

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA Y DOCTORADO EN FARMACIA**

**Título de la investigación:**

“Terapias farmacológicas alternativas en el manejo terapéutico sintomático y crónico del síndrome antifosfolipídico y el síndrome antifosfolipídico catastrófico: revisión de la literatura sobre terapias emergentes y sus posibles efectos secundarios”

**Nombre del estudiante:**

David Andrés Acuña Barboza

**Tutor:**

Dennis Valverde Cruz

**Sede Aranjuez**

**Mayo, 2026**

## **I. Resumen**

La presente investigación tiene como objetivo realizar una recopilación de datos actualizados sobre el tratamiento general del síndrome antifosfolípido, su perfil de seguridad y efectos secundarios, así como sobre el estado del arte de terapias emergentes que cuenten con un perfil de seguridad más favorable para el paciente además de una menor incidencia de efectos secundarios, además de una valoración de su eficacia, con el fin de ejercer recomendaciones a los profesionales de la salud que tienen implicación en el tratamiento de estos pacientes, incluyendo a los farmacéuticos.

Como parte de la metodología empleada, se realizó una revisión de la literatura existente hasta el momento sobre las terapias convencionales como emergentes, en la cual se realiza un análisis exhaustivo de la información existente para llegar a un punto de inflexión en el que se llegue a una conclusión certera sobre la eficacia y el perfil de seguridad de los tratamientos convencionales y emergentes de la patología, con un enfoque narrativo y comparativo que ofrece un adecuado análisis y contraste de los objetivos planteados en cuestión.

Como parte de los resultados generales, se observó que los tratamientos convencionales se basan en la anticoagulación y el uso de antiinflamatorios esteroideos, siendo que los mismos cuentan con efectos secundarios perjudiciales para el paciente, sobre todo a largo plazo. Las terapias emergentes documentadas se basan en el uso de anticuerpos monoclonales, terapia de recambio plasmático terapéutico, inmunosupresores, inmunomoduladores y terapias utilizadas para otro tipo de padecimientos, tales como estatinas y suplementos, así como ácidos grasos omega-3, de los cuales se ha demostrado un efecto terapéutico adecuado en los estudios realizados.

Como parte de las conclusiones, se determinó que existen efectos adversos que resultan perjudiciales a largo plazo para los pacientes que utilizan la terapia convencional basada en anticoagulantes y corticoesteroides tanto a nivel físico como a nivel emocional, a pesar de que cuentan con una eficacia clínica comprobada en estudios a gran escala realizados en pacientes que padecen esta patología, por lo cual se debe realizar un abordaje integral por

parte de los profesionales de la salud pertinentes para asegurar el bienestar del paciente en cuestión.

Por otro lado, las terapias emergentes documentadas cuentan con una adecuada eficacia a nivel clínico, además de mostrar un perfil de efectos adversos de menor severidad si se comparan con el tratamiento convencional. Sin embargo, el gran impedimento que dificulta la inclusión de estos tratamientos dentro del esquema de primera línea es la ausencia de estudios a gran escala en pacientes con el síndrome. Los tratamientos emergentes han demostrado ser candidatos óptimos para la realización de estudios que aseguren su adecuada seguridad y promuevan su utilización en los pacientes que los requieran como alternativa al tratamiento convencional y sus efectos adversos reportados.

## **II. Agradecimientos**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento, en primer lugar, a la Universidad Internacional de las Américas por brindarme la oportunidad de formarme como profesional y por ofrecerme las herramientas necesarias para alcanzar este sueño.

A cada uno de los docentes que me acompañaron en este trayecto, gracias por compartir sus conocimientos, su paciencia y por motivarme a dar siempre un paso más allá de mis propios límites, especialmente a mi tutor, el doctor Dennis Valverde Cruz, el cual me brindó su apoyo y guía incondicional desde el primer momento en el que se inició el desarrollo del presente trabajo de investigación.

A mi familia por darme su voto de confianza y permitirme llegar hasta este punto de finalización, ya que su apoyo económico y emocional durante todo este proceso fue lo que me impulsó a seguir adelante y no rendirme ante las distintas y variadas adversidades que se presentaron durante estos años de estudio y proceso. Gracias por iniciar este camino e impulsarme a llegar hasta el final

Por último, agradezco a todos y cada uno de mis amigos, los cuales estuvieron presentes durante todo este proceso dando su apoyo y compañía incondicional, a mi novia, que me ha mostrado lo que es el verdadero amor que necesité durante este proceso y a todos aquellos que, de una u otra forma, dejaron huella en mi vida durante esta travesía.

Hoy, cierro esta etapa con la certeza de que los sueños se cumplen cuando se trabaja con perseverancia, humildad y fe.

### **III. Dedicatoria**

Deseo dedicar este Trabajo Final de Graduación a todas aquellas personas que, a lo largo de estos años de formación académica, han sido mi apoyo e inspiración para no rendirme y seguir persiguiendo mis sueños.

Dedico este logro, en primer lugar, a mi madre, quien ha sido mi guía y mi más grande ejemplo de valentía, y amor incondicional. Por cada palabra de aliento, por cada sacrificio hecho en silencio y por enseñarme que los sueños se alcanzan con disciplina y esfuerzo. A mi padre, quien ha estado presente desde el primer día y cuyo apoyo me ha marcado de manera inequívoca tanto a nivel personal como profesional. A mis tíos y abuela que, de igual forma, me han demostrado su apoyo incondicional durante todo este proceso, me han tendido su mano y nunca me han dejado de lado.

También quiero dedicarlo a mi amiga Natasha, quien sé que me mira desde el cielo. A pesar de que no te tengo físicamente conmigo, siempre siento tu presencia en mi vida de alguna manera. Hoy, estoy concluyendo esta etapa que germinó de la semillita que plantaste hace ya un tiempo, y todos y cada uno de los éxitos que he tenido y que podré tener en un futuro serán gracias al apoyo que siempre me brindaste junto con tu sincera amistad. Esta dedicatoria es especial para ti. Gracias por mostrarme que en realidad todo valía la pena y que siempre existe una luz al final del túnel, gracias por el tiempo que compartiste conmigo. Te extraño mucho.

A mi familia en general, quienes, con su cariño, sus consejos y su fe en mí, siempre me recordaron que nunca estaba solo en este camino. Sus palabras y gestos de apoyo fueron el motor que me impulsó a levantarme aun en los momentos en los que pensaba que no valía la pena levantarse.

A mis amigos, siempre incondicionales, con quienes he compartido tantos momentos, quiero dar este espacio para dedicar este triunfo a ustedes y su incondicional amistad. Sin su apoyo y comprensión, nunca hubiese podido lograr culminar esta etapa de manera adecuada. Que este sea uno de los muchos logros que vamos a compartir juntos, y que siempre nuestra amistad prevalezca ante cualquier adversidad.

## **IV. Tabla de contenidos**

<b>I. Resumen .....</b>	<b>II</b>
<b>II. Agradecimientos .....</b>	<b>III</b>
<b>III. Dedicatoria .....</b>	<b>IV</b>
<b>V. Lista de tablas .....</b>	<b>VIII</b>
<b>VI. Lista de figuras .....</b>	<b>IX</b>
<b>VII. Lista de abreviaturas.....</b>	<b>IX</b>
<b>CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Introducción .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2. Planteamiento del problema .....</b>	<b>14</b>
<b>1.3. Objetivos.....</b>	<b>15</b>
<b>1.3.1. Objetivo general.....</b>	<b>15</b>
<b>1.3.2. Objetivos específicos.....</b>	<b>16</b>
<b>1.4. Justificación.....</b>	<b>16</b>
<b>1.5. Antecedentes .....</b>	<b>20</b>
<b>1.5.1. Antecedentes históricos .....</b>	<b>20</b>
<b>1.5.2. Antecedentes internacionales .....</b>	<b>26</b>
<b>1.5.3. Antecedentes nacionales.....</b>	<b>35</b>
<b>CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>1</b>
<b>2.1 Definición y marco histórico de las enfermedades autoinmunitarias .....</b>	<b>43</b>
<b>2.1.1 Definición y mecanismos de una enfermedad autoinmunitaria .....</b>	<b>43</b>
<b>2.1.2 Marco histórico de enfermedades autoinmunitarias.....</b>	<b>48</b>
<b>2.2 Bases conceptuales y fisiopatológicas del síndrome antifosfolípido (SAF).....</b>	<b>51</b>
<b>2.2.1 Definición y características clínicas .....</b>	<b>51</b>
<b>2.2.2 Epidemiología e incidencia a nivel mundial, regional y nacional.....</b>	<b>54</b>

2.2.3	<b>    Criterios para diagnosticar el padecimiento</b> .....	56
2.2.4	<b>    Mecanismos fisiopatológicos implicados</b> .....	58
2.3	<b>Bases conceptuales y fisiopatológicas del síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFc)</b> .....	63
2.3.1	<b>    Definición y principales diferenciaciones con el SAF</b> .....	63
2.3.2	<b>    Manifestaciones clínicas principales y criterios diagnósticos</b> .....	66
2.4	<b>Terapias usuales para el manejo sintomático y crónico: criterios riesgo-beneficio y limitaciones</b> .....	69
2.4.1	<b>    Anticoagulación estándar</b> .....	69
2.4.2	<b>    Corticoides, inmunoglobulinas y plasmaféresis en SAFc</b> .....	72
2.5	<b>Necesidad de exploración e investigación de nuevas alternativas terapéuticas</b> ..	80
2.5.1	<b>    Resistencia al tratamiento convencional, efectos secundarios y refractariedad</b> .....	80
2.6	<b>Terapias farmacológicas emergentes, novedosas y alternativas</b> .....	82
2.6.1	<b>    Terapias biológicas o inmunomoduladoras</b> .....	82
2.6.2	<b>    Anticoagulantes orales directos</b> .....	86
2.6.3	<b>    Inmunosupresores</b> .....	88
2.6.3	<b>    Otros tratamientos no convencionales</b> .....	93
2.7	<b>Perspectivas futuras sobre seguridad y aplicación de terapias emergentes</b> .....	96
2.7.1	<b>    Proyecciones sobre la aplicación de terapias emergentes</b> .....	96
2.7.2	<b>    Proyecciones y aspectos de la calidad de vida</b> .....	97
<b>CAPÍTULO III – MARCO METODOLÓGICO</b> .....		31
3.1	<b>    Enfoque metodológico</b> .....	101
3.2	<b>    Tipo de investigación</b> .....	102
3.3	<b>    Fuentes de información</b> .....	102
3.4	<b>    Criterios de búsqueda</b> .....	103

3.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	106
3.6 Algoritmo.....	108
3.7 Clasificación según nivel evidencia .....	109
<b>CAPÍTULO IV – ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>0</b>
<b>4.1 Objetivo 1. Describir los fundamentos de los tratamientos convencionales para el síndrome antifosfolipídico y su variante catastrófica reconociendo sus alcances y limitaciones en la práctica clínica.....</b>	<b>111</b>
4.1.1 Diferenciación entre los factores etiológicos y fisiológicos de las patologías .....	111
4.1.2 Esquema de tratamiento anticoagulante .....	112
4.1.3 Esquema de tratamiento con glucocorticoides.....	118
<b>4.2 Objetivo 2. Examinar las terapias emergentes documentadas en la literatura reciente comprendiendo sus mecanismos de acción y el nivel de evidencia disponible .....</b>	<b>121</b>
4.2.1 Plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas .....	122
4.2.2 Terapias biológicas e inmunomoduladoras .....	126
4.2.3 Anticoagulantes orales directos .....	128
4.2.4 Tratamiento con inmunosupresores.....	130
4.2.5 Estatinas y ácidos grasos omega-3 .....	132
<b>4.3 Objetivo 3. Analizar los perfiles de seguridad de los tratamientos alternativos estimando su impacto en la salud y la calidad de vida de los pacientes .....</b>	<b>135</b>
<b>CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>89</b>
<b>5.1 Conclusiones.....</b>	<b>143</b>
<b>Objetivo 1. Describir los fundamentos de los tratamientos convencionales para el síndrome antifosfolipídico y su variante catastrófica reconociendo sus alcances y limitaciones en la práctica clínica.....</b>	<b>143</b>

<b>Objetivo 2. Examinar las terapias emergentes documentadas en la literatura reciente comprendiendo sus mecanismos de acción y el nivel de evidencia disponible.....</b>	<b>144</b>
<b>Objetivo 3. Analizar los perfiles de seguridad de los tratamientos alternativos estimando su impacto en la salud y la calidad de vida de los pacientes .....</b>	<b>146</b>
<b>5.2 Recomendaciones.....</b>	<b>148</b>
<b>5.2.1 Uso de medicamentos y acompañamiento para el tratamiento de pacientes con SAF y SAFc .....</b>	<b>149</b>
<b>5.2.2 Desarrollo del tema a nivel investigativo.....</b>	<b>150</b>
<b>5.2.3 Instituciones y establecimientos de salud .....</b>	<b>150</b>
<b>5.2.4 Futuras investigaciones .....</b>	<b>151</b>
<b>CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>131</b>
<b>CAPÍTULO VII – ANEXOS.....</b>	<b>141</b>

## **V. Lista de tablas**

<b>Tabla 1. Prevalencia de SAF en varias regiones del mundo .....</b>	<b>55</b>
<b>Tabla 2. Comparaciones entre criterios de Sapporo y criterios ACR/EULAR.....</b>	<b>57</b>
<b>Tabla 3. Diferencias entre el SAF y el SAFc.....</b>	<b>65</b>
<b>Tabla 4. Efectos secundarios principales de los fármacos de primera línea contra el SAF y el SAFc.....</b>	<b>81</b>
<b>Tabla 5. Comparación de la probabilidad de AVKs y DOACs de provocar o contribuir a la incidencia de distintos riesgos tromboembólicos .....</b>	<b>88</b>
<b>Tabla 6. Manejo de complicaciones derivadas del SAF con inmunoterapia .....</b>	<b>92</b>
<b>Tabla 7. Incidencia de trombosis en pacientes con SAF a los que se les administró estatinas .....</b>	<b>94</b>
<b>Tabla 8. Principales manifestaciones de pacientes con diagnóstico de SAF con respecto a su salud mental .....</b>	<b>98</b>
<b>Tabla 9. Criterios de búsqueda.....</b>	<b>103</b>

<b>Tabla 10. Criterios de inclusión y exclusión</b> .....	106
<b>Tabla 11. Cantidad de artículos según nivel de evidencia</b> .....	109
<b>Tabla 12. Ventajas y limitaciones entre las HBPM, HNF y AVK en el manejo del SAF y el SAFc</b> .....	115
<b>Tabla 13. Ventajas principales de la plasmaféresis y la administración de IgIV como terapias complementarias</b> .....	124
<b>Tabla 14 Desventajas de la plasmaféresis y la administración de IgIV como terapias complementarias</b> .....	125
<b>Tabla 15. Principales características de seguridad de los anticuerpos monoclonales utilizados en el SAF</b> .....	137

## VI. Lista de figuras

<b>Figura 1. Algoritmo utilizado para la búsqueda de información</b> .....	108
--	-----

## VII. Lista de abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Concepto</b>
AL	Anticoagulante lúpico
AVK	Antagonistas de la vitamina K
$\beta$ 2GPI	Beta 2 glicoproteína
CAR-T	Terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico
CPX	Ciclofosfamida
DOACs	Anticoagulantes orales directos
FT	Factor tisular
HBPM	Heparinas de bajo peso molecular
HCQ	Hidroxicloroquina
HNF	Heparina no fraccionada
INR	Radio internacional normalizado
IgG	Inmunoglobulina tipo G
IgIV	Inmunoglobulinas intravenosas
LES	Lupus eritematoso sistémico
mAbs	Anticuerpos monoclonales
MTX	Metotrexato
RAM	Reacción adversa medicamentosa

SAF	Síndrome antifosfolipídico
SAFc	Síndrome antifosfolipídico catastrófico
TMP-SMX	Trimetropim-Sulfametoxazol
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
TPE	Intercambio terapéutico plasmático
TPT	Tiempo parcial de protrombina

# **CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN**

## 1.1. Introducción

El síndrome antifosfolipídico es una enfermedad perteneciente a la categoría de las llamadas enfermedades autoinmunitarias, siendo las mismas diversos problemas de salud en los que ciertos componentes del sistema inmunológico del individuo actúan en contra del organismo en sí, provocando desórdenes que pueden ir desde procesos inflamatorios hasta abundantes sangrados fruto de la destrucción de procesos hemostáticos naturales del organismo.

Se ha identificado una cantidad considerable de trastornos autoinmunitarios dentro de este grupo de patologías, los cuales se dan a conocer mediante los diversos mecanismos fisiopatológicos que hacen posible diferenciar un trastorno de otro, esto gracias a aspectos claves en cada enfermedad que logran alteraciones características en órganos diana, así como alteraciones en perfiles de laboratorio que hacen que el diagnóstico de una determinada enfermedad autoinmunitaria sea más certero.

El heterogéneo grupo de enfermedades autoinmunitarias incluye el lupus eritematoso sistémico, caracterizado por procesos inflamatorios en órganos y tejidos como la piel, los riñones y el corazón, la artritis reumatoide que cursa con procesos inflamatorios crónicos en las articulaciones, el síndrome de Sjögren que afecta glándulas secretoras, la tiroiditis de Hashimoto que destruye progresivamente la glándula tiroides, la diabetes mellitus tipo 1, que cursa con la destrucción de los islotes del páncreas encargados de la secreción de insulina<sup>1</sup> y la miastenia grave, en la cual se deterioran los receptores colinérgicos ubicados en la zona muscular, causando una pronunciada debilidad motora y muscular.

A excepción de los ya comentados, existe otra gran variedad de trastornos provocados por el mal funcionamiento del sistema inmunológico cuyo mecanismo fisiopatológico incluye procesos más complejos que, por ende, afectan en una mayor proporción al bienestar del individuo que padezca la condición a pesar de contar con una baja incidencia si se compara con los trastornos más convencionales. Dentro de este grupo de trastornos autoinmunitarios poco usuales se encuentra el síndrome antifosfolipídico, así como su variación: el síndrome antifosfolipídico catastrófico.

La fisiopatología de esta condición cursa con un mecanismo simple pero que acarrea grandes consecuencias a nivel multiorgánico, ya que trae consecuencias a nivel sanguíneo que pueden desencadenar condiciones subyacentes que a su vez contribuyen con la peligrosidad del síndrome para la vida del paciente. A grandes rasgos, el síndrome antifosfolipídico promueve la formación de anticuerpos que destruyen los fosfolípidos en la membrana celular, lo que conlleva al impedimento de las funciones normales dentro de la célula y que tiene repercusión, sobre todo, a nivel de la cascada de coagulación<sup>2</sup>.

La variante de este síndrome, la variante catastrófica, se rige por el mismo principio, más sin embargo resulta ser mucho más peligroso debido a que se manifiesta como un ataque fulminante a las células de diversos órganos diana, lo que desencadena un fallo multiorgánico en cuestión de días que requiere una adecuada intervención para salvar la vida del paciente.

Dentro del tratamiento para el síndrome antifosfolipídico y su variante catastrófica se incluyen grupos de moléculas con efectos terapéuticos varios, tales como corticoides, anticoagulantes, anticuerpos monoclonales y heparinas<sup>2</sup>. Aunque funcionales, estos grupos de fármacos cuentan con efectos adversos y/o secundarios que pueden afectar la cotidianidad del paciente, así como presentar otros problemas a largo plazo como el sangrado abundante o la inmunosupresión.

La importancia de realizar revisiones exhaustivas de los perfiles farmacoterapéuticos del paciente en este tipo de casos se basa en la posibilidad de que el paciente desarrolle una condición consecuencia de los efectos colaterales del tratamiento que ya recibe para el tratamiento del síndrome antifosfolipídico, lo que puede complicar su ya delicado estado de salud.

Bajo esta contextualización, la presente investigación tiene como fin elaborar una búsqueda exhaustiva en la bibliografía académica actualizada con el propósito de encontrar propuestas de tratamientos innovadores para esta patología específica, tratamientos que puedan contar con una alta tasa de éxito en el tratamiento según la evidencia científica disponible, a la vez que presente un perfil de efectos secundarios que sean relativamente comunes y sencillos de manejar tanto en ambientes intrahospitalarios como en ambientes ambulatorios.

## 1.2. Planteamiento del problema

El síndrome antifosfolípido cursa con una sintomatología que, si bien es diversa, comparte un factor común en la mayoría de los casos, el cual es la afectación a nivel del torrente sanguíneo que desencadena eventos trombóticos que pueden evolucionar a isquemias y necrosis de tejidos internos.

Los eventos de crisis aumentan en casos donde se conoce que se padece la variación catastrófica, sin embargo, esto no significa que pacientes con el síndrome base estén exentos de sufrir episodios trombóticos en crisis, los cuales cuentan con apariciones episódicas que dependen del paciente<sup>3</sup>.

El tratamiento más utilizado en la actualidad se basa en la combinación de heparinas de bajo peso molecular y dosis bajas de ácido acetilsalicílico (aspirina) como método de anticoagulación por tiempo indefinido<sup>3</sup>. En la mayor parte de los casos, el tratamiento resulta ser efectivo para el control de crisis, específicamente en el 60,6 % de los pacientes que cursan con la enfermedad<sup>3</sup>, sin embargo, se debe tomar en consideración los efectos adversos secundarios al uso de estos medicamentos en combinación durante periodos prolongados de tiempo.

