de diagnóstico para la enfermedad, lo cual podría ser una limitación para poder dar datos más precisos sobre el padecimiento de los pacientes analizados.

Una de las situaciones que marcó este estudio fue el incremento en la población de mujeres con respecto de la de los hombres, en donde se reportaron muchos más casos de mujeres en relación con la estadística a nivel regional, en donde se mencionaba que por cada caso masculino se reportaban cinco casos femeninos, en donde este estudio reflejó el incremento del 100 % en los casos de mujeres.

Sin embargo, el único caso reportado con la exposición del fármaco Hidroxicloroquina que dio positivo fue en un hombre, al igual que el caso mencionado a nivel regional, lo que puede dar un indicio que la incidencia en desarrollar este síndrome es mucho más marcada en hombre según los episodios a nivel regional, lo cual llevaría a realizar investigaciones futuras para reafirmar lo que indican los artículos bibliográficos analizados.

Por otra parte, se relaciona el síndrome antifosfolípido con otras enfermedades, siendo así la aparición del síndrome consecuencia directa de una enfermedad principal, donde varios investigadores realizaron una esquematización de las enfermedades asociadas al síndrome, siendo la gran mayoría enfermedades autoinmunes, donde en la mayoría de los casos se conoce el proceder del desarrollo. En la siguiente figura se muestra las enfermedades asociadas con el síndrome.

Ilustración 14 Clasificación del síndrome antifosfolípido a nivel nacional

-
- Lupus eritematoso sistémico
 - Artritis idiopática juvenil
 - Polimialgia reumática
 - Esclerodermia
 - Poliarteritis nodosa
 - Policondritis recidivante
 - Arteritis de células gigantes
 - Arteritis de Takayasu
 - Síndrome de Evans
 - Anemia hemolítica autoinmune
 - Púrpura trombocitopénica autoinmune
 - Síndrome de Budd-Chiari
 - Trombosis del seno venoso central
-

* Tabla de elaboración propia.

Todas estas enfermedades tienen un comportamiento similar en cuanto al mecanismo de desarrollo, lo cual se ha diferenciado con los eventos trombóticos que es la caracterización específica del síndrome antifosfolípido con lo cual por medio de las pruebas de laboratorio mencionadas anteriormente se da la caracterización del síndrome.

CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

El siguiente capítulo se enfocará sobre conclusiones y sus respectivas recomendaciones, basadas en los resultados obtenidos de la investigación, de igual forma al capítulo anterior se establecerán las conclusiones y recomendaciones en función de cada objetivo específico.

Con respecto de la relación que existe entre el síndrome antifosfolípido y la población que consume este fármaco se encuentra una incidencia de la aparición del síndrome una vez que estos entran en contacto con el fármaco.

La incidencia de la aparición del síndrome antifosfolipídico se presentó en una relación de 1 a 5, evidenciando que por cada hombre se presentaron 5 casos de femeninas, siendo éstas la mayoría de un 80% de los casos, mientras que los hombres un 20%.

Ante esta relación se logró evidenciar la mayor incidencia en las personas de raza negra, siendo estos los más afectados, presentando las mismas relaciones y porcentajes mencionados en el texto anterior

Observando el comportamiento del fármaco una vez que es consumido, su mecanismo de acción, su vida media, su concentración plasmática en cuanto a la cantidad de fármaco libre se puede afirmar que los altos niveles de fármaco libre actúan sobre los sitios diana, lo que hace que en el organismo exista una gran cantidad de fármaco libre (cloroquina).

Esto genera que existan otras reacciones en el organismo que hacen que se desencadene otras reacciones que, posiblemente, realicen modificaciones que permitan la

formación de trombos o que se desencadene la formación de trombos como un factor desencadenante.

Se ha demostrado que los riesgos existen de desarrollar el síndrome una vez que se expone a individuo al contacto con la droga, por lo cual es uno de los factores por tomar en cuenta, respaldado con los antecedentes mencionados a nivel regional.