Por otro lado, se conoce que el tratamiento convencional con antagonistas de la vitamina K ha sido útil en un 42,4 % de la totalidad de pacientes mencionados con anterioridad<sup>3</sup>. La utilidad de este grupo terapéutico se ve respaldada con este dato, ya que cumple a cabalidad con el objetivo terapéutico deseado, disminuyendo los niveles de vitamina K y, por ende, la formación de los factores de coagulación dependientes de la misma.

Ambos medicamentos se encuentran autorizados como anticoagulantes. Por el lado de la aspirina, el riesgo de su uso prolongado se basa en sangrados internos, así como un aumento en el riesgo de padecer sangrado gástrico debido a su condición de antiinflamatorio no esteroideo<sup>4</sup>, sin embargo, este riesgo resulta modesto en comparación con el beneficio antitrombótico que brinda.

Estos riesgos ya mencionados aumentan en la terapia convencional, la cual incluye heparinas de bajo peso molecular en combinación con la aspirina. Esto se debe a que el uso

de heparinas a largo plazo, aparte de elevar el riesgo de sangrado interno o externo y la aparición de reacciones cutáneas, aumenta el riesgo de trombocitopenia en pacientes con y sin antecedentes<sup>3</sup>.

Por otro lado, las distintas guías para el manejo del síndrome avalan el uso de tratamientos tales como los corticoides se instala debido a su capacidad de actuar como inmunosupresores y antiinflamatorios, mientras que también se contempla el uso de anticoagulantes orales y de anticuerpos monoclonales como terapia complementaria y/o de apoyo.

Pero, al igual que los tratamientos ya mencionados con anterioridad, se conoce que estas alternativas cuentan con un amplio perfil de efectos adversos que pueden poner en riesgo la vida del paciente si no se monitorizan de manera adecuada, además de que se debe garantizar una individualización del tratamiento para realizar todas las observaciones pertinentes y realizar los cambios respectivos necesarios.

Expuestos los puntos anteriores y, ante la necesidad de encontrar moléculas novedosas que, en comparación con los tratamientos convencionales ofrecidos en las guías, muestren un perfil de efectos secundarios más favorable, se origina la siguiente pregunta de investigación: “¿Qué evidencia reporta la literatura científica sobre la eficacia clínica y los efectos secundarios de las terapias farmacológicas alternativas en el manejo sintomático y crónico del síndrome antifosfolipídico y del síndrome antifosfolipídico catastrófico?”

### **1.3. Objetivos**

Como parte de los objetivos, se busca establecer un punto de llegada al cual acceder durante la realización de la investigación. La respuesta a los objetivos que se plantean a continuación, así como a la pregunta de investigación ya expuesta, determinan el rumbo de la investigación y las determinaciones finales que se originan después de realizar una búsqueda exhaustiva de información.

#### **1.3.1. Objetivo general**

Analizar la literatura científica sobre terapias farmacológicas alternativas en el manejo del síndrome antifosfolipídico y del síndrome antifosfolipídico catastrófico para la valoración de su eficacia clínica y los principales efectos secundarios reportados.

### **1.3.2. Objetivos específicos**

Describir los fundamentos de los tratamientos convencionales para el síndrome antifosfolipídico y su variante catastrófica reconociendo sus alcances y limitaciones en la práctica clínica.

Examinar las terapias emergentes documentadas en la literatura reciente comprendiendo sus mecanismos de acción y el nivel de evidencia disponible.

Analizar los perfiles de seguridad de los tratamientos alternativos estimando su impacto en la salud y la calidad de vida de los pacientes.

## **1.4. Justificación**

Como toda condición patológica autoinmunitaria, el síndrome antifosfolipídico cuenta con una incidencia relativamente baja en la población general, siendo una patología que, por cada 100 000 personas, llega a afectar a 0.45 hombres y 4.45 mujeres<sup>6</sup>. Al contar con una baja incidencia, es importante señalar que las personas que padecen la enfermedad pueden contar con dificultades al momento de acceder al tratamiento más avanzado y efectivo debido a que el mismo no es producido en la misma cantidad que fármacos indicados en condiciones más convencionales.

Por otro lado, se conoce que, a pesar de contar con una baja incidencia, el síndrome antifosfolipídico cuenta con una tasa de mortalidad muy elevada, especialmente en zonas geográficas con un acceso al tratamiento más restringido, tales como Latinoamérica, específicamente en México, en donde se alcanzan porcentajes de mortalidad que llega hasta el 68 % en una serie de 12 casos hallados<sup>7</sup>.

La alta mortalidad de esta condición deja en evidencia que existe una brecha en el tratamiento de esta patología. Los escasos reportes de casos hacen que se considere que la misma es una condición en la cual no es rentable invertir grandes cantidades de tratamiento, sin embargo, el estudio de Del Carpio *et al*<sup>7</sup> deja en evidencia que muchos casos no son reportados y que, por ende, las estadísticas oficiales se ven disminuidas. Esto a su vez contribuye a que estos casos no reportados se traten de una manera ambigua e incorrecta.

Un aspecto por considerar son las opciones de tratamiento que ofrecen distintas guías clínicas para el manejo de la condición y su variante catastrófica. Por un lado, la guía MERCK<sup>8</sup> indica que el manejo óptimo e inicial para el síndrome en su variación no catastrófica está dado por anticoagulación con warfarina por plazo indefinido, además del uso ocasional de heparinas de bajo peso molecular, heparinas no fraccionadas y dosis bajas de aspirina.

En el caso del síndrome antifosfolipídico catastrófico la guía recomienda dosis altas de corticoesteroides, así como distintos anticoagulantes orales y parenterales, y en etapas más complejas se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales y plasmaféresis de ser posible<sup>6</sup>.

Con respecto a la guía ofrecida por EULAR<sup>9</sup>, esta clasifica a los pacientes según su perfil de riesgo. Para pacientes con riesgo de trombosis se recomiendan dosis bajas de aspirina, mientras que para pacientes con una trombosis venosa profunda en curso se recomienda anticoagulación oral junto con heparinas parenterales.

Además, la guía EULAR incluye recomendaciones para pacientes en estado de embarazo, para las cuales se aconsejan dosis bajas de aspirina, así como heparinas de bajo peso molecular. Para la variante catastrófica se mencionan las mismas directrices de la guía MERCK, con la diferenciación de que se hace la recomendación de inmunoglobulina intravenosa de ser necesario<sup>9</sup>.

La guía disponible en la Sociedad Española de Medicina Interna<sup>10</sup> hace énfasis en el síndrome antifosfolipídico con complicación trombótica y en el manejo obstetra de pacientes en estado de gestación. Para pacientes con riesgo de complicación trombótica se recomienda el uso de antagonistas de vitamina K, mientras que para pacientes en estado de gestación es útil el uso de aspirina junto con heparinas de bajo peso molecular.

Como se puede observar en los puntos ya detallados, las guías disponibles priorizan el uso de distintos grupos de fármacos según la naturaleza y las complicaciones que cada paciente padezca. Se puede destacar el uso de anticoagulantes, que incluyen antagonistas de la vitamina K como la Warfarina, así como otros anticoagulantes orales como el apixabán o el dabigatrán. De igual manera, se incluye dentro de este grupo a las heparinas, las cuales se administran por vía parenteral.

Se denota la predilección del uso del ácido acetilsalicílico o aspirina en dosis bajas para pacientes en estado gestante debido al perfil de seguridad favorable en aspectos de riesgo-beneficio si se utiliza en dosis bajas, mientras que destaca también el uso de heparinas para mantener favorable el estado de salud de la paciente sin comprometer la integridad del feto en gestación

De igual manera, las guías mencionan el uso de corticoides a nivel sistémico, esto para reducir la respuesta inflamatoria del organismo ante el desorden a nivel sanguíneo, además de suprimir la respuesta inmunitaria, lo que disminuye la frecuencia de formación de los anticuerpos responsables de la destrucción fosfolipídica.

Por otro lado, el uso de plasmaféresis y anticuerpos monoclonales está reservado para los casos más graves, ya que este tipo de tratamientos, en síntesis, disminuyen la cantidad de anticuerpos en el plasma sanguíneo, lo que a su vez reduce el impacto de la sintomatología de la enfermedad.

Ahora bien, se deben recalcar los efectos negativos que implica el uso de cada uno de los grupos de fármacos utilizados como terapia convencional en el manejo del síndrome antifosfolipídico y su variante catastrófica. En primer lugar, se debe tomar en cuenta el principal grupo terapéutico utilizado en el tratamiento de los síntomas: los anticoagulantes orales y parenterales.

Los anticoagulantes, independientemente de su vía de administración, suelen tener un perfil de efectos secundarios similar entre sí. Sin embargo, las heparinas cuentan con un margen terapéutico más estrecho, lo que las convierte en medicamentos que deben ser valorados en términos de riesgo-beneficio en pacientes predispuestos a hemorragias, ya que las mismas pueden tener como efecto secundario la aparición de sangrado digestivo, trombocitopenia y está relacionada con la osteoporosis al estimular la formación de osteoclastos y disminuir la formación de osteoblastos<sup>11</sup>.

Los anticoagulantes orales directos como el dabigatrán o el apixabán suelen contar con un inicio de acción más rápido y contar con menos interacciones que los antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, su uso prolongado puede provocar la aparición de hemorragias

gastrointestinales, así como provocar lesiones renales debido a su alta tasa de metabolismo renal, lo que puede cursar en una insuficiencia renal por el uso prolongado de los mismos<sup>12</sup>.

La warfarina es un antagonista de la vitamina K que ha demostrado eficacia para el control y profilaxis de eventos tromboembólicos. Sin embargo, su alta afinidad a proteína plasmática ha provocado la aparición de interacciones medicamentosas muy frecuentes, además de que comparte ciertos efectos secundarios con los anticoagulantes orales directos a la vez que presenta un inicio de acción más lento que estos. Entre sus efectos secundarios a su uso a largo plazo se encuentran osteoporosis y enfermedad renal relacionada con anticoagulantes<sup>13</sup>.

Los corticoesteroides tienen una alta implicación en el sistema endocrino, por lo que el uso prolongado de los mismos como inmunosupresores puede tener efectos no deseados a nivel hormonal, tales como la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, osteoporosis inducida, hiperglicemia inducida y miopatía esteroidea<sup>14</sup>, además de aumento de peso, supresión adrenal y alteraciones dermatológicas tales como laceraciones, estrías y hematomas<sup>15</sup>.

El uso de anticuerpos monoclonales tales como el eculizumab ha demostrado eficacia al reducir en gran medida la cantidad de anticuerpos blanco en el plasma sanguíneo, sin embargo, también se ha demostrado que el uso de estos anticuerpos en dosis altas y durante tiempos prolongados puede cursar con el desarrollo de anemia hemolítica, así como el desarrollo de trombocitopenia<sup>16</sup>. En estos casos, es recomendable suspender el tratamiento y comenzar con la terapia anticoagulante convencional.

Los grupos de fármacos expuestos en las guías clínicas oficiales cuentan con un efecto terapéutico positivo en la gran mayoría de casos en los cuales se sigue el régimen posológico adecuado, ya que la combinación de estos cubre por completo los sistemas orgánicos en los cuales el síndrome antifosfolipídico ejerce su sintomatología, siempre y cuando se respete la individualización de cada paciente.

A pesar de esto, el uso de cada uno de estos fármacos por lapsos de tiempo grandes e indefinidos es un gran factor de riesgo para el desarrollo de otros padecimientos concomitantes y secundarios al síndrome antifosfolipídico, lo que empeora de forma

exponencial el pronóstico de salud del paciente que cuente con varias condiciones concomitantes.

En Costa Rica no existe un estudio claro sobre la epidemiología e incidencia general del síndrome, aunque se conocen estudios en los que se evidencia el diagnóstico del síndrome en hospitales públicos. La investigación sobre moléculas con un perfil terapéutico viable para el tratamiento de la condición, pero con un perfil de efectos secundarios más accesible que las ya conocidas para un tratamiento a largo plazo sin duda es una contribución beneficiosa tanto para profesionales de la salud tratantes de esta condición como para los pacientes que la padecen y su calidad de vida.

## **1.5. Antecedentes**

Los antecedentes de la investigación se centran en una revisión de la evidencia científica sobre la enfermedad y su tratamiento disponible, esto con el fin de conocer las bases investigativas y la evolución de la información disponible sobre la enfermedad, siendo de importancia vital para establecer un punto de partida sobre la investigación del estado del arte en el tópico de tratamientos para la condición y la viabilidad que presenta esta.

### **1.5.1. Antecedentes históricos**

El objetivo principal de Szturmowicz (2009) en su revisión sistemática se basó en realizar una actualización de los tratamientos más actualizados para el síndrome antifosfolípido, además de reconocer la principal sintomatología asociada al padecimiento de este además de la afectación multiorgánica que caracteriza el padecimiento de la enfermedad<sup>17</sup>.

Como parte de la realización de la revisión, se tomó en consideración un análisis exhaustivo de la literatura disponible antes y durante el momento de la publicación de la revisión, haciendo especial énfasis en la descripción de los criterios para el diagnóstico, además de manifestaciones clínicas multiorgánicas características junto con las opciones de tratamiento disponibles<sup>17</sup>. Como parte de las conclusiones, la revisión hace hincapié en la fisiopatología multiorgánica del padecimiento, además de recalcar la importancia de la individualización de la terapia en cada paciente, especialmente en aquellos que cuentan con un mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos secundarios a la enfermedad<sup>17</sup>.

La descripción de los diversos signos multiorgánicos que son provocados por la patología sugiere distintas opciones de tratamiento disponibles para su aplicación a nivel sistémico, además de que resalta la utilidad de enfocar la terapia farmacológica en distintos sistemas orgánicos para garantizar la disminución de los niveles sintomáticos provocados por los desórdenes en la cascada de la coagulación

El estudio clínico llevado a cabo por Shih *et al* (2019) presenta un caso particular de lupus eritematoso con afectación neurológica relacionada con el síndrome antifosfolipídico, cuyo objetivo general fue analizar las dificultades al momento de realizar un diagnóstico, además de encontrar opciones terapéuticas viables para el tratamiento adecuado de ambas condiciones<sup>18</sup>.

Como parte del reporte de caso, se llevó a cabo una recopilación de los distintos estados clínicos durante la evolución clínica del paciente después de la aplicación de los distintos tratamientos, junto con los diversos resultados de las pruebas diagnósticas de ambas condiciones. Como conclusión, los autores señalan que las condiciones de neuro-lupus con complicaciones asociadas al síndrome antifosfolipídico tienden a aumentar el riesgo de accidentes cerebrovasculares, además de mencionar la importancia de una terapia multidisciplinaria combinada con inmunosupresores y anticoagulantes para mejorar el pronóstico del paciente<sup>18</sup>.

En este estudio clínico se presenta un caso en el que existen dos patologías autoinmunitarias concomitantes, además del tratamiento adecuado para evitar complicaciones por efectos cruzados. Esto resulta crucial para el desarrollo de la presente investigación, ya que considera los tratamientos abordados con anterioridad y el uso adecuado que debe darse a los mismos en complicaciones por SAF.

Con respecto al artículo de revisión de Moore (2016), la misma tiene como objetivo abordar de manera adecuada la correcta detección del anticuerpo “lupus anticoagulante”, siendo el mismo un criterio de diagnóstico para el síndrome antifosfolipídico. Además, se propone obtener información sobre posibles afectaciones o interferencias provocadas por la terapia anticoagulante para la detección del anticuerpo<sup>19</sup>.

Para desarrollar la revisión, el autor analizó diversas fuentes tales como guías terapéuticas, reportes de casos, protocolos de laboratorio clínico y fichas técnicas de medicamentos anticoagulantes. Como conclusiones, el autor destaca que es necesario realizar distintas pruebas para la detección del anticuerpo, tales como pruebas de mezcla y de screening<sup>19</sup>. Además, destaca que el uso de anticoagulantes en la terapia al paciente puede provocar falsos positivos o negativos al momento de realizar las pruebas de detección, lo que dificulta en gran medida el diagnóstico y seguimiento de la condición<sup>19</sup>.

Esta revisión presenta un posible impedimento de diagnóstico al momento de usar la terapia anticoagulante convencional debido al comportamiento impredecible de ciertos anticuerpos ante la presencia de moléculas anticoagulantes, lo que motiva la búsqueda de moléculas terapéuticas que no cuenten con esta desventaja en comparación con la terapia convencional.

Martínez *et al* (2016) realizaron una revisión bibliográfica en la cual el principal objetivo es describir e identificar los principales problemas renales secundarios en pacientes con un diagnóstico de síndrome antifosfolipídico, además de realizar una perspectiva novedosa sobre los riesgos que presenta un paciente con historia de enfermedad renal previa, incluyendo implicaciones de diagnóstico y posibles terapias nefroprotectoras<sup>20</sup>.

La revisión se basa en el análisis de casos de pacientes que desarrollaron falla renal secundaria a su tratamiento para el síndrome antifosfolipídico, además de recopilar marcadores clínicos que puedan facilitar un diagnóstico certero de SAF en pacientes con falla renal previa. Como conclusiones, el autor destaca que el riñón es un órgano diana del metabolismo de fármacos usados para el tratamiento del SAF tales como los anticoagulantes, y por ende destaca la necesidad de explorar nuevas terapias alternativas que cuenten con una menor afectación a nivel renal<sup>20</sup>.

A grandes rasgos, este estudio presenta la perspectiva de los daños a nivel renal que puede provocar la terapia convencional, promoviendo la investigación de fármacos que cuenten con efectos terapéuticos adecuados y que cuenten con un menor impacto a nivel renal, especialmente para el tratamiento de pacientes que cuenten con historia de daño renal.

Maity *et al* (2015) llevaron a cabo la síntesis de conjugados de fosfolípidos y proteínas específicas que actúan como antígenos que facilitan la detección de anticuerpos característicos del síndrome antifosfolípido en plasma, siendo estos conjugados de gran ayuda para mejorar la precisión del diagnóstico del SAF<sup>21</sup>.

La síntesis de los conjugados se llevó a cabo mediante reacciones de acilación orgánica, los cuales fueron identificados mediante espectrometría para posteriormente ser puestos a prueba en modelos experimentales con el fin de evaluar su capacidad de producir respuestas inmunológicas. Como conclusiones, los autores confirman la eficacia de los conjugados como antígenos marcadores, lo que mejora en gran medida la eficacia de estos como método diagnóstico, además de recalcar la reproducibilidad del método para la síntesis de moléculas innovadoras que actúen como antígenos o fármacos<sup>21</sup>.

El estudio se basa en la exposición de un método de síntesis orgánica, el cual tiene potencial para reproducir moléculas de naturaleza lipídica y proteica, las cuales pueden actuar de manera terapéutica mediante una facilitación en el método de análisis clínico para diagnosticar de forma certera la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, los cuales los autores determinan como dianas terapéuticas de interés para el desarrollo de moléculas innovadoras.

La revisión realizada por Pierangeli *et al* (2008) tiene como objetivo la revisión de los diversos mecanismos patogénicos que tiene el síndrome antifosfolípido, incluyendo la interacción de los anticuerpos responsables con los distintos tejidos afectados, los procesos fibrinolíticos involucrados, las complicaciones en obstetricia y la revisión de terapias emergentes disponibles en la evidencia recabada<sup>22</sup>.

La investigación integra estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* para caracterizar las interacciones patogénicas de los anticuerpos antifosfolípidos, además de evaluar la evidencia recabada para obtener resultados convincentes sobre complicaciones del síndrome y posibles tratamientos<sup>22</sup>. Las conclusiones por destacar incluyen la observación de receptores celulares que pueden actuar como posibles dianas terapéuticas, además de comentar la efectividad de los anticoagulantes e inmunosupresores como tratamiento de primera línea a la vez que reconoce a moduladores del sistema de complemento como una opción emergente e innovadora<sup>22</sup>.

Esta investigación ofrece aportes tanto en la identificación de dianas terapéuticas como en la investigación de una categoría de fármacos que no se incluyen en los esquemas de tratamiento convencionales como lo son los moduladores del sistema de complemento, además de recabar información de interés sobre la naturaleza de los receptores celulares que también funcionan como dianas terapéuticas.

El artículo de revisión llevado a cabo por Ho *et al* (2016) plantea describir la importancia de anticuerpos anti- $\beta_2$ GP1 y la proteína  $\beta_2$ GP1, siendo la unión entre estos uno de los factores desencadenantes de la patogenia del síndrome antifosfolipídico. El estudio propone indagar en la formación de estos complejos, así como sus receptores celulares diana, las vías de señalización involucradas y las consecuencias patogénicas de la interacción<sup>23</sup>.

La revisión estudia artículos previos sobre los tópicos mencionados, además de discutir sobre las diferencias entre los distintos tipos del anticuerpo anti- $\beta_2$ GP1 y las implicaciones que cada tipo tiene en la patogenia. Con respecto a las conclusiones, se destaca que esta interacción es la responsable de la formación excesiva de plaquetas, que puede desencadenar crisis trombóticas en pacientes con el síndrome<sup>23</sup>, además de que se confirma que el anticuerpo anti- $\beta_2$ GP1 tipo A es el que se manifiesta en los episodios de crisis trombótica<sup>23</sup>.

Esta revisión explora el mecanismo fisiopatológico de las crisis tromboembólicas mediante una descripción exhaustiva de los agentes celulares y moleculares implicados en las mismas. Al conocer este mecanismo, es posible realizar propuestas de moléculas que interfieran con la formación del complejo responsable de la formación trombótica plaquetaria.

El artículo presentado por Lackner y Müller-Calleja (2016) plantea como interés la exposición de las distintas formas en las que los anticuerpos antifosfolipídicos pueden concebirse y desarrollarse en un individuo. Explora distintas hipótesis que incluyen la génesis natural de los anticuerpos y la generación espontánea de los mismos<sup>24</sup>, esto con el fin de identificar puntos clave en su aparición que pueden ser intervenidos mediante tratamientos especializados.

La revisión incluye el análisis de la generación de aPL en modelos animales, así como evidencias recabadas sobre la influencia de patógenos externos en la formación de estos, tales como bacterias o virus<sup>24</sup>. A nivel conclusivo, el estudio demuestra que los aPL pueden formar parte del repertorio de anticuerpos naturales producidos por linfocitos B1, mientras que la generación espontánea de estos anticuerpos puede verse estimulada por infecciones virales o bacterianas<sup>24</sup>.

La revisión se fundamenta en la exhibición de la génesis de los anticuerpos que provocan los desequilibrios homeostáticos característicos del síndrome antifosfolipídico, ya que estos mecanismos de generación pueden ser objeto de posibles moléculas que disminuyan o supriman su aparición y que, por ende, disminuya o suprima la actividad patogénica del síndrome.

El artículo publicado por Orts *et al* (2003) ofrece un exhaustivo análisis y actualización sobre aspectos relacionados con la patogenia, el diagnóstico, la prevención y el tratamiento del síndrome antifosfolipídico hasta el momento de su publicación<sup>25</sup>. El mismo estudio hace hincapié en los tratamientos disponibles hasta la fecha de su publicación y en futuras perspectivas sobre los avances en el tratamiento de la enfermedad.

Se trata de una revisión bibliográfica que abarca una gran cantidad de aspectos de utilidad para el manejo del síndrome, en la misma se abarcó un análisis exhaustivo de otros estudios clínicos, ensayos y otras evidencias disponibles antes del momento de su publicación. En esta revisión, se concluye que el diagnóstico certero se realiza por medio de pruebas de laboratorio en las que se evidencie la presencia de aPL, la recomendación de tratamientos basados en anticoagulación e inmunosupresión y recomendaciones tales como realizar revisiones periódicas a la respuesta del paciente al tratamiento<sup>25</sup>.

Al conocer los métodos diagnósticos y terapéuticos que se utilizaban para tratar este padecimiento a inicios del siglo se tiene una base sólida sobre el comportamiento que tienen los aPL dentro del plasma, lo cual resulta de utilidad para comprender de manera adecuada la fisiopatología de la enfermedad y las distintas formas en las cuales pueden organizarse estrategias de tratamiento basados en distintos grupos terapéuticos.

Reingardiené realizó un estudio (2008) en el que se evalúa el riesgo de trombocitopenia en pacientes que son tratados regularmente con heparinas, tanto fraccionadas como de bajo peso molecular<sup>26</sup>, siendo estas últimas las más comunes en el tratamiento del síndrome antifosfolipídico.

Al ser una revisión bibliográfica, se abarca una gran cantidad de estudios previos en los cuales se incluyen ensayos clínicos y reportes sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparinas<sup>26</sup>. Se concluye que el diagnóstico depende de la detección de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario IV, el tratamiento se basa en la suspensión y reemplazo de la heparina, mientras que destaca la seriedad de la trombocitopenia como condición al ser precursora de condiciones tromboembólicas<sup>26</sup>.

Esta revisión expone los efectos secundarios y las condiciones adversas a nivel fisiológico que puede tener el uso de heparinas a largo plazo, lo cual promueve una utilización responsable del tratamiento, así como la búsqueda de alternativas más asequibles para pacientes que padecen el síndrome antifosfolipídico.

### **1.5.2. Antecedentes internacionales**

Madja y Rahmawati (2025) presentaron el reporte de un caso ocurrido en Indonesia, en el cual se sigue a una mujer en estado de gestación, la cual presenta un diagnóstico dual de síndrome antifosfolipídico y lupus eritematoso sistémico, proponiendo el objetivo de abordar el desafío que implica manejar el tratamiento de manera adecuada para evitar complicaciones<sup>27</sup>.

El caso clínico se presenta junto con un reporte de los antecedentes de la paciente, destacando que la misma sufrió de dos abortos espontáneos anteriores, además de incluir las métricas de las pruebas diagnósticas de laboratorio que determinaban la presencia de anemia hemolítica autoinmune derivada de sus condiciones<sup>27</sup>. Para cerrar el reporte de caso, se informa que la paciente fue tratada con transfusiones de eritrocitos, corticoides como dexametasona y metilprednisolona y anticoagulantes parenterales tales como enoxaparina, además de destacar que la paciente sufrió de un tercer aborto espontáneo a causa de complicaciones derivadas del tratamiento recibido<sup>27</sup>.

Este reporte de caso brinda información sobre un caso de síndrome antifosfolipídico obstétrico, y brinda detalles que son específicos del padecimiento obstétrico de la enfermedad lo cual permite considerar el impacto tanto positivo como negativo que tiene el uso de ciertos fármacos en pacientes gestantes, además de las posibles consecuencias no reversibles, lo que a su vez remite a aplicar criterios de riesgo-beneficio para su utilización.

Por otro lado, Shih *et al* (2025) reportaron un caso acontecido en China en el que una mujer de 67 años con antecedentes de síndrome antifosfolipídico desde hace 26 años presentó un caso de exacerbación con su variación catastrófica caracterizada por una hemorragia gastrointestinal masiva<sup>28</sup>. El objetivo general del reporte se basa en la discusión de los distintos hallazgos patológicos que presentó la paciente.

Para generar el reporte, los autores exponen los antecedentes de la paciente, la cual ha sido tratada con warfarina por todo el lapso desde su diagnóstico de SAF, así como la sintomatología presentada junto con la hemorragia gastrointestinal, siendo lo más relevante el hallazgo de melena<sup>28</sup>. Se destaca el manejo endoscópico, la reversión del tratamiento de warfarina con vitamina K y la administración de dalteparina diaria. Finalmente, el reporte de caso concluye con el fallecimiento de la paciente a pesar del tratamiento, siendo que los autores destacan que la exacerbación catastrófica puede presentarse a pesar de la terapia anticoagulante, además de recomendar equilibrar el tratamiento según el riesgo trombótico y la necesidad de anticoagulación<sup>28</sup>.

Este reporte de caso expone, mediante clara evidencia, que manejo de exacerbaciones de la variante catastrófica de SAF debe realizarse de manera equilibrada según riesgo-beneficio, además de aportar el dato sobre la desensibilización por el uso prolongado de anticoagulantes, lo que resulta en la pérdida o disminución del efecto terapéutico deseado sin dejar de lado los efectos secundarios que los mismos pueden ocasionar en los pacientes que son tratados por estos.

Siguiendo en China, un reporte de caso elaborado por Zheng *et al* (2024) presenta un diagnóstico de síndrome antifosfolipídico en una paciente de 6 años que se presentó a consulta por síntomas cardiocerebrales. El objetivo principal del reporte es recalcar la importancia del diagnóstico temprano, además de establecer el manejo terapéutico adecuado en poblaciones pediátricas con este padecimiento<sup>29</sup>.

El reporte indica la presentación sintomática de la paciente, que incluye ictericia y pigmentación oscura de la orina, lo que consecuentemente evolucionó a síntomas neurológicos y alteraciones en la coagulación, respaldadas por la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos. El tratamiento de la paciente inició con corticoides (prednisona), para posteriormente utilizar transfusiones de inmunoglobulinas, hidroxicloroquina y rituximab a parte de la terapia anticoagulante convencional<sup>29</sup>, lo que resultó en la mejoría clínica de la paciente. El estudio concluye la importancia del diagnóstico temprano para la mejora del pronóstico, además de destacar el uso de terapias no convencionales como complemento al tratamiento inicial.

El reporte de caso aporta con detalles importantes sobre la intervención en pacientes pediátricos que presentan el síndrome antifosfolípido, además de destacar la eficacia de terapias complementarias tales como anticuerpos monoclonales y la terapia basada en inmunoglobulina intravenosa.

Mushtaq *et al* (2022) realizaron una revisión retrospectiva en Pakistán con el fin de investigar las diversas presentaciones clínicas del síndrome antifosfolípido, los patrones de presencia de anticuerpos, los regímenes terapéuticos utilizados y sus resultados en pacientes de un centro hospitalario pakistaní<sup>30</sup>.

Como metodología, se realizó un análisis del archivo clínico hospitalario en un periodo de diez años (2009-2019), del cual se extrajeron pacientes que cumplieren con los criterios de Sidney o presentaran anticuerpos antifosfolípidos. Como resultados, se determinó que la mayoría de las complicaciones fueron obstétricas o trombóticas, además de que el tratamiento más común se basó en ácido acetilsalicílico junto con heparinas de bajo peso molecular, los cuales mostraron una alta eficacia al presentar un único caso de mortalidad por complicaciones de la variante catastrófica<sup>30</sup>.

La revisión se fundamenta en la determinación de la eficacia de la combinación de ácido acetilsalicílico con heparinas de bajo peso molecular para el tratamiento primario del síndrome, lo cual es útil para establecer parámetros de comparación en relación con otros tipos de tratamiento, tales como anticuerpos monoclonales, agentes antiplaquetarios o DOACs.

Volviendo a Pakistán, en 2025 Moorani y Kashif reportaron el caso de una paciente de 10 años que desarrolló el síndrome antifosfolípido de manera secundaria a un diagnóstico anterior de lupus eritematoso sistémico, que además desarrolló trombosis aislada en la vena renal derecha<sup>31</sup>.

El reporte del caso se basó en el análisis de la presentación clínica de la paciente, que se presentó con dolor abdominal, fiebre, hematuria macroscópica y vómitos. Como parte de exámenes diagnósticos, se detectó trombocitopenia, proteinuria leve y aumento en el volumen del riñón derecho<sup>31</sup>. La paciente logró conservar un riñón funcional, por lo cual fue necesario realizar una evaluación del tratamiento a seguir, en el cual se utilizaron dosis disminuidas de anticoagulantes, hidroxiclороquina y corticoides, seguido del constante monitoreo de la evolución a una insuficiencia renal crónica<sup>31</sup>.

Las conclusiones del reporte del caso presentan el manejo crónico del síndrome en pacientes con compromiso renal, lo que motiva la adecuada elección de fármacos y dosis que no afecten negativamente la evolución del paciente, además de considerar de forma oportuna los parámetros farmacocinéticos de eliminación de cada medicamento utilizado antes de realizar una elección terapéutica en cada paciente, reconociendo la importancia de la individualización del tratamiento.

En la ciudad de Kaunas, Lituania, Stanescu *et al* (2021) realizaron el reporte del caso de un paciente de 61 años con diagnóstico anterior de lupus eritematoso sistémico, el cual desarrolló SAF secundario al diagnóstico mencionado<sup>32</sup>. El objetivo del estudio es discutir la seguridad y eficacia del tratamiento con rituximab.

El desarrollo del caso presentó diversas complicaciones con las que el paciente se presentó al servicio de urgencias, siendo las mismas insuficiencias renal aguda, diplopía, trombocitopenia y hemólisis microangiopática. El tratamiento se basó en anticoagulación con heparinas, administración intravenosa de metilprednisolona, plasmaféresis y rituximab<sup>32</sup>. Como conclusiones del caso, se destaca que la función renal comenzó a mejorar con la administración del rituximab, lo que a largo plazo resultó en la resolución de la insuficiencia renal aguda, posteriormente se continuó con la anticoagulación indefinida mientras se monitorea la función renal<sup>32</sup>.

El mayor aporte del estudio del caso es la exhibición del rituximab como un anticuerpo monoclonal que resulta de utilidad en el tratamiento de exacerbaciones y complicaciones secundarias del síndrome antifosfolípido, dejando en evidencia que la terapia con anticuerpos monoclonales resulta eficaz como tanto como complemento, así como monoterapia.

La investigación de Yasir *et al*, realizada en Alemania durante el año 2023, se propone como objetivo describir y revisar los efectos adversos asociados al uso crónico y agudo de corticoides en el tratamiento de padecimientos autoinmunes por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor<sup>33</sup>.

Se trata de una selección de casos clínicos, guías, evidencias y experiencias clínicas de gran relevancia para elaborar un perfil de seguridad completo sobre este grupo terapéutico. Destaca que los efectos adversos más comunes en el uso prolongado de corticoides para el mantenimiento de enfermedades autoinmunitarias son osteoporosis, miopatías, hiperglicemias, supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y complicaciones oculares como cataratas o glaucoma<sup>33</sup>. Para reducir la probabilidad de desarrollar estos efectos adversos, se recomienda utilizar la menor dosis posible, considerar dosis pausadas y realizar retiradas graduales para evitar insuficiencia adrenal.

La revisión deja en evidencia los riesgos que se toman al manejar este tipo de padecimientos con corticoides, siendo estos un grupo terapéutico de gran utilidad, pero también de gran riesgo, dejando abierta la posibilidad de considerar otros tratamientos con un perfil de seguridad riesgo-beneficio más adecuado.

En el año 2025, en Francia, Laban *et al* presentaron un caso particular, en el cual una paciente de 38 años con antecedente diagnóstico de SAF y episodios de exacerbación de SAFc, además de insuficiencia renal crónica, sufre una recaída después de un trasplante de riñón a pesar de la administración profiláctica de eculizumab<sup>34</sup>. El objetivo de la exposición del caso es dar respuesta a la causa de la falla terapéutica profiláctica del eculizumab, analizando su actividad antes y después del trasplante.

El reporte del caso indica que, previo a la cirugía, se administraron 1200 mg de Eculizumab, mientras que se previó una dosis de 900 mg diarios después del trasplante,

además del uso de un anticoagulante heparínico poco convencional (danaparoide) e inmunosupresión con agentes supresores de los linfocitos T y otras moléculas estandarizadas como el tacrolimus<sup>34</sup>. A pesar de la profilaxis y el tratamiento de urgencia administrado después de la recaída, se desarrolló una necrosis cortical del injerto renal. Las causas del fracaso terapéutico del anticuerpo monoclonal sugieren ser fruto de una dosis insuficiente, además de un inadecuado monitoreo de la actividad del sistema del complemento<sup>34</sup>.

La evidencia recabada durante el reporte del caso presenta una situación de fracaso terapéutico del eculizumab, ya que se aporta la idea de que el mismo debe complementarse de manera adecuada, además de ajustar la dosis a un rango terapéutico adecuado, además de que la terapia debe contar con un monitoreo adecuado de la actividad inmunitaria del complemento para evitar el fracaso terapéutico. Lo anterior converge en que todo tratamiento tiene la posibilidad de fallar, por lo cual es crucial mantener un monitoreo adecuado de la evolución de este.

El estudio llevado a cabo por Antelo *et al* en España durante el año 2025 pretende estimar los costos directos del tratamiento con plasmaféresis frente al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas para el manejo de enfermedades autoinmunitarias con afectación a nivel neurológico<sup>35</sup>.

El estudio toma en cuenta las dosis estándar del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas durante cinco días consecutivos y el equipo utilizado para realizar plasmaféresis en un paciente de 70 kg, realizando de 5 a 7 sesiones semanales. El estudio concluye que la terapia de plasmaféresis resulta ser más favorable a nivel económico, además de recalcar que no se afecta la eficacia terapéutica debido a que ambos procesos resultan ser equivalentes a nivel de eficacia<sup>35</sup>.

Del estudio anterior, se extrae la exhibición de la plasmaféresis y la terapia con inmunoglobulinas endovenosas como terapias innovadoras y asequibles para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, además de destacar la equivalencia terapéutica de las mismas y la accesibilidad que cada una representa tanto para el equipo tratante como para el paciente tratado.

Faguer y Ribes (2022) analizaron la eficacia y la seguridad del uso de eculizumab como una opción de tratamiento temprana para el manejo de los eventos trombóticos asociados al síndrome antifosfolipídico catastrófico mediante la revisión de casos clínicos y la revisión de la literatura y evidencia disponible en el Reino Unido<sup>36</sup>. La revisión se realizó con el fin de realizar recomendaciones con respecto a la terapia basada en anticuerpos monoclonales.

La revisión contó con el criterio de inclusión de estudios en los que los pacientes recibieron una administración temprana de eculizumab, justo después de confirmarse su diagnóstico de SAF. Se monitoreó la respuesta clínica y la evolución de los parámetros de laboratorio, junto con la tasa de resolución de eventos trombóticos<sup>36</sup>. Como conclusión, se denota que los pacientes que recibieron el tratamiento en estadios iniciales mostraron una resolución de eventos trombóticos, además de mejorar su perfil hematológico que inicialmente se encontraba descompensado.

La demostración de la eficacia del eculizumab como un tratamiento prometedor es el principal eje de la revisión, destacando la rapidez con la cual este anticuerpo monoclonal ejerce su actividad farmacoterapéutica, además de sugerir la promoción de investigaciones de moléculas con efectos inhibidores del sistema de complemento para el tratamiento de esta patología.

Martins *et al*, como parte de un estudio realizado para el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Portugal en 2024, detallaron su intención de evaluar los riesgos asociados a las reacciones adversas medicamentosas (RAM) reportadas al SNF por el uso prolongado de anticoagulantes orales en un periodo de 9 años (2012-2021)<sup>37</sup>.

Se trató de un estudio retrospectivo en el cual se recopiló un total de 951 informes realizados al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, donde las RAM reportadas se clasificaron según su gravedad, además de identificar los anticoagulantes más asociados a las mismas<sup>37</sup>. Como conclusiones, se determinó que la RAM más frecuente fue la hemorragia gastrointestinal, mientras que el anticoagulante oral que mostró mayor incidencia fue el dabigatrán<sup>37</sup>, siendo que los autores recomiendan monitorear el uso a largo plazo de anticoagulantes orales para evitar la exacerbación de posibles reacciones adversas relativamente comunes.

El análisis de los autores se basa en la afirmación que implica la relación entre el uso a largo plazo de anticoagulantes orales con reacciones adversas graves, siendo que estos medicamentos suelen ser muy utilizados para tratar los eventos tromboembólicos asociados al SAF y su variante catastrófica, lo cual abre el debate sobre la efectividad en relación riesgo-beneficio en el uso de DOACs.

Un estudio de revisión realizado en Estados Unidos por Hubben y McCrae en el año 2022 postuló una revisión sobre los tratamientos emergentes para el síndrome antifosfolípido en pacientes que se muestran refractarios al tratamiento convencional, específicamente dirigiendo la revisión hacia la evaluación de fármacos inmunomoduladores y moduladores del sistema de complemento<sup>38</sup>.

La revisión incluyó el análisis de casos clínicos pequeños, series de casos, datos clínicos experimentales y revisiones bibliográficas previas que abordan terapias emergentes para el síndrome. Como conclusiones, se establece que no todos los pacientes responden de manera adecuada al tratamiento anticoagulante convencional, además de mencionar la necesidad de profundizar en la investigación de tratamientos como la hidroxiclороquina, el eculizumab y el rituximab<sup>38</sup>.

El hecho de necesitar datos e investigaciones más exhaustivas sobre los tratamientos emergentes mencionados hace que las conclusiones aportadas por esta revisión sean de gran utilidad, ya que se presentan grupos de fármacos novedosos, pero que requieren una mayor cantidad de estudio para garantizar su eficacia y su preferencia sobre la terapia convencional.

Velázquez *et al* (2020) realizaron la presentación de un caso clínico acontecido en la ciudad de Lima, en Perú, en el cual una paciente se presentó a consulta por signos de isquemia en extremidades inferiores<sup>39</sup>. A la paciente se le realiza un seguimiento a nivel de laboratorio clínico, además de priorizar su estancia hospitalaria debido a la velocidad con la cual se observa el deterioro isquémico descrito.

Se le diagnostica con SAFc después de realizar las pruebas pertinentes, sin embargo, no muestra mejoría con el tratamiento convencional (anticoagulantes parenterales y antiagregantes plaquetarios) y sufre la amputación de los miembros inferiores por el daño isquémico irreversible, por lo que se inicia una terapia conocida como intercambio

plasmático terapéutico (TPE)<sup>39</sup>. Se observó una disminución en la magnitud de los trombos, además de una mejoría en el dolor y en el aspecto funcional de la paciente. Los autores concluyen que el TPE resulta en una alternativa novedosa y eficaz en el tratamiento de SAFc en pacientes refractarios a la terapia convencional<sup>39</sup>.

La inducción del intercambio plasmático terapéutico como una alternativa terapéutica es una opción relativamente nueva, y en el estudio del caso se evidencia que es útil en escenarios en los cuales el paciente no responde adecuadamente al tratamiento anticoagulante convencional, además de mostrar que la eficacia hubiese sido aún mayor en caso de que se hubiese iniciado con el tratamiento desde un primer momento.

En 2024, Vélez *et al* reportaron un caso acontecido en la ciudad de Quito, Ecuador, en el cual se examina un paciente que cuenta con un diagnóstico histórico pero ambiguo de SAF, además de presentar una prueba de detección de COVID-19 positiva. La presentación del caso se plantea determinar si la infección por COVID-19 resulta desencadenante en la aparición de exacerbaciones en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos<sup>40</sup>.