Ante los eventos de exposición del fármaco, podemos decir que estamos en presencia de un efecto secundario del fármaco, la presencia de altas concentraciones plasmáticas del fármaco genere interacciones a nivel de lipoproteínas que permiten que se desarrolle el síndrome antifosfolipídico.

El factor hereditario sale por relucir ante este evento, como se observó en varios casos a nivel regional y nacional en donde se evidencia una predisposición con antecedentes familiares en donde salen por destacar nuevos casos en nuevas generaciones.

La relación que existe o la similitud con otras patologías han generado una preocupación, esto debido a que la probabilidad de la aparición del síndrome se incrementa debido a que un individuo es diagnosticado con una enfermedad autoinmune, el riesgo de la aparición del Saf se incrementa.

Enfermedades autoinmunes como Lupus Erimatoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Psoriasis, enfermedades celiacas son las que predominan en la aparición de síndrome antifosfolipídico, con lo que la relación existente entre el síndrome y las enfermedades autoinmunes es muy cercana.

Recomendaciones

A nivel institucional, ayudar a proyectar a la Caja Costarricenses del Seguro Social un grupo de interdisciplinario de profesionales altamente capacitado en la materia referente al síndrome antifosfolípido, que facilite la actualización de terapias alternativas.

A las universidades, dentro de sus planes de estudios relacionados en las carreras de salud, se pueda abrir un espacio relacionado a tratamientos alternativos, ya que de esta manera los futuros profesionales salgan mejor capacitados sobre el tema evitando con ello el desconocimiento médico que los pacientes en crisis puedan tener.

Que se fomente la investigación dentro de los centros médicos, tanto públicos como privados, para poder así realizar publicaciones más precisas sobre el manejo del síndrome, además de tener mayor conocimiento para poder brindar un diagnóstico más exacto, que le brinde mayor tiempo de respuesta a los profesionales en salud.

Al Ministerio de Salud del país, que realice capacitaciones y actualizaciones relacionados con el síndrome para refrescar los conocimientos sobre el tema y mantener a los profesionales con la última información del manejo de la situación, tanto a los médicos y farmacéuticos.

A los centros educativos en donde se realizan investigaciones incentivar por hacer publicaciones con carácter científico para enriquecer el conocimiento sobre el síndrome y así tener mucha más información a disposición y brindar un panorama más claro sobre el tema.

Al Colegio de Farmacéuticos, realizar investigaciones sobre el fármaco, capacitar el personal por medio de investigaciones, tanto a los farmacéuticos como médicos en conjunto para actualizar a los profesionales en salud.

Bibliografía

- Abrahams, V. A. (2014). Effect of Hydroxychloroquine on Antiphospholipid, . *Tropoblast Function*, 71-164.
- Ahlam, A. (2016). current status and prospects for the treatment. *Current satatus and prospects for the tratment*, 34-54.
- Alfaro, P. (2009). Síndrome Antifosfolípídico. *Síndrome antifosfolípídico Costa Rica Y Centroamérica* , 313-317.
- Anderson, R. (1988). Catastrophic antiphospholipid syndrome. . *Clinical and laboratory features of 50 patients. Medicine*, 195-207.
- Andreoli, L. B. (2016). Recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid síndrome. *Síndrome antifosfolípídico*, 160- 195.
- Andreoli, L. B. (s.f.). Recomendations F.
- Barba, J. (2003). *Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos*. Ciudad de México.
- Begorre, M. B. (2018). *Hydroxychloroquine partially prevents endothelial dysfunction induced by anti-beta2-GPI antibodies in an in vivo mouse model of antiphospholipid síndrome*. Francia .
- Belizna, C. (2015). Hidroxicloroquina como un antitrombótico en el síndrome antifosfolípido. *Hidroxicloroquina como un antitrombótico en el síndrome antifosfolípido*, 2-16.
- Belizna, C. (2015). Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome . *Internal Medicine*, 1082-1088.