El reporte utilizó los datos históricos del paciente además de exámenes de laboratorio diagnósticos para confirmar los hallazgos, para los cuales se aplicó terapia farmacológica basada en anticoagulantes, corticoides e inmunosupresores, con los cuales mostró mejoría clínica sintomática pero además presentó secuelas neurológicas, tales como daño en la retina que puede avanzar a una pérdida permanente de la visión<sup>40</sup>. Concluyendo, los autores establecen que no existe relación entre la exacerbación del SAFc y la infección por COVID-19, además de que si se hubiese usado un tipo de tratamiento alternativo como la plasmaféresis se hubiesen minimizado los daños colaterales sufridos por el paciente<sup>40</sup>.

Este caso plantea un tratamiento para pacientes SAF positivos junto con infección por COVID-19. Se busca profundizar más en los efectos que puede provocar la infección en el paciente, además de recalcar la importancia de utilizar tratamientos novedosos y alternativos como plasmaféresis para disminuir efectos colaterales relacionados al tratamiento convencional.

Signorelli *et al* (2021) realizaron un aporte para la Revista Brasileña de Reumatología, en el cual se evalúa la producción de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes

con SAF primario tras recibir una dosis de la vacuna contra COVID-19<sup>41</sup>. Los pacientes que formaron parte de este estudio continuaron su tratamiento habitual durante la realización de este.

Se trató de un estudio prospectivo controlado de fase 4, en el cual participaron 44 pacientes SAF positivos con su tratamiento habitual sin suspender, además de 132 controles sanos que fueron vacunados en los días 0 y 28 del estudio, con el fin de monitorear la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en plasma<sup>41</sup>. Además, el estudio evaluó efectos adversos posteriores a los 6 meses desde la vacunación, los cuales no fueron detectados. Se concluyó que no hubo una alteración significativa en la cantidad de anticuerpos presentes en el plasma sanguíneo de los pacientes participantes, además de descartar efectos adversos debidos a interacciones posibles entre la vacunación y el tratamiento anticoagulante convencional de los pacientes.

La evidencia propuesta por este estudio plantea que el tratamiento convencional para el SAF no presenta interacciones o alteraciones con la aplicación de la vacuna contra el COVID-19, lo cual dicta un aspecto positivo a la seguridad de su uso recurrente ya que las vacunaciones contra el COVID-19 y otros virus con alta incidencia son muy frecuentes en la población general, por lo cual se puede descartar que se trate de una contraindicación en pacientes con tratamiento anticoagulante, inmunosupresor o antiinflamatorio crónico.

### **1.5.3. Antecedentes nacionales**

El estudio realizado por Richmond y Quesada, publicado en el 2015 en la Revista Clínica de la Escuela de Medicina de la UCR-HJSD pretende evaluar los resultados de la terapia con plasmaféresis en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en un periodo de dos años (2010-2012)<sup>42</sup>.

El estudio buscó recopilar tanto los resultados positivos como los efectos adversos del uso de plasmaféresis, siendo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el que se incluyó a 50 pacientes, utilizando variables cualitativas (compromiso neurológico, ventilatorio y renal) y variables cuantitativas (parámetros de laboratorio como hemoglobina, plaquetas, creatinina, triglicéridos)<sup>42</sup>. Estos parámetros mostraron una mejoría en pacientes egresados a los que le fue aplicada la terapia, por lo que los autores concluyeron que la

plasmaféresis resulta ser una terapia eficaz y segura, además de que no se reportaron fallecimientos mientras que el efecto adverso más frecuente fue hipercalcemia<sup>42</sup>.

La presentación de la plasmaféresis como una terapia utilizada en centros hospitalarios nacionales hace que el estudio y las variables que el mismo analiza sean de relevancia, ya que describe tanto beneficios como riesgos de la plasmaféresis, lo cual se presta para realizar un análisis comparativo en base a otro tipo de tratamientos utilizados.

En el año 2019, Sauma y Salas realizaron una revisión de un caso clínico presentado en la unidad de cuidados intensivos del hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, para el Acta Médica Costarricense, en el cual se pretende ilustrar los potenciales beneficios de la terapia con plasmaféresis en un paciente adolescente con un reciente diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con afectaciones neuropsiquiátricas<sup>43</sup>.

El caso clínico incluyó la presentación de la paciente, la cual incluyó síntomas neurológicos graves como crisis convulsivas y psicosis, además de afectación a nivel renal por nefritis lúpica de clase III. La terapia farmacológica incluyó prednisona junto a inmunosupresión con ciclofosfamida, sin embargo, la refracción de la sintomatología psicótica promovió el uso de plasmaféresis con albúmina humana como reemplazo<sup>43</sup>. Como conclusión principal, los autores señalan la eficacia superior de la plasmaféresis como tratamiento frente a la terapia convencional en este tipo de casos debido a la mejoría clínica de la paciente<sup>43</sup>.

Con respecto a la presentación del caso clínico, el mismo resalta la utilidad de la plasmaféresis como terapia en complicaciones del lupus eritematoso sistémico. Esto resulta de interés a que el LES es, en ocasiones, una enfermedad que condiciona la aparición del SAF, por lo cual la terapia utilizada en ambas condiciones es similar tanto en su tipo como en duración. La información resulta importante para indagar, investigar y comparar los beneficios y riesgos del uso de plasmaféresis en este tipo de casos.

Quintana realizó, en el año 2019 en la Universidad de Costa Rica, su trabajo final de graduación para optar por una especialidad en medicina interna. El mismo como objetivo se propone describir la epidemiología y la sintomatología clínica de pacientes con diagnóstico

de Síndrome Antifosfolípido (SAAF) valorados en la Consulta Externa de Reumatología del Hospital San Juan de Dios (HSJD) desde abril de 2018 hasta abril de 2019<sup>44</sup>.

El estudio se basó en un análisis de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo. Como principales hallazgos, el autor recalca que el diagnóstico del síndrome antifosfolipídico principalmente se da en mujeres, además de ser el anticuerpo anticoagulante lúpico el más común en estos diagnósticos, además de que los eventos trombóticos en miembros inferiores son la manifestación clínica más común<sup>44</sup>.

Este trabajo de investigación describe los principales anticuerpos y las principales complicaciones clínicas de la condición, lo que resulta de gran utilidad ya que presenta los principales blancos terapéuticos (anticuerpos) como las principales condiciones a tratar (eventos trombóticos), esto para realizar investigación sobre el tratamiento agudo y sintomático de las complicaciones del SAF.

En su investigación de su trabajo final de graduación para optar por una especialidad en geriatría y gerontología en el año 2022 en la Universidad de Costa Rica, titulada “Anticoagulación oral periprocedimiento en el adulto mayor: propuesta de abordaje del paciente ambulatorio y hospitalizado”, Soto propone desarrollar una propuesta de abordaje de periprocedimiento de la anticoagulación oral de pacientes adultos mayores hospitalizados en el hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia<sup>45</sup>.

La investigación se basó en una recopilación bibliográfica de las principales fuentes y bases de datos médicas, revisando artículos de revista, metaanálisis, libros y guías de manejo. Los principales hallazgos de la investigación describen la necesidad de realizar un manejo multidisciplinario de esta población y este tipo de tratamiento, además de individualizar cualquier tratamiento que pretenda instaurarse<sup>45</sup>. Además, la autora describe el riesgo de sangrado asociado al uso de heparinas de bajo peso molecular además de restringir su uso en pacientes con riesgo tromboembólico elevado que cuenten con terapia de warfarina preexistente, además de que la interrupción de anticoagulantes orales directos se define por su vida media y por la función renal del paciente<sup>45</sup>.

La evidencia aportada sobre los criterios de suspensión de anticoagulantes orales directos, así como los regímenes de uso de heparinas de bajo peso molecular hace relevantes

los resultados de esta investigación, ya que los mismos criterios pueden aplicarse en pacientes geriátricos o generales que presenten un diagnóstico de SAF, ya que los regímenes terapéuticos de ambas patologías se encuentran relacionados.

Por otro lado, el trabajo final de graduación realizado por Obando en 2023 en la Universidad de Costa Rica, titulado como "Clínica de Anticoagulación: Descripción Epidemiológica y Funcional de las Unidades de Anticoagulación Operadas por Especialistas en Medicina Interna Según la Literatura y Protocolos Internacionales", coloca como objetivo conocer las características y lineamientos de las clínicas de anticoagulación internacionales para aplicar los protocolos recabados dentro del contexto clínico nacional<sup>46</sup>.

El desarrollo del trabajo se llevó a cabo mediante la revisión narrativa de artículos científicos relevantes para el tema en cuestión. Entre las principales conclusiones, bajo el contexto de tratamiento de tromboembolismos, el trabajo menciona que los anticoagulantes orales directos cuentan con un perfil de seguridad más favorable que los inhibidores de la vitamina K al contar con una farmacocinética más estable, a la vez que menciona que los inhibidores del factor Xa de coagulación no cuentan con respaldo suficiente para reemplazar la terapia convencional con los mismos inhibidores de la vitamina K para el SAF<sup>46</sup>.

A nivel de hallazgos, resulta de interés el perfil de seguridad de los anticoagulantes orales directos, ya que el mismo se puede contrastar con hallazgos anteriores para debatir su uso en tromboembolismos secundarios al SAF, además de descartar la terapia con inhibidores del factor Xa como alternativa debido a la falta de estudios que avalúen su efectividad en las complicaciones trombóticas del SAF.

De igual manera, el trabajo final de graduación realizado por Acuña en la Universidad de Costa Rica para obtener una especialidad en medicina interna, titulada "Relación entre Inmunosupresión Farmacológica en paciente con Lupus Eritematoso Sistémico e Infecciones severas: epidemiología, fisiopatología y evidencia sobre profilaxis", profundiza en la susceptibilidad de pacientes con lupus eritematoso sistémico de contraer infecciones debido a razones inherentes a la condición y a efectos de su tratamiento<sup>47</sup>.

La base de la investigación fue el análisis de artículos indexados en la base de datos de PubMed, y concluye aspectos de interés como que las terapias basadas en

inmunosupresores como la ciclofosfamida y dosis altas de corticoides aumentan el riesgo del paciente a contraer infecciones, además de mencionar la importancia de establecer un seguimiento adecuado de biomarcadores en exámenes de laboratorio y de utilizar terapias basadas en hidroxiclороquina y TMP-SMX debido a su acción antiinfecciosa e inmunomoduladora en pacientes expuestos a dosis altas de corticoides como parte de su tratamiento habitual<sup>47</sup>.

El hecho de que el lupus eritematoso sistémico sea una patología que en muchas ocasiones es primaria a un diagnóstico de SAF y que los fármacos que se utilizan para tratarlo también suelen tener utilidad al momento de tratar el síndrome hace que los datos conclusivos de esta investigación sean de suma utilidad, especialmente al proponer tratamientos poco usuales como el TMP-SMX y la hidroxiclороquina, además de colocar a los biomarcadores como un aspecto fundamental para diagnosticar y realizar un seguimiento adecuado de la evolución de la enfermedad.

El trabajo de final de graduación de posgrado realizado por Víquez en la Universidad de Costa Rica para optar por una especialidad en anestesiología y recuperación durante el 2023, titulado “Propuesta de una guía de manejo de tromboprofilaxis en pacientes obstétricas sometidas a cesárea con factores de riesgo para eventos tromboembólicos en el hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia”, propone plantear una guía del manejo de tromboprofilaxis en pacientes obstétricas sometidas a cesárea con factores de riesgo para eventos tromboembólicos en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia<sup>48</sup>.

El trabajo se trató de una revisión bibliográfica descriptiva en la que se consultaron artículos de revistas médicas, guías de manejo internacionales y consensos de expertos en el tema. Como principales conclusiones, la autora determinó que el periodo de postparto es la etapa de mayor riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica, además que ciertas comorbilidades aumentan el riesgo en pacientes sometidas a cesáreas<sup>48</sup>. Además, se demostró que la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular es segura a nivel obstétrico, tiene efectos predecibles y no requiere monitorización de laboratorio estricta, lo que la convierte en la molécula de elección para la tromboprofilaxis en pacientes gestantes<sup>48</sup>.

La revisión da una serie de recomendaciones y conclusiones sobre el tratamiento de eventos trombóticos en pacientes gestantes, lo que se puede relacionar con la principal

complicación del SAF obstétrico. Esto resulta de interés debido a las opciones descritas para tratar este tipo de complicaciones debido a que es posible realizar contrastes con otros tipos de tratamiento para las mismas complicaciones ya mencionadas.

Por otro lado, la investigación bibliográfica realizada por Clavijo *et al* en el año 2025 para la revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos resalta por evaluar las estrategias terapéuticas para el tratamiento del síndrome antifosfolipídico, esto con el fin de comprender los mecanismos fisiopatológicos y perfeccionar las intervenciones farmacológicas dirigidas a los pacientes<sup>49</sup>.

Como parte de la metodología, los autores recopilaron artículos científicos sobre actualizaciones en el tratamiento, epidemiología, fisiopatología y etiología del síndrome antifosfolipídico. Como principales hallazgos, se puede mencionar que la terapia con anticoagulantes antagonistas de vitamina K es el tratamiento estandarizado de elección, mientras que los anticoagulantes orales directos no se recomiendan en pacientes de alto riesgo<sup>49</sup>. De igual manera, se destaca que la hidroxiclороquina cuenta con un perfil de tratamiento coadyuvante con un perfil bastante seguro y prometedor, a la vez que destaca el requerimiento de investigar en los inhibidores del sistema de complemento además de biomarcadores que pueden resultar útiles en la terapia aguda, crónica y profiláctica de la enfermedad<sup>49</sup>.

La investigación realizada acerca de tratamientos prometedores como la hidroxiclороquina y los bloqueadores del sistema de complemento resulta ser útil para la presente revisión debido a que se centra en la temática principal de la misma, además de mencionar la profundización en biomarcadores que pueden optimizar la terapia general del síndrome, especialmente la terapia profiláctica.

Los autores Lin *et al* realizaron un aporte para la Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades en el año 2025, el cual se trata de un artículo de revisión que se propone revisar y exponer el diagnóstico y el manejo del síndrome antifosfolipídico basándose en datos actualizados<sup>50</sup>.

El estudio empleó una metodología de recopilación y consulta de la literatura existente hasta el momento de la realización del mismo, siendo que las principales

conclusiones de la investigación realizada se basa en describir la rareza del síndrome en la población general, la dificultad para establecer un diagnóstico certero, el tratamiento profiláctico basado en aspirina y una ventana a su posible reevaluación investigativa tras casos de fracaso terapéutico además del tratamiento secundario a base de anticoagulantes junto con tratamientos innovadores como plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas<sup>50</sup>.

Este estudio destaca la necesidad de investigar tratamientos profilácticos como alternativas en caso del fracaso de la terapia con aspirina, además de presentar la plasmaféresis y la infusión endovenosa de inmunoglobulinas como tratamientos alternativos y novedosos que requieren más investigación para comprobar su completa eficacia como terapias alternativas para los pacientes que lo necesiten.

## **CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO**

Como parte del propósito del segundo capítulo, se plantea detallar de manera exhaustiva los conceptos teóricos abordados para el adecuado entendimiento del trabajo de investigación mediante la definición clara de subtemas que van desde lo más general hasta lo más específico que sea de interés para brindar una respuesta a la pregunta de investigación planteada.

## **2.1 Definición y marco histórico de las enfermedades autoinmunitarias**

Como parte de la historia humana, siempre ha existido el concepto de la enfermedad como referencia a estados en los que la salud se ve amenazada o su calidad se ve disminuida. La historia es parte del concepto de la humanidad y la sociedad, por lo que entenderla siempre va a resultar de gran importancia para comprender el antecedente, origen y evolución de la enfermedad, así como para mejorar en gran medida la manera de afrontar la misma desde un punto de vista farmacoterapéutico, una vez se comprendan los antecedentes que se tienen de la misma.

### **2.1.1 Definición y mecanismos de una enfermedad autoinmunitaria**

La enfermedad es, a grandes rasgos, un estado en el que se pierde la homeostasis en un organismo. La ausencia de lo que se define como un estado pleno de salud es, también, un concepto que puede explorarse para lograr definir de manera adecuada lo que es una enfermedad. A nivel fisiológico, una enfermedad actúa mediante la alteración de procesos químicos y celulares que resultan trascendentales para el mantenimiento de un estado homeostático dentro de un organismo.

Una enfermedad autoinmunitaria es, a grandes rasgos, un padecimiento que provoca la ruptura de los procesos homeostáticos dentro del organismo debido a una respuesta sobre estimulada de los agentes celulares que forman parte de la línea de defensa en un organismo ante la presencia de cuerpos o agentes externos que resultan extraños para el propio cuerpo.

Para comprender de manera adecuada la definición y los procesos patológicos de las enfermedades autoinmunitarias es necesario comprender los conceptos clave sobre el funcionamiento del sistema inmunológico. Para entender esto, se debe recalcar que el sistema inmunológico es el encargado de la defensa del organismo ante procesos anormales provocados por agentes externos en el organismo, además de conocer que el mismo se rige

mediante un equilibrio entre la defensa agresiva ante patógenos y la tolerancia hacia los propios componentes corporales<sup>51</sup>.

Para realizar de manera adecuada esta tarea, el sistema inmunológico se rige a través de dos mecanismos fundamentales: la activación y la desactivación. La activación se encuentra mediada por inmunoglobulinas G (IgG) y funciona como la principal defensa agresiva ante la presencia de cuerpos o procesos patogénicos, en los cuales resulta fundamental la presencia de células T helper foliculares, las cuales median el proceso de formación de anticuerpos IgG que a su vez median la respuesta inmunitaria robusta y agresiva<sup>51</sup>.

Por otro lado, se encuentra el mecanismo de desactivación o tolerancia, el cual es activado cuando la respuesta inmunitaria de activación ante una amenaza puede provocar un fallo o daño orgánico grave. Chen *et al* profundizan: “En tales situaciones, el organismo emplea un enfoque más moderado, conocido como respuesta inmunitaria tolerable. Esta respuesta está impulsada predominantemente por los linfocitos T reguladores CD4+CD25+ (linfocitos Treg) y se caracteriza por la producción de anticuerpos de inmunoglobulina A (IgA)”<sup>51</sup>. Se puede observar que la principal diferencia entre los mecanismos radica en la inmunoglobulina mediadora.

Con respecto a los promotores de la elección del mecanismo inmunitario preciso, se conoce que el bazo es el principal órgano promotor de la activación, mientras que el hígado se presenta como el principal promotor del mecanismo de desactivación o tolerancia debido a la inducción de tolerancia a antígenos alimentarios<sup>51</sup>. Esto representa la evitación de reacciones autoinmunitarias hacia los alimentos.

Otros aspectos de importancia que deben considerarse son los componentes del sistema inmune: el sistema innato y el sistema adaptativo. Josefowicz y Sun mencionan la definición y mediadores de ambos componentes:

Décadas de descubrimientos han llevado a los inmunólogos a dividir el sistema inmunitario de los mamíferos en dos componentes: la inmunidad innata y la adaptativa. Los libros de texto y la perspectiva tradicional describen el sistema inmunitario innato como rápido e inespecífico, mientras que el sistema inmunitario

adaptativo, compuesto por linfocitos T y B, es retardado, pero específico y posee memoria. Todo tipo de célula inmunitaria que no sea un linfocito T o B se agrupa, en general, bajo el paraguas de la inmunidad innata. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que ciertas células inmunitarias innatas pueden poseer características de la inmunidad adaptativa, incluyendo memoria inmunológica<sup>52</sup>.

Cabe destacar el hecho de que el sistema inmunológico innato presenta memoria, lo cual significa que el mismo puede retener información de infecciones o padecimientos primarios para enfrentarlos de manera adecuada en una posible segunda incidencia. Además, se debe recalcar la importancia de las diferentes células unitarias que forman parte de cada componente, desde los linfocitos hasta las células NK y su implicación en los mecanismos específicos e inespecíficos de cada sistema de respuesta.

Una vez que se comprenden los conceptos claves referentes a la actividad inmunológica, se puede entender la implicación que tienen los mecanismos ya expuestos en respuestas autoinmunitarias. “Los trastornos autoinmunes se caracterizan por una reactividad aberrante de las células T y B a los componentes del propio cuerpo, lo que provoca destrucción de tejidos y disfunción orgánica”<sup>53</sup>.

El hecho de ser una alteración del sistema inmunitario adaptativo hace que los trastornos autoinmunitarios sean adquiridos. Los linfocitos T y B son reclutados para atacar los propios tejidos orgánicos, lo que tiene como resultado destrucción tisular a grandes rasgos, siendo las fallas multiorgánicas los eventos mortales asociados a la aparición de un trastorno de este tipo.

Existen diversos mecanismos fisiopatológicos identificados en trastornos autoinmunitarios que interrumpen los procesos fisiológicos inmunitarios normales. En primer lugar, se encuentra la desregulación de la tolerancia inmunológica, siendo que el mecanismo de tolerancia o desactivación fracasa en su propósito debido a que ciertos linfocitos T y B reactivos pueden evadir el proceso de desactivación y expandirse por el torrente sanguíneo a la periferia<sup>53</sup>. Estas células inmunitarias aberrantes lideran procesos reactivos hacia tejidos periféricos alejados del timo, donde las mismas se originan.

Seguidamente, se debe recalcar la función de cada una de las células reactivas que pueden infiltrarse en tejidos periféricos, tal como lo indican Song *et al*:

Durante la autoinmunidad, los linfocitos T autorreactivos se infiltran en el tejido diana. Los linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> pueden contactar directamente con las células diana y destruirlas. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> pueden liberar grandes cantidades de factores proinflamatorios o proporcionar señales de activación a los linfocitos B. Estos factores proinflamatorios reclutan numerosas células inflamatorias mieloides para una respuesta inmunitaria específica, tanto tisular como ejecutiva. Los linfocitos B maduros pueden diferenciarse en células plasmáticas y secretar una gran cantidad de anticuerpos dirigidos contra autoantígenos. Los autoanticuerpos activan el sistema del complemento o destruyen las células diana mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.<sup>53</sup>

De igual manera, se debe recalcar la formación de ciertos complejos entre anticuerpos y antígenos que se depositan en los tejidos diana, especialmente en los riñones. La presencia de estos complejos es el factor desencadenante en procesos de respuesta inflamatoria característicos del lupus eritematoso sistémico. De igual manera, existen diversos mecanismos en otros padecimientos que se consideran autoinmunitarios tales como la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren, caracterizados por la presencia de anticuerpos específicos tales como el factor reumatoide y la respuesta inflamatoria exacerbada hacia los mismos<sup>53</sup>.

Otro aspecto para tomar en consideración es la predisposición genética a la alteración del sistema inmune adaptativo. El complejo mayor de histocompatibilidad, ubicado en el cromosoma 6, es clave en el reconocimiento de moléculas propias y no propias por parte del organismo. Se han identificado alelos específicos del complejo que pueden predisponer a la aparición de trastornos autoinmunitarios específicos, tal como el gen HLA-DRB1 para la artritis reumatoide<sup>54</sup>.

Continuando por el mismo contexto genético, ciertos genes implicados con la señalización celular y el mecanismo de tolerancia contribuyen a la distribución y escape de células reactivas a tejidos periféricos, tales como PTPN22, CTLA-4, CD40 e INS<sup>54</sup>, mientras que se han identificado enfermedades monogénicas que se relacionan con mutaciones en el

gen AIRE, que desregula el mecanismo de tolerancia y contribuye con el escape a torrente de agentes hiperreactivos<sup>54</sup>. Un ejemplo es la poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED).

Por el lado de los factores externos o ambientales que pueden contribuir a la aparición de enfermedades autoinmunitarias se pueden mencionar infecciones por parte de distintos agentes etiológicos: “Se ha implicado a varios virus, bacterias, hongos y parásitos en el inicio o la promoción de trastornos autoinmunes, como la artritis reumatoide (AR), los trastornos tiroideos, la cirrosis biliar primaria, la diabetes tipo 1 y la hepatitis autoinmune”<sup>54</sup>.

Además, se han identificado factores que pueden desencadenar la respuesta exacerbada, tales como el mimetismo molecular entre moléculas extrañas y endógenas, alteraciones a nivel del microbiota intestinal, exposición a radiación ultravioleta que puede dañar el ADN, la deficiencia de vitamina D y la exposición a xenobióticos como el humo de tabaco, sílice o conservantes industriales<sup>54</sup>.

Por otro lado, se conocen mecanismos de autoinmunidad basados en los diferentes caminos de señalización celular. El más destacado se basa en la vía de señalización JAK-STAT, formada por citoquinas, receptores de membrana, tirosin-kinasas y proteínas STAT, siendo en conjunto un eje inflamatorio central gracias a la naturaleza de las moléculas que la componen.

La desregulación de esta vía de señalización puede provocar la predisposición a enfermedades autoinmunitarias, tal como lo mencionan Cheng *et al*:

Las anomalías en su señalización pueden provocar un desequilibrio en la respuesta inmunitaria, contribuyendo así a las enfermedades autoinmunes. La IL-6, como citocina inflamatoria, puede influir significativamente en la diferenciación y activación de los linfocitos T mediante la inducción de la vía JAK-STAT3, y el interferón puede promover la transcripción de genes estimulados por IFN (ISG) activando la vía de señalización JAK-STAT, lo que afecta las respuestas autoinmunes e inflamatorias del organismo.<sup>55</sup>

### **2.1.2 Marco histórico de enfermedades autoinmunitarias**

Como la salud misma, la enfermedad es un estado que ha estado presente desde el inicio de la humanidad. En la antigüedad se describieron casos que no fueron comprendidos en su totalidad si no hasta recién entrado el siglo XIX, ya que en tiempos de antaño la descripción de estados de enfermedad se relacionaba en mayor medida con la cultura de cada lugar debido al estado precario de avances en el ámbito de la investigación en salud en comparación a todo el conocimiento adquirido hasta la época actual.

Tal y como lo menciona Ahsan<sup>56</sup>, el concepto de inmunidad se comenzó a explorar desde la antigüedad. Por miles de años, las personas entendían que el cuerpo era capaz de luchar por su cuenta contra condiciones de enfermedad, siendo un entendimiento conceptual pero no un entendimiento teórico debido a la falta de bases en la época. El historiador y filósofo griego Tucídides observó que, durante la plaga de Atenas durante el 430 a.C., los individuos sobrevivientes no sufrían una segunda infección, resultando esta observación en un entendimiento temprano de la inmunidad adquirida.

Se tiene la certeza de que el rey del Imperio Ponto desde el 120 a.C. hasta el 63 a.C., Mitrídates VI, comprendía los efectos nocivos que tienen ciertos venenos animales en el organismo, por lo que este monarca bebía cantidades bajas de estas sustancias con la idea de fortalecerse a si mismo<sup>56</sup>.

El conocimiento de la antigüedad permaneció transmitiéndose hasta mediados del siglo XVI, cuando comenzó a esparcirse la idea de inocular material genético de la viruela con el fin de provocar una forma leve de la enfermedad, siendo este un primer concepto de lo que se desarrolló hasta inicios del siglo XIX como vacunas, siendo en 1798 cuando Edward Jenner demostró la primera variolación mediante fluidos de la pústula de la viruela bovina<sup>56</sup>.

Posteriormente, a mediados del siglo XIX, Louis Pasteur realizó diversos estudios sobre el ántrax o carbunco y la rabia, los cuales sentaron las bases de la inmunología contemporánea<sup>56</sup>. Seguidamente, se hicieron diversos descubrimientos que contribuyeron con el desarrollo de la inmunología como disciplina hacia finales del siglo XIX.

Entre estas contribuciones destacan especialmente dos, las cuales son descritas por el autor Ahsan:

El primero fue el descubrimiento de las células fagocíticas, que engullen y eliminan a los patógenos invasores, por Elias Metchnikoff, lo que dio lugar al establecimiento de la inmunidad innata. El segundo descubrimiento fue la identificación de anticuerpos que neutralizan los antígenos microbianos por Emil Behring y Paul Ehrlich. La distinción entre inmunidad celular y humoral también surgió de estos descubrimientos y estudios fundamentales<sup>56</sup>.

Con las bases de estos estudios, la cada vez más creciente comunidad científica se interesó en la investigación concerniente a la inmunología y los diversos factores que pueden modular su actividad en un organismo, siendo las siguientes aportaciones fundamentales presentadas a lo largo del siglo XX.

El principal contribuyente al inicio de las investigaciones más a profundidad sobre la autoinmunidad como una condición patológica fue Paul Ehrlich, quien en el año 1901 acuñó el término *horror autotoxicus* para referirse a su creencia de que el sistema inmunológico tiene la capacidad de distinguir lo “extraño” de lo endógeno<sup>56</sup>. La creencia de Ehrlich aumentó el interés en la investigación sobre el tema, lo cual desembocó en descubrimientos importantes en los años siguientes, siendo los mismos la descripción de reacciones anafilácticas y alérgicas, lo que corrige la idea de Ehrlich y demuestra que el organismo es capaz de infligirse daño a sí mismo.

A medida que avanzaban los años, se realizaron diversas descripciones y descubrimientos de gran importancia. Entre ellos se encuentra la primera enfermedad autoinmunitaria descrita, siendo la misma la anemia hemolítica de Donath-Landsteiner, la cual fue estudiada por William Dameshek y Steven Schwartz, quienes describieron a su vez los principios del concepto de autoinmunidad<sup>56</sup>. Ya en la década de 1940 se descubrieron los primeros anticuerpos: antinucleares y el factor reumatoide, mientras que, por otro lado, el equipo de investigación de Earl Hargraves describió el fenómeno de la célula LE<sup>56</sup>, lo que da las primeras bases de la descripción del lupus eritematoso sistémico (LES).

Ya en la década de 1950 los avances fueron consecutivos y de gran interés: “Hasta la década de 1950, cuando se pudo desarrollar una respuesta inmune no sólo contra antígenos “extraños” sino también “propios”, a partir de los estudios sobre tiroiditis crónica que llevaron a la aceptación de las enfermedades autoinmunes”<sup>56</sup>, por lo que en esta década se

recibió la aceptación del concepto de autoinmunidad como un término de importancia en la investigación médica.

Otros estudios de interés fueron la demostración de la mediación de linfocitos en el rechazo de injertos por Richard Mitchinson, el descubrimiento del anticuerpo estimulador tiroideo de acción prolongada (LATS) causante de tirotoxicosis por Adams y Purves y la demostración de etiología autoinmunitaria en la tiroiditis de Hashimoto por Doniach y Roitt<sup>56</sup>.

Finalmente, en la década de 1960, se demostró que los linfocitos son los mediadores de las respuestas inmunitarias que realiza una célula<sup>56</sup>.

Otro aspecto por tener en consideración es el uso de teorías de otros campos médicos como base para validar las hipótesis del campo de la autoinmunidad. En este sentido, destaca la utilización de los postulados de Robert Koch, formulados en 1884 para establecer una relación causal entre un microorganismo y una infección, tal como lo define Pisetsky:

La determinación de que una enfermedad es autoinmune implica criterios similares a los postulados de Koch para enfermedades infecciosas, a veces denominados postulados de Witebsky. Específicamente, dicha determinación requiere la presencia de linfocitos B o T autorreactivos en la sangre del paciente; la inducción de la enfermedad mediante la transferencia de células o anticuerpos a animales de experimentación; el paso transplacentario de la enfermedad; la demostración de la fisiopatología característica en un modelo in vitro o animal; y la demostración de autorreactividad (por ejemplo, la presencia de inmunocomplejos) en el sitio de la lesión. No es sorprendente que muchas enfermedades consideradas autoinmunes no cumplan plenamente estos criterios<sup>57</sup>.

Los postulados de Witebsky se basan en los postulados de Koch, lo que demuestra la importancia de las bases históricas de la investigación médica en el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas. En el caso de los postulados de Witebsky, estos se basan en el hallazgo de evidencia directa, siendo la misma la presencia de anticuerpos o células T patógenas, evidencia indirecta y circunstancial, que incluye sintomatología clínica

de los pacientes evaluados para determinar si el padecimiento es o no es de origen autoinmunitario.

## **2.2 Bases conceptuales y fisiopatológicas del síndrome antifosfolípido (SAF)**

El síndrome antifosfolípido se clasifica como una enfermedad autoinmunitaria sistémica de baja incidencia, caracterizada por tratarse de un trastorno autoinmune tromboinflamatorio en el que los pacientes cuentan con la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos circulantes en plasma<sup>58</sup>. Los anticuerpos antifosfolípidos se acompañan de linfocitos B y T hiperactivos circulantes, ya que se trata de una alteración del sistema inmunológico adaptativo.

### **2.2.1 Definición y características clínicas**

Las características clínicas del síndrome incluyen una alta incidencia de eventos tromboembólicos en arterias y venas, localizados más frecuentemente en miembros inferiores, morbilidad obstétrica en pacientes gestantes y diversas complicaciones trombóticas como trombocitopenia, nefropatías, disfunción cognitiva y úlceras cutáneas<sup>58</sup>, mientras que en exámenes físicos se puede observar una alta cantidad de hematomas producto de los eventos trombóticos junto con cianosis en las partes más distales de las extremidades superiores e inferiores.

Como parte de la definición, es importante recalcar las diferentes formas etiológicas en las que puede presentarse el síndrome antifosfolípido, siendo las mismas dependientes de condiciones concomitantes o comorbilidades que puedan contribuir a la construcción de un ambiente autoinmunológico óptimo para el desarrollo de la condición.

Patriarcheas *et al* definen las diferencias entre el síndrome antifosfolípido primario y el síndrome antifosfolípido secundario, siendo estos ambos tipos de diagnóstico:

Aproximadamente el 50 por ciento de las personas diagnosticadas con síndrome antifosfolípido (SAF) tienen “SAF primario”, mientras que el 50 por ciento restante de los pacientes tienen “SAF secundario” debido a una enfermedad autoinmune sistémica concomitante, más comúnmente como consecuencia del LES<sup>58</sup>.

Por definición, el síndrome antifosfolípido primario se presenta sin ninguna condición concomitante o comorbilidad asociada, mientras que el síndrome antifosfolípido

secundario aparece como consecuencia del padecimiento de una enfermedad autoinmunitaria concomitante, siendo en la mayor parte de los casos lupus eritematoso sistémico debido a la similitud entre los anticuerpos presentes en ambas condiciones.

Los eventos trombóticos son la principal manifestación del síndrome antifosfolipídico, siendo que los episodios recurrentes de estas complicaciones pueden derivar en fallos multiorgánicos debido a su naturaleza vascular y arterial, mientras que estos eventos pueden ser clasificados según la ubicación en la que las mismas suelen ser provocadas.

La trombosis venosa es la manifestación más frecuente del SAF. Los principales lugares en los cuales esta complicación se manifiesta son en las venas profundas de las extremidades inferiores, siendo que afecta de un 20 a 30% de los pacientes con un diagnóstico certero<sup>58</sup>.

Con respecto a la trombosis arterial, según Patriarcheas *et al*<sup>58</sup> las manifestaciones más usuales son el accidente cerebrovascular isquémico y los ataques isquémicos transitorios secundarios a crisis tromboembólicas secundarias a los problemas hemostáticos característicos del SAF. De igual manera, los autores mencionan que los eventos trombóticos pueden ocurrir en lugares poco usuales, incluyendo arterias y venas viscerales (vena porta, vena mesentérica y renales) además de la trombosis del seno venoso cerebral, mientras que otras consecuencias poco usuales de los eventos tromboembólicos incluyen infarto suprarrenal y osteonecrosis avascular.

Además de las principales manifestaciones relacionadas con eventos tromboembólicos, se han reportado manifestaciones clínicas no trombóticas, siendo en su mayoría manifestaciones inflamatorias y neurológicas derivadas de fallos multiorgánicos secundarios al síndrome.

El compromiso neural secundario al síndrome antifosfolipídico presenta una clínica variada, yendo desde eventos tromboembólicos y en otra gran gama de afectaciones no trombóticas. Con este concepto, los autores Álvarez *et al* realizan la diferenciación de las posibles consecuencias clínicas fruto del trastorno:

Por otro lado, el compromiso neurológico ha sido descrito desde el siglo pasado, cuando apenas se empezaba a conformar el SAF como una entidad. Aquellas abarcan manifestaciones leves desde la cefalea hasta otras más graves como la mielitis. Cabe resaltar que muchas de estas tienen un origen no trombótico, por lo que la conducta que requiere será diferente a la anticoagulación y ha de incluir la inmunomodulación. Finalmente, creemos que es necesario actualizar los criterios de clasificación del SAF para incluir manifestaciones de origen inflamatorio y no solo aquellas de origen trombótico. Últimamente, en relación con el manejo de las manifestaciones “extra-criterio” del SAF, la evidencia es limitada y se requieren de estudios que aclaren este panorama<sup>59</sup>.

Además de la detección de estos signos, también resulta de importancia mencionar e indagar en las manifestaciones que, a pesar de no ser de origen trombótico, surgen como consecuencia secundaria al padecimiento crónico de los propios eventos trombóticos provocados por los anticuerpos aGII, de gran interés médico al ser persistentes durante el tiempo paso del tiempo.

Entre este tipo de manifestaciones se encuentra la cefalea migrañosa, la cual puede cursar con o sin aura, epilepsia, que se presenta en los primeros meses de la enfermedad, deterioro cognitivo con evolución a demencia, que padece una gran cantidad de pacientes debido a la presencia de *livedo reticulares* e hiperintensidades en la sustancia blanca, corea, aparición frecuente en infantes debido a la ataxia o descontrol de los movimientos y mielitis y mielopatía, siendo estas las más mortales pero las menos frecuentes en los pacientes diagnosticados<sup>59</sup>.

De igual forma, se destaca otros tipos de condiciones que pueden considerarse como secundarias ya sea a la propia fisiopatología de la enfermedad, así como efectos adversos medicamentosos derivados del tratamiento a largo plazo. Según Álvarez *et al*:

Otras manifestaciones descritas con menor frecuencia incluyen psicosis, trastornos afectivos o de movimiento (parkinsonismo, distonía, discinesias paroxísticas, ataxia) y neuropatías. Además, por sus características clínicas e imagenológicas, puede darse una confusión diagnóstica con enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple<sup>59</sup>.

### **2.2.2 Epidemiología e incidencia a nivel mundial, regional y nacional**

Si se compara con otros padecimientos de mayor regularidad además de los estudios estadígrafos realizados dentro del tema en cuestión, el síndrome antifosfolipídico resulta ser una enfermedad que cuenta con una incidencia relativamente baja. Esto podría deberse que la respuesta inmunitaria no hallara una manera de sobreexplotar, también puede deberse a la presencia de uno o más genes mutados que afecten vías de señalización, además de desarrollarse de forma secundaria como el lupus eritematoso sistémico

A nivel mundial, se trata de un padecimiento que debe cumplir con ciertas normas para su diagnóstico. Sin embargo, las características fundamentales que tiene el síndrome tales como los distintos anticuerpos presentes, especialmente el aPL, y la relación de estos como causas o no causas de la enfermedad en sí, lo que dificulta diagnósticos certeros y confiables de casos que sí pueden ser una cara del síndrome antifosfolipídico, pero que se pasa por alto al momento de realizar el diagnóstico<sup>60</sup>.

Hasta este momento, el síndrome antifosfolipídico cursa con una incidencia real incierta, esto debido a la cantidad de características que comparte con otros padecimientos como el lupus eritematoso sistémico.

La incidencia del síndrome antifosfolípido en Estados Unidos se estimó en aproximadamente 7,1 a 13,7 por 100 000 personas-año en la población general. Si bien esta estimación probablemente sea más precisa que las previamente reportadas, se necesitan estudios poblacionales amplios y contemporáneos que se ajusten razonablemente a los criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido para refinar aún más las estimaciones de su incidencia<sup>60</sup>.

De igual manera, en Estados Unidos se estima que alrededor de 100 000 al año personas se encuentran recibiendo tratamientos para esta patología<sup>60</sup>. En países que se encuentran lejos del norte, como Argentina, se cuenta con un registro de 2.6 personas por cada 100 000 personas, en Brescia (Italia) se determinó un registro de 3.7 personas por cada 100 000 personas<sup>60</sup>. Con respecto a otras regiones, se conoce el bosquejo de los datos obtenidos de los siguientes datos:

**Tabla 1. Prevalencia de SAF en varias regiones del mundo**

<b>País / Región</b>	<b>Autor (es)</b>	<b># total de pacientes</b>	<b>% femenino</b>	<b>Grupo étnico</b>	<b>% SAF primario</b>	<b>% SAF secundario</b>
Europa	Cervera <i>et al</i> <sup>61</sup>	1000	82%	98.5% caucásicos	53.1%	46.9% (77.4% secundario a LES)
Multicéntrico	Sevim <i>et al</i> <sup>62</sup>	642	61.4%	66.2 % caucásicos 13.2 mestizo 5.5 asiáticos	65.5%	27.4%, (88.6% secundario a LES)
España	Serrano <i>et al</i> <sup>63</sup>	160	78.8%	NA	65%	41.5% (49.3% secundario a LES)
Japón	Ogata <i>et al</i> <sup>64</sup>	168	85.8%	100% asiáticos	37.5%	62.5% (93.3% secundario a LES)
Colombia	Álvarez <i>et al</i> <sup>65</sup>	103	83.3%	NA	54.3%	34.7% (87.2 secundario a LES)

Fuente: elaboración propia con base a las referencias<sup>61, 62, 63, 64, 65</sup>

A nivel nacional, existe un estudio realizado por Quintana<sup>44</sup> en el 2019, el cual contempló a los pacientes de la unidad de reumatología del Hospital Nacional San Juan De Dios. Este estudio tuvo en consideración a 60 pacientes diagnosticados con SAF. De estos

pacientes, se promedió la edad de diagnóstico a 33 años, además de determinar que de todos los pacientes que consultaron un 87% resultaron ser mujeres.

### **2.2.3 Criterios para diagnosticar el padecimiento**

El síndrome antifosfolípídico se define como una enfermedad autoinmunitaria sistémica que afecta a los pacientes que cursen con una incidencia recurrente de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en recuentos plasmáticos<sup>66</sup>. La inclusión de este padecimiento como enfermedad autoinmunitaria se basa en los criterios de Sapporo, publicados en 1999 y revisados en 2006.

Estos criterios incluyen distintas diferenciaciones clínicas que deben realizarse en pacientes con sospecha de SAF para confirmar el diagnóstico. Entre estas diferenciaciones se encuentran la confirmación de resultados positivos para anticoagulante lúpico (LAC), anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgG/IgM y/o anticuerpos anti-β2GPI IgG/IgM además de la realización de pruebas con una diferencia menor a 12 semanas para confirmar la persistencia de los anticuerpos<sup>66</sup>.