- Belmont, H. E. (2018). *Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease*. Estados Unidos, .
- Blanes, C. C. (2015). Síndrome Antifosfolipídico. *Síndrome antifosfolipídico*, 265-278.
- Bolaños, G. L. (2015). Síndrome antifosfolipídico en Obstetricia en Costa Rica. *Revista medica* , 606-617.
- Bovea, G. (2006). *SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDO DEL GERONTE ASOCIADO A MALIGNIDAD*. Colombia .
- Breen, K. (2017). Hidroxicloroquina para mejorar el resultado del embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (HYPATIA) Protocolo: un ensayo multinacional de asignación aleatoria controlada de hidroxicloroquina versus placebo, además del tratamiento estándar en mu. *Sidrome antifosfolipidico*, 1- 31.
- Calvo, I. (2015). *Síndrome antifosfolipídico y su incidencia*. España.
- Camacho, M. (2014). Síndrome antifosfolipídico en pediatría. *Síndrome antifosfolipídico en pediatría*, 79-89.
- Canisius, A. L. (2016). Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signalling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase. *Hidroxicloroquina inhivision* , 210-276.
- Chavez, L. A. (2015). Immunotherapy in antiphospholipid síndrome. *Immunotherapy in antiphospholipid síndrome*, 161-177.
- Cruz, D. (2016). Síndrome de Anticuerpos antifosfolipídicos . *Síndrome antifosfolipídico, patogenesis, diagnóstico y tratamiento*, 256-261.
- Danza, A. (2016). Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas . *Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas* , 231-251.
- Decoa, R. (2006). Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome.,. *Arachchillage and Mike Laffan Department of Haematology*, 353-367.

- Doruh, e. C. (2014). International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment . *International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment* , 465-478.
- Foster, S. K. (2012). Antiphospholipid antibody. *Síndrome antifosfolipídico*, 528-532.
- Guillermo, J. P. (2016). El síndrome antifosfolípídico en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *El síndrome antifosfolípídico en pacientes con lupus eritematoso sistémico*, 32-45.
- Jimenez, P. (2006). Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades Reumáticas Mercedes . *Servivio de Reumatología*, 181-199.
- Lazo, P. (2008). Anticuerpos anticardiolipina en niños y niñas costarricenses con Lupus Eritematoso. *Anticuerpos anticardiolipina en niños y niñas costarricenses con Lupus Eritematoso*, 11-19.
- M., B. (2016). Hidroxicloroquina para mejorar el resultado del embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (HYPATIA) Protocolo: un ensayo multinacional de asignación aleatoria controlada de hidroxicloroquina versus placebo, además del tratamiento estándar en mu. *Efectos de la Hidroxicloroquina*, 1-11.
- Merashli, M. H. (2015). Antiphospholipid syndrome: an update. . *Division of Women's Health King's* , 101-111.
- Montoya, S. F. (2017). *Automedicación familiar un problema de salud*. Colombia: Antioquia.
- Moya, L. (2018). Síndrome antifosfolípido en un paciente de un mes de edad. Informe del caso de un niño latinoamericano y revisión de la literatura . *Síndrome antifosfolípido en un paciente de un mes de edad. Informe del caso de un niño latinoamericano y revisión de la literatura* , 147-161.
- Murcada, G. (2016). The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment . *The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment* , 260-275.

- Pappalardo, F. (2016).) El síndrome antifosfolipídico: desde fisiopatología al tratamiento.)
El síndrome antifosfolipídico: desde fisiopatología al tratamiento, 260-276.
- Ruiz, G. I. (2010). Síndrome antifosfolipídico. *Síndrome Antifosfolipídico*, 23- 45.
- Scheriber, M. (2008). El embarazo y el síndrome antifosfolipídico. *Síndrome Antifosfolipídico*, 26-32.
- Schreiber, K. B. (2017). *The effect of hydroxychloroquine on haemostasis, complement, inflammation and angiogenesis in patients with antiphospholipid antibodies*. Inlaterra.
- Sciascia, B. H. (2015). *The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies* S. Argentina .
- Sciascia, S. (2015). El impacto del tratamiento con hidroxiclороquina en el resultado del embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos . *El impacto del tratamiento con hidroxiclороquina en el resultado del embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos* , 434-443.
- Velázquez, B. (2015). *Farmacología Básica y Clínica*. México: Panamericana .