Además de estos criterios diagnósticos, el paciente con sospecha debe presentar incidencia de eventos tromboticos recurrentes o morbilidad en el caso de pacientes en estado de gestación para cumplir con los criterios de Sapporo. Sin embargo, estos criterios recibieron un recibimiento crítico por parte de la comunidad científica debido a puntos débiles en sus estatutos, como un bajo porcentaje de especificidad, casi un 100% de sensibilidad del proceso y la inclusión de criterios muy inclusivos, que pueden aumentar el riesgo de diagnósticos erróneos si se junta con la alta especificidad de los criterios.

Por estos motivos, se desarrollaron los métodos y guías ARL/EULAR en el año 2023, los cuales se tratan de una versión actualizada y mejorada de los criterios de Sapporo y que son de gran utilidad para realizar un diagnóstico certero y eficaz para cada paciente de forma individualizada.

La guía ARL/EULAR de 2023 es la que se usa oficialmente para el diagnóstico médico, y algunos de sus aportes son los siguientes según los autores Barbhaiya *et al*:

estratificación del riesgo de eventos macrovasculares por factores de riesgo de trombosis tradicionales (aunque los criterios Sapporo revisados reconocieron la

necesidad de reconocer subgrupos con y sin factores de riesgo de trombosis, nuestros criterios son los primeros en ofrecer una evaluación ponderada); elementos del dominio microvascular bien definidos que se piensa que son mecanísticamente distintos de la enfermedad de vasos moderados a grandes; definiciones reestructuradas de morbilidad del embarazo para mejorar la selección de pacientes en estudios obstétricos; y la adición de enfermedad de la válvula cardíaca y trombocitopenia, para capturar y cuantificar la magnitud de manifestaciones heterogéneas de APS<sup>66</sup>.

Tal y como se observa, las nuevas normas de ARL/EULAR reforman las normas de Sapporo, disminuyendo su sensibilidad y aumentando el porcentaje de especificidad y con ello mejorando la certeza diagnóstica si se utilizan estas normas más novedosas y actualizadas a la actualidad. Se pueden resumir las implementaciones de las nuevas normas de diagnóstico según la evidencia recopilada por Barbhaiya *et al*:

**Tabla 2. Comparaciones entre criterios de Sapporo y criterios ACR/EULAR**

<b>Característica</b>	<b>Criterios Revisados de Sapporo (2006)</b>	<b>Criterios ACR/EULAR (2023)</b>
Sistema de Puntuación	Basado en características binarias (presencia/ausencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio).	Sistema aditivo y ponderado. Los criterios se agrupan en ocho dominios jerárquicos (seis clínicos y dos de laboratorio) y se les asigna una puntuación de 1 a 7 puntos.
Umbral de Clasificación	Requería la presencia de un rasgo clínico y un resultado de laboratorio positivo.	Requiere cumplir un criterio de entrada más un umbral de puntuación absoluta: al menos tres puntos de los dominios clínicos Y al menos tres puntos de los dominios de laboratorio. Esto refina los modelos anteriores de umbral único.

Criterio de Entrada	No había un criterio de entrada definido formalmente con restricción temporal estricta para ser evaluado.	Requiere la presencia de al menos una prueba positiva de anticuerpo antifosfolípido (aPL) dentro de los 3 años siguientes a la identificación de un criterio clínico asociado a aPL.
Causas Alternativas	Se criticaron por no incorporar definiciones basadas en evidencia.	Las manifestaciones clínicas deben ser "inexplicables de otra manera". Los ítems clínicos no deben puntuarse si existen causas "igualmente probables" o "más probables" para ese criterio.
Persistencia de aPL	Requería al menos 2 pruebas positivas con al menos 12 semanas de diferencia.	Mantiene la definición de "persistente" (positivo en al menos 2 ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia)

Fuente: elaboración propia con base en la referencia<sup>66</sup>

Otros aspectos que fueron reemplazados o mejorados en las nuevas guías ACR/EULAR revisadas son la definición de dos niveles de positividad para anticuerpos anticardiolipina y anti- $\beta$ 2-glicoproteína I: moderado (40–79 unidades) y alto ( $\geq$ 80 unidades), basándose en ensayos ELISA estandarizados. Además, los nuevos criterios para el diagnóstico se exige la separación de los isotipos IgG e IgM de aCL/anti- $\beta$ 2GPI, ya que la inclusión de pacientes aPL positivos que solo tienen isotipos IgM aCL/anti- $\beta$ 2GPI aislados tienen menor relevancia clínica en la clasificación para propósitos de investigación. De igual manera, se reafirma la importancia del LAC, siempre que la prueba se realice e interprete siguiendo las guías de la ISTH (Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia). La positividad persistente del LAC tiene un alto peso (5 puntos) para el diagnóstico<sup>66</sup>.

#### 2.2.4 Mecanismos fisiopatológicos implicados

Como ya se ha descrito hasta el momento, las enfermedades autoinmunitarias cursan con una respuesta exacerbada de linfocitos B y T, lo que conlleva a una alternación en el sistema inmunitario de complemento y a su vez inicia el proceso reactivo de daño epitelial de los propios órganos del sistema.

En estos casos, es posible que la reacción exacerbada se haya debido a múltiples de los factores externos que se vieron con anterioridad, especialmente fármacos, humo de tabaco y alérgenos. A pesar de todo, también se describieron factores que pueden influir en gran medida en la aparición de enfermedades autoinmunitarias, destacando los factores genéticos, como mutaciones de genes, como una de las principales etiologías a nivel intracelular.

Partiendo de esta contextualización, se pueden identificar diferentes mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales los anticuerpos aPL y las células inmunitarias reactivas ejercen el efecto nocivo sobre los tejidos corporales. En el primer caso, conoce a la activación del sistema del complemento como el primer mecanismo fisiopatológico implicado.

El sistema de complemento está compuesto por más de 50 proteínas plasmáticas o que se encuentren unidas a membrana, siendo las mismas secretadas en el hígado, en su mayoría, las cuales actúan como un “disparo” a la respuesta inmunitaria del resto del sistema, además de complementar la acción de las inmunoglobulinas<sup>67</sup>, siendo que las mismas cuentan con una jerarquía de activación según la respuesta al tipo de patógeno involucrado con la propia respuesta del sistema.

A grandes rasgos, Tagara *et al* describen las vías de activación existentes y el orden específico en el cual las mismas se activan: “Existen tres vías distintas de activación del complemento: la vía clásica, la vía de las lectinas y la vía alternativa. Todas convergen en un paso terminal común: la formación de anticuerpos C5b<sup>67</sup>”.

Con respecto a la activación de la vía clásica, se cuentan con varias hipótesis específicas que tienen que ver con la interrupción de los aPL. Estos mismos se unen a las membranas plaquetarias, formando complejos inmunes que pueden iniciar la vía clásica<sup>67</sup>. Por otro lado, se teoriza que los anticuerpos C5b pueden unirse directamente a los fosfolípidos de la membrana celular y provocar apoptosis en las células que los complementan, mientras que otro aspecto hipotético es la unión del anticuerpo C1q al sulfato de condroitina secretado por las plaquetas, lo que lleva a la activación de la vía clásica incluso en ausencia de complejos inmunes<sup>67</sup>.

Es posible la activación mediante la vía alternativa mediante distintos mecanismos patogénicos específicos. En resumidas cuentas, estos mecanismos se basan en la activación

plaquetaria excesiva por la presencia de proteínas P-selectina en la superficie de las mismas, la influencia de anticuerpos anti- $\beta$ 2 que facilitan el reclutamiento de células apoptóticas, la baja concentración del factor H contribuye a la activación de la vía alternativa, mientras que la formación de trampas de neutrófilos promueve la activación y maduración de las proteínas del complemento<sup>67</sup>.

Otro mecanismo que debe tomarse en consideración es la activación y la posterior disfunción del endotelio de los tejidos afectados. La activación es el primer paso patológico provocado por los anticuerpos antifosfolípidos, el cual se evidencia por la presencia de radicales libres y otras moléculas de adhesión.

Cada tipo de molécula de adhesión se forma por la inducción de un anticuerpo endógeno: la inmunoglobulina G y la expresión depende de la categorización de la enfermedad. Por un lado, se induce la expresión de E-selectina en pacientes con SAF obstétrico primario, mientras que en pacientes con SAF obstétrico refractario se forma también VCAM-1<sup>68</sup>. Cabe recalcar, además, que la formación de estas moléculas promueve la adhesión de monocitos al endotelio, siendo estos claves en la formación del factor tisular que forma parte de la cascada de la coagulación extrínseca.

Después de la activación tisular, se produce la disfunción endotelial, el cual se caracteriza por una alteración en el tono vascular y en la coagulación tisular, esto debido a la formación de radicales libres en la activación, lo que reduce en gran medida la biodisponibilidad de óxido nítrico<sup>68</sup>. Esto conduce a una mayor facilidad para la formación de trombos endovenosos y endoarteriales, ya que el óxido nítrico actúa como un potente vasodilatador y en la ausencia del mismo, la presión arterial aumenta y predispone a la lesión vascular.

Las plaquetas son las unidades celulares encargadas de formar los coágulos necesarios para detener eventos hemorrágicos, que van desde profundas heridas hasta cortaduras leves. Una alteración en los procesos bioquímicos y fisiológicos de formación y funcionalidad de las plaquetas puede llevar a la aparición de problemas relacionados con hemorragias o por eventos trombóticos.

En la patogenia del síndrome antifosfolípido, la hiperactividad en la formación plaquetaria es un posible mecanismo que pueden cursar los anticuerpos antifosfolípidos para provocar la génesis de una sintomatología diversa y variada que se relaciona con la formación excesiva de coágulos, lo que conduce a eventos tromboembólicos que resultan ser la mayor característica de la enfermedad.

La excesiva formación de la enzima trombina, además de la preparación plaquetaria exacerbada hacia bajas concentraciones de agonistas desencadenantes son los factores que desencadenan la acción patogénica por medio de esta vía o mecanismo, ya que aumenta la trombogénesis en cualquier lecho vascular arterial, venoso o microvascular<sup>69</sup>.

Para corroborar si el organismo se encuentra en un proceso de formación plaquetaria exacerbada y continua, se puede realizar un monitoreo de diversos marcadores biológicos a nivel sérico. Entre estos mismos se encuentra el tromboxano A<sub>2</sub>, P-selectina y el ligando CD40 además de micropartículas derivadas de las plaquetas<sup>69</sup>. De igual manera, se conoce que los anticuerpos antifosfolípidos son capaces de unirse a dianas específicas para provocar la producción exacerbada de plaquetas, siendo estas dianas diversos receptores celulares como la apolipoproteína E Receptor 2 (ApoER2), cuya unión requiere la señalización de la glicoproteína Ib y el receptor FcγRIIa<sup>69</sup>.

Para determinar los procesos mediante los cuales se da la disrupción de la cascada de la coagulación, Yang *et al* proponen tres tipos de mecanismos que desembocan en eventos trombóticos ocasionados por los aPL, siendo el primero y principal la inhibición de la proteína C:

Los investigadores descubrieron que la activación de la proteína C y la función de la APC se inhiben mediante fracciones de inmunoglobulina purificadas de pacientes con SAF. La APL puede alterar el sistema de la proteína C de diversas maneras, como inhibir el ensamblaje del complejo de la proteína C, interferir con la activación de la proteína C y bloquear la formación de trombina<sup>70</sup>.

Las fracciones de inmunoglobulina purificada y aPL en pacientes con SAF contribuyen a la desactivación de esta proteína, que resulta ser un anticoagulante que actúa sobre los factores Va y VIIIa de la cascada de la coagulación. La incapacidad de esta proteína

de realizar su función resulta en una formación excesiva de trombos, siendo esto adyacente al hecho de que los aPL también son responsables de interferir con la función fisiológica y homeostática de la trombina.

Continuando con la proteína C, su versión ya activada puede resultar ineficaz, ya que se ha demostrado que los anticuerpos anti-b2GPI y el anticoagulante lúpico (LA), presentes en la patología, pueden promover la resistencia de los tejidos a la actividad de la proteína C activada<sup>70</sup>. Además, estos mismos junto con otros anticuerpos característicos del SAF pueden dirigir su actividad reactiva contra la propia proteína C, destruyéndola en el proceso.

Otra alteración de la cascada de la coagulación tiene que ver con la inactivación de la antitrombina (AT) mediante la inhibición del cofactor del complejo heparina/antitrombina III, resultando en una formación excesiva de trombos debido a que la formación de fibrina de la trombina no se ve interrumpida<sup>70</sup>.

Recientemente, se ha descrito la disrupción funcional de la anexina A5, la cual se trata de una proteína que forma un escudo cristalino protector en las células vasculares al unirse a los fosfolípidos aniónicos, lo que inhibe las reacciones de coagulación que dependen de los fosfolípidos. Se ha demostrado que los aPL anti-anexina A2 tienen la capacidad de interrumpir el escudo anticoagulante de la proteína al disminuir sus niveles en plasma. Por otro lado, se han descrito formas estructurales de coágulos de fibrina alteradas por fibras más delgadas y mayor cantidad de poros pequeños, lo que a su vez surge al coágulo una mayor resistencia a la lisis y promueve la formación de trombos<sup>70</sup>.

La predisposición a padecer la enfermedad se debe a la presencia de algunos genes que hacen posible esta predisposición o a distintas mutaciones de otros genes que regulan funciones fisiológicas cuya alteración se ve reflejada en la sintomatología del SAF. Se describe principalmente la presencia de genes del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II como un grupo de genes impulsores del SAF familiar, ya que se han recabado casos familiares en los que múltiples miembros se han visto afectados<sup>71</sup>.

Por otro lado, se recalca el sistema interferón tipo I, el cual se trata de un conjunto de citocinas antivirales y antitumorales que forman parte de la inmunidad innata y adaptativa y que se producen en respuesta de estímulos externos. La formación de complejos entre la beta-

2-glicoproteína ( $\beta$ 2GPI) y el anticuerpo anti- $\beta$ 2GPI se une a receptores que se expresan de manera distinta en cada genoma, tales como TLR-2, TLR-4, TLR-7 y TLR-8<sup>71</sup>. Esta unión conduce a respuesta inflamatorias y a estados de tromboembolismo.

También es importante mencionar que se han realizado estudios de microARNs, siendo estas moléculas que participan en la transcripción genética y la expresión genómica, y se han identificado al menos 212 de estas moléculas que tienen una relación con el SAF<sup>71</sup>, siendo de especial relevancia el miR-155 debido a su papel en la expresión genómica.

Continuando con la expresión génica, se han identificado genes con cantidades de miRs alteradas, resultando de interés el factor tisular (TF), ya que el mismo cuenta con un papel fundamental en el desarrollo de fenotipos trombóticos<sup>71</sup>. También se ha identificado la regulación positiva en varios genes pertenecientes al ya mencionado sistema de complemento, siendo estos C1, C3R, C5 y C5R<sup>71</sup>, siendo que un exceso en la activación del sistema de complemento está directamente relacionado con la incidencia de eventos trombóticos.

Los polimorfismos en ciertos genes también determinan la presencia de fenotipos relacionados al SAF y sus variaciones. Por un lado, se han identificado polimorfismos en C1D, TSHR, NCF1 y APOH para el SAF obstétrico, ATXN2 y SH2B3 para el SAF trombótico y el alelo G20210A de la protrombina (PT) como un condicionante a la trombofilia<sup>71</sup>.

## **2.3 Bases conceptuales y fisiopatológicas del síndrome antifosfolipídico catastrófico (SAFc)**

### **2.3.1 Definición y principales diferenciaciones con el SAF**

Cuando se menciona una variante de una enfermedad, se sobreentiende que se trata de la misma base patogénica, que implica vías idénticas o muy similares en su fisiopatología además de compartir factores etiológicos. Las diferencias de una variante con respecto a su enfermedad “base” pueden hallarse en diferentes aspectos ya mencionados, sin embargo, en la mayor parte de los casos la diferencia se halla a nivel clínico, siendo parte de este las

características sintomáticas de la misma además del pronóstico, además del tipo del tratamiento.

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFc) es, como su propio nombre lo indica, una variante de mucha mayor gravedad a nivel clínico y sintomático que, además, cursa con un pronóstico médico menos esperanzador y que suele ser reservado debido a las afectaciones y alteraciones fisiológicas que el mismo provoca, las cuales en muchas ocasiones derivan en efectos secundarios irreversibles o, en el peor de los casos, una falla multiorgánica más acelerada.

Por definición, el síndrome antifosfolípido catastrófico es una variación extremadamente rara del síndrome antifosfolípido, la cual se caracteriza por su elevada mortalidad y su alta agresividad en términos de frecuencia de aparición y duración de las manifestaciones clínicas<sup>72</sup>. La frecuencia de aparición de los eventos característicos suele ser de sólo varios días de diferencia.

Aproximadamente, sólo un 1% de los pacientes con un diagnóstico en curso de SAF desarrollan esta variante, la cual está condicionada a una alta intensidad y una mayor extensión de los eventos trombóticos característicos del SAF primario o secundario convencional. También se debe recalcar que esta variación tiene, de igual manera, la capacidad de afectar cualquier lecho vascular, incluyendo arterias, venas y espacios microvasculares, o cursar con la afectación simultánea de todas las vías mencionadas<sup>72</sup>.

Los autores Salter y Crowther realizan una definición más profunda de esta variación, haciendo hincapié en la gravedad de este y el desafío que amerita el tratamiento a los pacientes que lo desarrollan:

El síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS) es una forma rara pero potencialmente mortal del síndrome antifosfolípido (APS) definida por la rápida aparición de trombosis de vasos grandes y pequeños que ocurren simultáneamente en múltiples sitios, lo que resulta en disfunción multiorgánica. La presencia de disfunción inmunitaria subyacente que causa la activación de la coagulación y, en muchos casos, la regulación anormal del complemento predispone a estos pacientes a eventos trombóticos. El CAPS a menudo es precedido por factores desencadenantes

como infección, cirugía, trauma, interrupción de la anticoagulación y malignidad. Dada la alta tasa de mortalidad, que puede superar el 50%, se requiere un reconocimiento rápido y el inicio del tratamiento<sup>73</sup>.

Como se mencionan los autores, esta variación puede ser desencadenada a la vez que puede desencadenar eventos secundarios a la misma que, de no ser tratados a tiempo, pueden ser mortales, siendo claros en la expresión de la tasa de mortalidad de esta. La afectación vascular múltiple es la principal afectación, sin embargo, el tiempo de evolución es el factor crítico, debido a que el mismo suele ser muy precipitado y rápido, siendo en algunos casos descrito como espontáneo.

A pesar de ser una variante del SAF, el SAFc cuenta con distintos aspectos mediante los cuales puede diferenciarse de una manifestación primaria o secundaria inicial del síndrome. El principal aspecto radica en la agresividad y extensión de las manifestaciones clínicas, sin embargo, se han descrito diferenciaciones adicionales que son de utilidad en el ámbito diagnóstico. Los autores Parepalli *et al* han descrito algunas diferenciaciones fundamentales:

**Tabla 3. Diferencias entre el SAF y el SAFc**

Característica	Síndrome Antifosfolípido (SAF/APS)	Síndrome Antifosfolípido Catastrófico (SAFC/CAPS)
Inicio y Progresión	Suele ser crónico. Se manifiesta como eventos trombóticos recurrentes y problemas obstétricos	Rápida aparición de trombosis generalizada. El inicio de la falla multiorgánica ocurre típicamente dentro de una semana.
Órganos Afectados	Las manifestaciones se centran en la trombosis venosa y	Se caracteriza por falla multiorgánica y trombosis en múltiples sistemas u órganos. Esto puede incluir insuficiencia renal aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síntomas

	arterial y complicaciones en el embarazo.	neurológicos e insuficiencia cardíaca.
Mecanismo Patológico	Se caracteriza por la activación de células endoteliales, plaquetas y monocitos, creando un ambiente proinflamatorio y protrombótico. A menudo requiere un desencadenante secundario.	Implica una respuesta inflamatoria sistémica intensa (tormenta de citocinas) y se caracteriza histológicamente por microangiopatía trombótica aguda (oclusión de pequeños vasos) en muestras de tejido.
Desencadenantes	Puede ser primario o secundario a otras enfermedades autoinmunes (principalmente LES).	A menudo es provocado por un "segundo golpe", como infecciones (aproximadamente el 49% de los casos), cirugía o trauma físico (alrededor del 17%), o la interrupción de la terapia anticoagulante.

Fuente: elaboración propia en base a la referencia<sup>74</sup>

### 2.3.2 Manifestaciones clínicas principales y criterios diagnósticos

A parte de las manifestaciones trombóticas características del síndrome antifosfolipídico, la variante catastrófica del mismo cuenta con una variedad de manifestaciones secundarias que aparecen con una frecuencia más acelerada debido a la agresividad de este. Se pueden aplicar las mismas características clínicas asociadas al SAF, sin embargo, se debe hacer una diferenciación con respecto a los factores que interfieren en las mismas para convertirlas en procesos patológicos secundarios que pueden provocar la muerte muy fácilmente.

La trombosis vascular generalizada junto con una alta e intensa respuesta inflamatoria a nivel sistémico debido al aumento de citocinas en menos de siete días resultan ser las principales características con las que se presenta esta variante<sup>75</sup>.

Las principales diferenciaciones sintomatológicas entre el SAF y el SAFc radican en la afectación sistémica. Al contar con un mayor impacto y agresividad, los distintos sistemas pueden mostrar una gran variedad de sintomatologías secundarias al desorden en el sistema de coagulación.

Entre estas afectaciones, se encuentran diversas patologías inherentes al sistema renal. Entre las mismas, se encuentra la insuficiencia renal con un 73% de incidencia entre los pacientes con SAFc, mientras que con porcentajes inferiores se encuentran signos como proteinuria (25%), hematuria (12.7%) e hipertensión arterial (22.2%)<sup>75</sup>.

Seguidamente, se deben mencionar las afectaciones más comunes a nivel del sistema respiratorio, las cuales afectan a un 58.9% de los pacientes diagnosticados con SAFc. Las principales complicaciones incluyen el síndrome de dificultad respiratoria aguda (37.1%) y la embolia pulmonar (24.9%). Cabe resaltar que la embolia pulmonar resulta ser la principal manifestación que causa la muerte, siendo destacada en el 9.9% de los casos de pacientes fallecidos<sup>75</sup>.

Seguidamente y a nivel del sistema nervioso central se pueden mencionar diversas afecciones secundarias. Estas mismas afectan a un 55.9% del total de pacientes diagnosticados, siendo estas mismas la encefalopatía secundaria al SAFc (40.2%) y el accidente cerebrovascular o ictus (35.2%) las más frecuentes<sup>75</sup>. El compromiso a nivel de sistema nervioso central resulta ser el tercero de mayor incidencia.

Con respecto al sistema circulatorio, específicamente a nivel cardiaco, las manifestaciones clínicas afectan al 49.7% de los pacientes, mientras que las más frecuentes incluyen la insuficiencia cardiaca (42.1%) y el infarto agudo de miocardio (27.8%) junto a endocarditis trombótica no bacteriana en análisis post mórtem (27.6)<sup>75</sup>.

Otras manifestaciones sistémicas incluyen el daño epitelial de tejidos internos debido al daño isquémico y a la respuesta inflamatoria debida a la proliferación de citocinas, mientras que manifestaciones hematológicas como hematomas, anemia microangiopática y

trombocitopenia son prevalentes durante recaídas<sup>75</sup>. También se debe recalcar que las infecciones bacterianas y virales oportunistas comparten en gran medida la responsabilidad de las causas principales de muerte con el fallo multiorgánico.

Según los autores Arachchillage y Laffan, a pesar de la existencia de los criterios de EULAR existe una problemática a nivel de diagnóstico del SAFc:

El diagnóstico de CAPS se complica por sus similitudes y superposición con otros trastornos inflamatorios sistémicos agudos, como la HIT espontánea, el síndrome similar a VITT, la linfocitosis hemofagocítica, los síndromes de activación macrófaga y la sepsis aguda, en particular cuando se presentan coagulación intravascular diseminada y trombosis microvascular<sup>76</sup>.

Todas estas condiciones comparten ciertos marcadores biológicos y sintomatologías clínicas que pueden interpretarse como una señal de presencia de SAFc. De igual manera, los autores resaltan que los criterios diagnósticos de EULAR no pueden individualizarse a todos los casos de pacientes que se presenten a consulta, los cuales se clasifican como “SAFc probable”, siendo que se requiere de más información para incluir estos casos como SAFc positivos<sup>76</sup>.

Por otro lado, los autores mencionan que existen riesgos al momento de establecer un diagnóstico certero de SAFc debido a la presencia de “anticuerpos no criterio” que suelen solaparse con los aPL, cuya presencia es indispensable para realizar un diagnóstico adecuado de la condición<sup>76</sup>.

A nivel de diagnóstico, los criterios EULAR revisados en el año 2023 suelen ser el pilar para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido primario o secundario. Al ser en la mayoría de los casos una variación secundaria al síndrome ya diagnosticado, el SAFc no suele ser contemplado como un diagnóstico basado en pruebas que tomen cierta cantidad de tiempo, si no que su diagnóstico se basa en el establecimiento previo de la condición del paciente como portador del SAF y la observación de las graves y rápidas exacerbaciones clínicas ya descritas.

## **2.4 Terapias usuales para el manejo sintomático y crónico: criterios riesgo-beneficio y limitaciones**

Las terapias que se utilizan como primera línea cuentan con un aval de eficacia terapéutica, por lo que su uso como primer tratamiento se encuentra estandarizado en el padecimiento. Sin embargo, se debe recalcar que estas terapias cuentan con un perfil de eventos adversos muy amplio, por lo que su utilización debe valorarse según el riesgo-beneficio, además de que esta se trata de la principal limitación con respecto a su uso.

### **2.4.1 Anticoagulación estándar**

Al tratarse de una patología cuya principal característica clínica son los eventos isquémicos secundarios a trombosis, durante años se ha implementado el uso de agentes anticoagulantes de diversos tipos tanto como terapia profiláctica como para tratar las exacerbaciones trombóticas crónicas que ocurren con cierto margen de tiempo según la variante del síndrome

El primer grupo de medicamentos anticoagulantes que actúan como primera línea en el síndrome antifosfolipídico se trata de los inhibidores de la vitamina K, cuyo mecanismo se basa en la inhibición de la enzima epóxido reductasa, la cual es la responsable de sintetizar la vitamina K en el hígado que a su vez funciona como un precursor de diversos factores de coagulación que son dependientes de la vitamina K para su formación y posterior ejercicio de su actividad. Estos medicamentos, derivados de las cumarinas, han sido de gran utilidad durante un largo periodo de tiempo, e incluye a su representante más conocido: la warfarina<sup>77</sup>.

Como la mayor parte de las terapias destinadas al tratamiento del SAF y su variante, los anticoagulantes se administran con el fin de controlar las manifestaciones clínicas de la enfermedad y no tienen acción alguna sobre los anticuerpos antifosfolípidos. En este caso, la warfarina suele utilizarse como tratamiento a largo plazo después de sufrir un evento agudo asociado al SAF, tal como puede ser un ictus o una trombosis venosa profunda<sup>77</sup>.

El tratamiento suele ser a largo plazo debido al alto riesgo de reaparición de eventos trombóticos, y para monitorearlos se suele monitorear el valor del INR, que indica el tiempo que tarda la sangre en coagularse. Los valores meta del INR suelen variar, aunque se mantienen en valores que van desde 2.0-3.0 en trombosis vascular hasta 4.0 en pacientes de

alto riesgo, según el tipo de patología y los requerimientos de esta. Los AVKs se encuentran contraindicados durante el embarazo debido a que presentan un efecto embriotóxico<sup>77</sup>.

Seguidamente, se cuenta con el uso de glucosaminoglicanos conocidos como heparinas no fraccionadas o heparinas de bajo peso molecular. Estas moléculas se utilizan como agentes anticoagulantes, siendo que las mismas actúan en diversas etapas de la cascada de la coagulación, la heparina no fraccionada cuenta con un mayor perfil de riesgo hemorrágico debido a que su gran peso molecular puede intervenir con factores de la coagulación que no requieran impedimentos para lograr su función.

Las heparinas de bajo peso molecular tales como la bemiparina o enoxaparina, por otro lado, cuentan con un perfil de riesgo hemorrágico disminuido debido a su bajo peso molecular. Ambos tipos de heparinas se utilizan en episodios agudos de crisis tromboembólicas, así como en pacientes gestantes que lo requieran<sup>77</sup>. Estos medicamentos se utilizan en el tratamiento del tromboembolismo venoso, además de ser primera línea para el mantenimiento de mujeres en estado de gestación debido a que los AVK se encuentran contraindicados en esta población.

Por otro lado, siempre se ha conocido el efecto que tiene la aspirina o ácido acetilsalicílico como antiplaquetario si se utiliza en dosis bajas. Se han realizado una multitud de estudios sobre este fármaco, los cuales arrojan un resultado positivo si la misma se utiliza como un coadyuvante junto con anticoagulantes más directos y con una mayor magnitud en su efecto terapéutico.

A bajas dosis, la aspirina bloquea de manera irreversible la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1) en la superficie de las plaquetas, lo que a su vez reduce la concentración del tromboxano A<sub>2</sub>, que actúa como vasoconstrictor y agregante plaquetario. Este medicamento se recomienda como profilaxis antitrombótica primaria en pacientes de alto riesgo, pero sin antecedentes de eventos trombóticos<sup>77</sup>.

Normalmente, se envía su dosificación junto con antagonistas de la vitamina K o heparinas para complementar la terapia anticoagulante en pacientes que ya han mostrado signos de riesgo para desencadenar efectos trombóticos o en pacientes con un diagnóstico activo de SAF que requieran un manejo crónico de posibles exacerbaciones secundarias al

síndrome. Es importante destacar que la aspirina debe utilizarse en dosis bajas (75-100 mg) para maximizar su efecto como antiagregante plaquetario<sup>77</sup>.

Los siguientes anticoagulantes que se utilizan para el tratamiento del síndrome antifosfolipídico y su variante catastrófica son los anticoagulantes orales directos (DOACs), los cuales tal y como su nombre indica, se consumen en comprimidos por vía oral según una dosis ya establecida según el evento que se requiera tratar de manera aguda o crónica. Entre estos se incluyen inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán) e inhibidores directos de la trombina (dabigatrán)<sup>78</sup>.

Con respecto a este grupo de anticoagulantes, los mismos se tratan de fármacos dirigidos a una diana terapéutica específica para ejercer su efecto e intervienen en el funcionamiento adecuado de un factor de coagulación individualizado. Durante muchos años, estos medicamentos se han utilizado como el tratamiento de elección para condiciones como tromboembolismo venoso o como profilaxis de ictus en pacientes con fibrilación auricular<sup>78</sup>.

Con fines de tratamiento agudo, el uso de los DOACs resulta efectivo para manejar complicaciones leves, además de mostrar una aceptación adecuada por parte del paciente debido a su vía de administración oral. Sin embargo, los autores Khairani *et al* respaldan información que no respalda el uso rutinario de estos fármacos en pacientes con SAF y complicaciones trombóticas:

En general, los resultados indicaron que, en pacientes con SAF trombótico, los ACOD se asociaron con un aumento significativo de la probabilidad de eventos trombóticos arteriales posteriores, un efecto que pareció deberse principalmente a la mayor tasa de ictus, en comparación con los AVK. No se observaron diferencias significativas en la probabilidad de tromboembolia venosa (TEV) ni de hemorragia mayor. No se observó una modificación significativa del efecto entre los subgrupos. Estos resultados favorecerían el uso de AVK en pacientes con SAF trombótico<sup>78</sup>.

Se teoriza que los fracasos terapéuticos de este grupo de medicamentos en poblaciones con SAF se relaciona con la capacidad que estos mismos tienen de inhibir un solo factor de la cascada de la coagulación, mientras que los inhibidores de la vitamina K

aseguran el bloqueo de todos los factores dependientes de vitamina K, siendo estos el factor II, el factor VII, el factor IX y el factor X, por lo cual a nivel de eficacia y seguridad los IVK resultan ser más asequibles para un control a largo plazo.

De igual manera, se conoce el potencial que tienen estos fármacos en la práctica clínica, y se incentiva la investigación sobre los mismos para averiguar si aumentar la dosis en estos padecimientos pueden mejorar el perfil terapéutico y los convierta en una opción más segura y viable para el tratamiento del SAF y su variante catastrófica<sup>78</sup>.

#### **2.4.2 Corticoides, inmunoglobulinas y plasmaféresis en SAFc**

Con respecto a estos grupos terapéuticos, los mismos suelen utilizarse de manera conjunta debido a su capacidad de interferir con los mecanismos fisiopatológicos provocados por los aPL en diferentes niveles, siendo a grandes rasgos los tratamientos de elección para crisis trombóticas multiorgánicas características de los pacientes diagnosticados con síndrome antifosfolipídico en su variante catastrófica.

Los corticoesteroides son una clase de moléculas con actividad fisiológica de origen hormonal. Dentro de este grupo se encuentran los glucocorticoides, los cuales se originan del cortisol, la hormona endógena encargada de, entre controlar la génesis de glucosa y regular el catabolismo de moléculas lipídicas, mientras que los mineralocorticoides se originan de la aldosterona, la cual tiene un papel importante en la regulación del balance electrolítico del organismo<sup>79</sup>.

Los glucocorticoides cuentan con grandes propiedades a nivel antiinflamatorio debido a su capacidad de inhibir agentes relacionados con el proceso inflamatorio tales como citocinas y prostaglandinas, además de mostrar efectos inmunosupresores<sup>79</sup>, mientras que los mineralocorticoides cuentan con un efecto antiinflamatorio nulo, aunque están directamente relacionados con el control de la presión arterial al controlar el balance hidroelectrolítico del organismo<sup>79</sup>.

Los glucocorticoides pueden clasificarse según su origen, siendo los naturales las moléculas endógenas del organismo, producidos en la corteza suprarrenal. El mayor ejemplo es el propio cortisol, también conocido como hidrocortisona, y la corticosterona, los cuales actúan a nivel endógeno regulando el metabolismo de las biomoléculas fundamentales

(carbohidratos, lípidos y proteínas), además de participar en la respuesta del organismo hacia el estrés y causar hiperglicemia cuando sea necesario<sup>79</sup>.

Por otro lado, se encuentran los glucocorticoides sintéticos, los cuales son en su gran mayoría utilizados como fármacos. Todos ellos son derivaciones de la molécula del cortisol, a la cual se le realizan modificaciones mediante reacciones químicas orgánicas para lograr un aumento de las características deseadas, siendo las mismas el efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, principalmente. Ejemplos de glucocorticoides sintéticos utilizados en la práctica clínica vienen a ser la dexametasona, la betametasona, la prednisolona, la metilprednisolona y la triamcinolona<sup>79</sup>.

Como ya se ha descrito con anterioridad, el SAF y su variante catastrófica se caracterizan por cursar con eventos trombóticos causados por anticuerpos aPL y la acción de células inmunitarias hiperreactivas, los cuales frecuentemente presentan simultáneamente procesos inflamatorios debido a la alta presencia de agentes proinflamatorios como citocinas y prostaglandinas. Debido a que presentan tanto actividad antiinflamatoria como actividad inmunosupresora, los glucocorticoides son frecuentemente utilizados como terapia de mantenimiento en enfermedades autoinmunitarias, además del SAF y el SAFc.

Los glucocorticoides, al igual que la gran mayoría de fármacos, ejercen su efecto mediante la unión de su estructura molecular a una estructura celular conocida como receptor. En este caso, Lockett, Inder y Clifton detallan el mecanismo general: “En los seres humanos, el cortisol es el principal glucocorticoide fisiológico y actúa a través de la unión al receptor de glucocorticoides (GR), un miembro de la subfamilia 3 de receptores nucleares altamente conservados, grupo de receptores hormonales intracelulares”<sup>80</sup>. Sin embargo, las condiciones que causan y provocan esta unión del ligando a su receptor suelen ser más complejas e implican la determinación de la velocidad del efecto, entre otros aspectos.

Este mecanismo general se ha dividido según su naturaleza en dos tipos, siendo el primero de ellos el mecanismo genómico. Este se caracteriza por la unión del glucocorticoide al receptor glucocorticoide GR en el citoplasma celular, el cual forma un complejo con el ligando que se introduce en elementos de respuesta ubicados en el ADN que posteriormente comienzan a regular la expresión genética. Con este complejo funcionando, se requieren desde horas hasta varios días para que comience la transcripción de nuevos genes

antiinflamatorios y la supresión de genes inflamatorios, por lo cual se trata de un proceso lento<sup>80</sup>.

Los resultados de este mecanismo se pueden observar en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas al suprimir la enzima proinflamatoria ciclooxigenasa 2 (COX-2) y con la inhibición total de la cadena inflamatoria al inhibir la fosfolipasa A<sub>2</sub> y evitar la formación de agentes proinflamatorios<sup>80</sup>.

Por otro lado, se encuentra el mecanismo no genómico o vía rápida, ya que el mismo no requiere de la intervención del complejo entre receptor y ligando para modificar los procesos de transcripción del ADN, siendo observados los efectos después de varios segundos o minutos posteriores a la unión del ligando a su receptor o interactuando directamente con una diana terapéutica<sup>80</sup>.

Como parte de los mecanismos no genómicos, se pueden ejemplificar algunos de ellos, siendo la interacción directa entre el glucocorticoide y los lípidos de la membrana celular o la interacción con proteínas citosólicas que modulan segundos mensajeros tales como el calcio y el AMP cíclico<sup>80</sup>. Los efectos inmediatos frutos de esta vía de funcionalidad son la inhibición rápida de histamina en mastocitos, vasoconstricción tópica inmediata y la inhibición inmediata de la degranulación de eosinófilos.

Entrando más de lleno en la aplicación terapéutica de los glucocorticoides en enfermedades autoinmunitarias tales como el síndrome antifosfolípido catastrófico, los mismos tienen utilidad debido a su acción contra la respuesta inflamatoria consecuencia de los ataques exacerbados de los agentes reactivos del sistema inmunológico contra sus propios tejidos. Además de suprimir genes proinflamatorios, los glucocorticoides también promueven la formación de moléculas antiinflamatorias: “los corticosteroides ejercen sus efectos antiinflamatorios al unirse a los receptores de glucocorticoides (GR), lo que conduce a la supresión de las citocinas proinflamatorias y otros mediadores inmunes como la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6”<sup>81</sup>. Esta actividad los hace de mucha utilidad para el control de los procesos inflamatorios y la prevención de daños mayores a órganos vitales.

Con respecto al modo de utilizar este grupo de fármacos, las guías clínicas establecen que los mismos deben utilizarse en su dosis eficaz más baja durante periodos de tiempo

cortos, esto debido al alto perfil de efectos secundarios posibles si se utilizan durante periodos prolongados<sup>81</sup>. En el caso del SAFc, se suelen utilizar en bolo intravenoso directo en crisis junto con agentes inmunosupresores para minimizar al máximo la dosis utilizada, mientras que se suele continuar con el mantenimiento con dosis bajas vía oral.

La principal complicación derivada de la terapia a largo plazo con glucocorticoides es el desarrollo del síndrome de Cushing, siendo este causado por la larga exposición a glucocorticoides, la atrofia de las glándulas suprarrenales y la supresión del mecanismo de retroalimentación negativa que el eje hipotálamo-hipofisario ejerce para la liberación del cortisol<sup>82</sup>. Entre los signos que pueden manifestarse en el síndrome de Cushing se encuentra la hipertensión, debilidad muscular proximal, aumento del porcentaje de grasa supraclavicular y obesidad centrípeta.

Por otro lado, existen efectos metabólicos derivados de la exposición prolongada a glucocorticoides debido a la alteración de los procesos que el cortisol lleva a cabo en condiciones homeostáticas. En primer lugar, se debe destacar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus, ya que los glucocorticoides tienden a inhibir la liberación de insulina a la vez que fomentan la gluconeogénesis<sup>82</sup>.

De igual manera, los pacientes que reciben una terapia crónica de glucocorticoides suelen contar con una mayor tendencia al aumento de peso de entre 4% y 8%, lo que suele acarrear una obesidad consecuyente<sup>82</sup>. Los efectos de los glucocorticoides en el aumento de la expresión de la angiotensina (AT1) y sus receptores, la inhibición de la liberación de prostaciclina, óxido nítrico, calicreínas, péptido natriurético atrial y el incremento en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos a las catecolaminas contribuye al desarrollo de presión arterial elevada<sup>82</sup>.

Otros efectos sistémicos en la periferia incluyen el desarrollo de cataratas, glaucoma, miopatía, mialgias, crisis adrenal y un aumento en la probabilidad de sufrir eventos tromboembólicos, así como de contraer infecciones tanto virales como bacterianas por parte de microorganismos oportunistas<sup>82</sup>.

Las inmunoglobulinas o anticuerpos endógenos son proteínas especializadas endógenas producidas por el sistema inmunitario para combatir cuerpos extraños que puedan provocar infecciones dentro del organismo. Existe una diversa clasificación de

inmunoglobulinas, ya que las mismas se agrupan según el tipo de reacción que median, la cual a su vez depende del tipo de cuerpo ajeno al organismo que produzca dicha reacción.

En este caso, es de mayor interés conocer más a profundidad la funcionalidad de la inmunoglobulina humana tipo G o IgG. Esta inmunoglobulina se encuentra de manera principal en suero y en tejidos, tiene una vida media relativamente larga (21 días), activa el sistema del complemento, neutraliza cuerpos extraños, es la encargada de la opsonización (marca a los cuerpos extraños como tales) y además tiene capacidades antiinflamatorias e inmunosupresoras propias<sup>83</sup>.

La capacidad de inmunosupresora y antiinflamatoria de este anticuerpo natural hace que su producción sea de vital importancia para el tratamiento de las comorbilidades causadas por el SAF y el SAFc. Estos mismos padecimientos tienen la capacidad de interferir con la producción humoral de anticuerpos normal dentro del organismo, por lo cual en muchos pacientes es importante realizar monitoreos de la cantidad de inmunoglobulinas en suero y con ello determinar si es necesario aplicar una técnica terapéutica basada en las mismas.

Las inmunoglobulinas intravenosas o IgIV son “una preparación médica policlonal de IgG humana derivada de la sangre de donantes humanos y utilizada en primera instancia para tratar inmunodeficiencias humorales”<sup>84</sup>. La mayor parte de la proporción de la preparación está dada por IgG (mayor al 95%), y cada lote se obtiene de las donaciones de entre 5000 a 10 000 pacientes sanos.

Con respecto a la terapia inmunológica que se realiza mediante la infusión intravenosa de estas soluciones de IgIV, la misma está basada en dos aspectos principales: el factor antiinflamatorio que regula los procesos patogénicos característicos de muchas enfermedades autoinmunitarias y el factor de inmunosupresión, que reduce la carga total de células inmunitarias reactivas en suero<sup>84</sup>.

Como parte de los mecanismos por los cuales actúa la IgIV, se han dilucidado diversas formas hipotéticas en las que se puede dar a cabo el efecto terapéutico deseado en pacientes con o sin deficiencia humoral de anticuerpos. Entre estos mecanismos, se encuentra el bloqueo de los receptores Fc neonatales (FcRn), los cuales regulan los niveles de anticuerpos en plasma, incluidos los IgG<sup>84</sup>.

Otro mecanismo por el cual las IgIV actúan es mediante la modulación del sistema del complemento, esto mediante la inhibición de la formación del complejo de ataque membranólítico<sup>84</sup>. Como bien se sabe, la producción aberrante de linfocitos se da en el sistema de complemento, por lo cual la modulación de este contribuye a disminuir la carga molecular nociva.

La interferencia en las distintas vías de señalización que requieren las células B y NK para ejercer sus efectos provoca la apoptosis celular en estas células hiperreactivas<sup>84</sup>. Este mecanismo se basa en evitar la función de las células reactivas en vez de destruirlas desde un inicio, y funciona de manera adecuada si se combina con un tratamiento inmunosupresor adicional<sup>84</sup>.

A todos estos mecanismos, se debe agregar que la funcionalidad intrínseca de las IgG como antiinflamatorios e inmunomoduladores hace el tratamiento con IgIV sea efectivo para el control de las manifestaciones. Sin embargo, también se han demostrado efectos nocivos que puede llegar a desarrollar un paciente al cual se le ha iniciado una terapia con IgIV como indicación para mantener el control de un padecimiento autoinmunitario. Se ha establecido que este tratamiento es exclusivamente de segunda línea en el LES en el que se han contraindicado otras terapias inmunosupresoras, esto debido a que, en pacientes que cuentan un control con corticoides, la IgIV puede actuar como un ahorrador de estas moléculas y causar una sobreacumulación e las mismas dentro del organismo<sup>84</sup>.

De igual manera, la evidencia indica que existen diversos beneficios de combinar los anticuerpos intravenosos con otras terapias utilizadas, tales como corticoides, anticoagulación o plasmaféresis. En este sentido, se ha demostrado que la mortalidad de los pacientes que han sido tratados con la combinación completa es menor en comparación a la de los pacientes que no han recibido todo el tratamiento<sup>85</sup>.

También se ha demostrado que la administración de IgIV contribuye a la mejoría del estado clínico inicial, además de mejorar parámetros de laboratorio que funcionan como marcadores, siendo que la IgIV aumenta la concentración de proteína C utilizable, además de disminuir la expresión de los niveles del dímero D plasmático<sup>85</sup>.

Dentro de las limitaciones de la terapia con IgIV, se ha descrito que muchos pacientes resultan ser refractarios al tratamiento inicial con la misma, lo que indica que no responden a la administración ya que no se nota mejoría en los parámetros clínicos de control que se realizan rutinariamente. Es posible que estos pacientes cursen con la exacerbación de ciertos eventos trombóticos después de la administración de dosis altas de IgIV, tal como purpurina<sup>85</sup>.

Se destaca que es posible que la administración e IgIV también se relacione de forma directa con eventos de trombosis arterial y venosa fruto de la refractariedad ya descrita, además de que se menciona que la equivalencia entre la IgIV y la plasmaféresis no siempre es igual en todos los pacientes<sup>85</sup>.

Ahora deben destacarse los principales puntos de la plasmaféresis, la cual es utilizada de manera frecuente como un complemento a la terapia intravenosa y oral propuesta para cada paciente. La plasmaféresis es la extracción del plasma total de un paciente, la cual es un requisito para lograr la terapia denominada como Intercambio Terapéutico Plasmático o TPE, siendo que el mismo implica, a parte de la plasmaféresis, la introducción de un fluido de reemplazo al paciente<sup>86</sup>.

El objetivo de la TPE es excluir las sustancias patogénicas y sus componentes solubles del organismo, por lo que en este tipo de casos la TPE es utilizada para realizar una remoción exhaustiva de aPLs del organismo, así como de células reactivas y sus productos de degradación solubles.

Sobre el funcionamiento de la terapia, este se basa en dos tipos de técnicas bien diferenciadas, definidos de manera exacta por Cervantes *et al*:

La filtración por membrana (TPE) solo separa el plasma, mientras que la centrifugación (TPE) puede fraccionar cualquier componente sanguíneo (p. ej., eritrocitos, plaquetas, plasma). Por lo tanto, la centrifugación (TPE) es la modalidad de aféresis empleada cuando se trata de fracciones sanguíneas específicas. Ambos métodos presentan una eficacia similar para la eliminación de proteínas plasmáticas y cada uno implica la administración de líquido de reemplazo en un volumen igual o mayor al extraído<sup>86</sup>.

Con respecto al volumen que se retira, el mismo debe ser repuesto dentro de la misma sesión con un fluido de equivalencia fisiológica plasmática, pero sin contener en su composición ningún tipo de moléculas no deseadas o fracciones de las moléculas que fueron extraídas mediante la filtración por membrana y centrifugación<sup>86</sup>.

Las sustancias objetivo de la eliminación por medio de TPE deben cumplir con ciertas características para poder pasar por los filtros de esta. Ente estos criterios, se conoce que las moléculas deben ser de alto peso molecular (mayores a 15 000 dalton), deben distribuirse mayoritariamente en el espacio intravascular y, además, contar con una tasa de formación lenta además de una alta vida media. Se ha asociado la terapia con TPE a una mayor tasa de supervivencia en los pacientes que fueron tratados con el mismo<sup>86</sup>.

En el tratamiento del SAFc, la TPE es recomendada como un tratamiento de primera línea junto con la coagulación estándar y esteroides, llevando a cabo un intercambio de 1 a 1.5 volúmenes de plasma diario o cada dos días, por un periodo de entre 3 a 5 sesiones como mínimo<sup>86</sup>.

Entre las limitaciones de la TPE, entra en juego el fluido de reemplazo al plasma que se le extrajo al paciente. La mayor parte de las veces, este fluido de reemplazo es plasma humano, y la inducción de este puede provocar reacciones alérgicas, intolerancia, transmisión de infecciones y alteraciones en parámetros de la coagulación. A parte, los pacientes que reciben TPE deben monitorearse de manera constante para asegurar que los valores de reconstitución de las moléculas eliminadas no sobrepasen el máximo permitido. Por ejemplo, el fibrinógeno tarda 48 horas en volver a sus valores normales, por lo cual se debe monitorear este aspecto para cumplir a cabalidad la cantidad de sesiones que va a requerir cada paciente<sup>87</sup>.

Otras desventajas del procedimiento recaen en que el mismo requiere de un acceso venoso central, por lo cual es necesario realizar sondas de gran calibre, lo que puede resultar incómodo e invasivo para el paciente. Durante la técnica de filtración, los elementos del plasma se eliminan de manera no selectiva, lo cual se puede considerar una desventaja al no poder controlar la eliminación de componentes no patológicos que se encuentran en plasma, tales como la albúmina<sup>87</sup>.

También se debe resaltar que la TPE no tiene efectividad como monoterapia, ya que los niveles plasmáticos de anticuerpos pueden volver a su estado normal. Esto implica que para realizar TPE y buscar una adecuada efectividad es necesario realizar una terapia compuesta que incluya anticoagulantes, corticoides e inmunosupresores<sup>87</sup>.

## **2.5 Necesidad de exploración e investigación de nuevas alternativas terapéuticas**

La refractariedad al tratamiento es, junto al perfil de efectos secundarios, la mayor problemática de cara al tratamiento convencional para el SAF y el SAFc. El bienestar de los pacientes en muchas ocasiones se ve disminuido debido a los efectos adversos de los medicamentos, además de que existe una cantidad de la población que muestra resistencia al tratamiento, por lo que realizar investigaciones debidas es de suma importancia para garantizar el bienestar de los pacientes.

### **2.5.1 Resistencia al tratamiento convencional, efectos secundarios y refractariedad**

Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento de primera línea convencional incluye la anticoagulación estandarizada del paciente junto con la administración de corticoides a nivel sistémico para controlar las manifestaciones inflamatorias, mientras que además se deben administrar agentes que regulen la función inmunitaria tanto a nivel general como a nivel del sistema de complemento.

Esta terapia estandarizada se puede complementar a nivel secundario con las opciones ya descritas, que incluyen la administración de inmunoglobulinas vía intravenosa junto con sesiones de duración variable de TPE, en la cual se realizará la limpieza total del plasma del paciente, que implica el retiro de anticuerpos aPL junto con aglomeraciones de células aberrantes producidas en masa de manera humoral.

La refractariedad se refiere a la resistencia del organismo de un paciente al efecto ejercido por los medicamentos administrados, ya sea por desensibilidad a los mismos después de una administración continua por un periodo prolongado de tiempo o por una simple respuesta negativa del organismo ante la presencia del tratamiento proporcionado. La refractariedad al tratamiento puede derivar en los efectos secundarios producidos tras la administración al reconocer la molécula del fármaco como un cuerpo desconocido o extraño.

La refractariedad al tratamiento por si sola define a un grupo de pacientes que no muestra una respuesta o mejora al tratamiento convencional, lo que forma una población a la cual se le debe dar la atención necesaria. En las pacientes obstétricas, la refractariedad del SAF debe tomarse con mayor consideración, ya que un fracaso terapéutico puede aumentar las probabilidades de interrumpir el proceso de embarazo<sup>88</sup>.

**Tabla 4. Efectos secundarios principales de los fármacos de primera línea contra el SAF y el SAFc**

Grupo terapéutico	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios graves	Autor
Anticoagulantes estándar (AVK, heparinas)	Hematomas, sangrado, trombocitopenia leve, reacciones cutáneas locales, alteraciones gastrointestinales leves, cambios en función hepática,	Hemorragia mayor multisistémica, trombocitopenia inducida por heparina, osteoporosis, calcificación vascular, alopecia	Teka <i>et al</i> <sup>89</sup>
Corticoides	Aumento de peso, hinchazón en la cara, alteraciones del sueño, acné, debilidad muscular leve, estrías cutáneas	Supresión adrenal, osteoporosis y fracturas, diabetes mellitus inducida por corticoides, inmunosupresión, cataratas, glaucoma, descompensación cardiaca, miopatía severa	Noetzelin <i>et al</i> <sup>90</sup>
	Fiebre, cefalea, taquicardia, náuseas,	Insuficiencia renal aguda, eventos	

Inmunoglobulinas IV	vómitos, hipotensión arterial, erupción, ansiedad, mialgia	tromboembólicos, meningitis aséptica, hemólisis, anafilaxia	Côté <i>et al</i> <sup>91</sup>
---------------------	--	---	---------------------------------

Fuente: elaboración propia con base en las referencias<sup>89, 90, 91</sup>

Por otro lado, el perfil de efectos secundarios que se identifica en los tratamientos convencionales utilizados como primera línea en el SAF y el SAFc provoca una gran preocupación, debido a que los efectos terapéuticos que se requieren pueden venir acompañados de la gran cantidad de efectos secundarios en masa, lo cual puede comprometer de forma rápida la vida del paciente que está siendo tratado.

Con esta base, se debe reconocer la importancia de la inversión para la investigación médico-farmacéutica en moléculas que actúen contra alguno de los componentes patológicos característicos del SAF y el SAFc y que, a su vez, cuenten con un perfil de efectos secundarios de menor impacto directo en la tasa de supervivencia o calidad de vida del paciente.

## 2.6 Terapias farmacológicas emergentes, novedosas y alternativas

Las terapias emergentes, novedosas y alternativas representan opciones de recambio para los pacientes que ya cuentan con un esquema de tratamiento que se muestra refractario, así como para pacientes con SAF primario que buscan una alternativa con un menor perfil de eventos adversos, así como una mayor efectividad en términos terapéuticos.

### 2.6.1 Terapias biológicas o inmunomoduladoras

Como parte de la búsqueda de tratamientos alternativos con un funcionamiento y perfil distinto a los grupos farmacológicos utilizados en la terapia convencional de primera línea, se debe mencionar los agentes biológicos o inmunomoduladores, los cuales, como indica su nombre, ejercen una acción directa sobre la acción del sistema inmunológico, cuya alteración es la principal etiología tanto del SAF como del SAFc.

Existen distintos agentes biológicos o inmunomoduladores, los cuales provienen de organismos vivos. Se trata de anticuerpos monoclonales, moléculas producidas a nivel de

laboratorio diseñadas para imitar de la manera más exacta posible la función del sistema inmunitario de prevenir y eliminar patógenos externos y células enfermas, mismas que pueden desencadenar procesos de enfermedad en caso de no realizar apoptosis por su propia cuenta<sup>92</sup>.

Al ser moléculas que tienen como propósito imitar la función inmunológica, es posible que las mismas actúen mediante una variedad extensa de mecanismos, siendo que los mismos van a variar según la unidad funcional biológica de la cual se desee imitar y producir una acción determinada.

En primer lugar, se encuentra la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). En esta vía, los anticuerpos monoclonales son capaces de unirse al receptor Fc en células inmunes, lo que promueve la citotoxicidad y la posterior eliminación de las células objetivo. Este es el mecanismo de acción propio de las células NK<sup>92</sup>.

Después se conoce la citotoxicidad celular mediada por complemento (CMC), siendo que en esta región Fc de los anticuerpos monoclonales tiene la capacidad de activar el sistema de complemento para formar complejos de ataque y destruir la membrana de la célula aberrante objetivo<sup>92</sup>.

En la muerte celular guiada por señalización, los mAbs producen antígenos de superficie, los cuales pueden realizar un entrecruzamiento en células maduras objetivo. Este entrecruzamiento altera el ciclo celular y provoca la apoptosis de la célula, siendo todo mediante diversas vías de señalización intermoleculares<sup>92</sup>.

El mecanismo por bloqueo de señales de activación, los mAbs tienen la capacidad de interceptar las señales químicas utilizadas como mensajeros en los distintos procesos de señalización intercelular, específicamente, intercepta las señales promotoras del crecimiento celular, lo cual detiene la proliferación continua de células, especialmente de las células tumorales y células que se producen en exceso mediante la vía humoral<sup>92</sup>.

También es posible mencionar la capacidad de los mAbs de actuar como agonistas en receptores parte del sistema inmunitario tales como los receptores ICOS de las células T, lo que promueve la actividad antitumoral. En otro sentido completamente opuesto, los mAbs también pueden actuar como antagonistas tanto de receptores celulares como de ligandos,

por lo que evitan la interacción de ambos en ciertos procesos, tales como en la unión de células tumorales a receptores específicos del factor de crecimiento celular, lo que también contribuye en el control de la proliferación de estas y detiene la formación de distintos tipos de tumores<sup>92</sup>.

Existen distintos mAbs disponibles en el mercado. Sin embargo, se debe recalcar que los mismos no suelen utilizarse como primera línea de tratamiento en el SAF o el SAFc, si no que suelen ser una terapia complementaria o secundaria en casos en los cuales el paciente presenta refractariedad al tratamiento de primera línea, siendo por especial motivo el difícil acceso a nivel institucional y económico que supone la adquisición de este tipo de medicamentos<sup>92</sup>.

Dentro del contexto del SAF y el SAFc, el rituximab es un anticuerpo monoclonal que cuenta con especificidad hacia la proteína CD20, la cual se encuentra en la superficie de las células B, a las cuales inhibe al unirse a esta proteína que actúa como un marcador para el medicamento. Las células B o linfocitos B son una unidad celular del sistema inmunitario del complemento, siendo estas las que cuentan con una mayor proliferación anormal y reactividad cuando el sistema de complemento enfrenta una alteración<sup>93</sup>.

Otro mAb que destaca por su prometedora acción es el eculizimab: “Eculizumab, un inhibidor del complemento C5, ha surgido como un tratamiento prometedor para el SAF, particularmente en pacientes con SAF refractario, donde las terapias convencionales a menudo no logran reducir las altas tasas de mortalidad asociadas con la enfermedad”. Este medicamento cuenta con un mecanismo de acción diferente al rituximab a pesar de pertenecer al mismo grupo terapéutico, ya que se encarga de inhibir la proteína C5<sup>93</sup>.

Esta proteína conlleva una gran parte de la responsabilidad en la activación del sistema del complemento, cuya acción provoca los eventos inflamatorios tisulares, hemólisis y trombosis. Específicamente, el eculizimab y otros inhibidores de la proteína C5 buscan interrumpir la formación del complejo de ataque a la membrana, el cual media los ataques autoinmunitarios y resulta ser el cúlmene de la cascada de activación del sistema del complemento<sup>93</sup>.

Como parte de la investigación sobre este tipo de medicamentos en el tratamiento del SAF y el SAFc se han realizado investigaciones que han arrojado resultados prometedores, como es el caso del anticuerpo monoclonal P<sub>Om</sub>Ab o Anticuerpo Monoclonal Abierto de Protrombina<sup>94</sup>.

Este anticuerpo resalta con su mecanismo de acción, el cual implica un factor clave en la cascada de la coagulación: la protrombina. Este mAb se une a la forma abierta de la protrombina y actúa mediante distintos mecanismos, siendo el principal el intercambio de la isoforma molecular de la protrombina a la abierta de la molécula, resultando este cambio en una menor generación de trombina<sup>94</sup>.

A pesar de ser tratamientos innovadores y que arrojan resultados prometedores, la principal desventaja radica en la falta de estudios clínicos y reportes de casos a gran escala y, por ende, falta de información certera sobre su utilidad en poblaciones de mayores proporciones<sup>94</sup>.

Este tipo de tratamiento se basa en la formación de constructos CAR, estructuras moleculares artificiales, que se introducen en los linfocitos para formar las células CAR-T. Estas células inmunoterapéuticas tienen como diana la proteína CD19, la cual se expresa de una manera más amplia en el desarrollo de los linfocitos B reactivos que otras proteínas como la CD20, la cual ya se describió como la diana del rituximab<sup>95</sup>.

Esta terapia se basa en la modificación de las células T o linfocitos T del paciente, los cuales identifican y eliminan patógenos en condiciones normales. Estos se recolectan y se modifican de manera molecular con el complejo CAR-T, para después introducirse nuevamente en el organismo del paciente, donde las células modificadas reconocen la proteína CD19 presente en los linfocitos B reactivos. Esto conduce a la activación de dominios intracelulares que refuerzan la respuesta inmunitaria y destruyen la célula B reactiva marcada<sup>95</sup>.

En comparación con las terapias con anticuerpos monoclonales ya expuesta, la terapia con CAR-T resalta con ventajas como una mayor rapidez y profundidad en su efecto, además de demostrar que la reconstitución de células B posterior al tratamiento provoca la aparición de linfocitos B con un comportamiento fisiológico normal<sup>95</sup>.

Sin embargo, también existen preocupaciones y desventajas inherentes a este tipo de tratamiento. Entre las principales, se encuentran distintas reacciones adversas que se deben a la modificación celular y que son consideradas como manifestaciones toxicológicas, tales como un exceso en la liberación de citocinas, neurotoxicidad, citopenia generalizada y aplasia de linfocitos B. Estos factores unidos al costo económico del tratamiento hacen que sea de suma dificultad aplicar estudios generalizados a poblaciones de gran tamaño, necesarios para realizar estudios a largo plazo que aseguren la efectividad del tratamiento<sup>95</sup>.

### **2.6.2 Anticoagulantes orales directos**

Un grupo terapéutico que propone una alternativa a la anticoagulación estándar con IVK y heparinas parenterales es el de los anticoagulantes orales directos o DOACs. El principal motivo que promueve el tratamiento con DOACs en lugar del tratamiento con heparinas e IVK radica en una disminución de los efectos secundarios que los mismos pueden llegar a provocar además de una mayor facilidad en la administración al paciente.

Los DOACs son la clase de anticoagulantes más reciente, siendo las mismas moléculas pequeñas diseñadas para inhibir factores implicados en ciertos procesos de la cascada de la coagulación. Se pueden clasificar según su diana terapéutica, es decir, según el factor de la cascada de la coagulación que cada uno inhibe, siendo estos los inhibidores del factor Xa y los inhibidores del factor IIa<sup>96</sup>.

En el caso de los DOACs que inhiben de manera directa el factor Xa activado de la coagulación, los mismos se unen al sitio catalítico del mismo para bloquear su actividad, siendo esta la conversión de protrombina en trombina. El bloqueo de esta acción se traduce en que se evita la formación de coágulos de fibrina, ya que estos mismos son producidos exclusivamente por la trombina. Dentro de este grupo terapéutico se encuentra el rivaroxabán, el apixabán, el edoxabán y el betrixabán<sup>96</sup>.

Por otro lado, los inhibidores directos del factor II activado restringen de manera directa la trombina o factor II activado de la coagulación sin actuar en otros mediadores de la cascada de la coagulación, teniendo el mismo efecto terapéutico final de los inhibidores del factor Xa, siendo este la inhibición de la formación de coágulos de fibrina por parte de la

trombina, la cual es bloqueada de manera competitiva<sup>96</sup>. El principal exponente de este grupo terapéutico es el dabigatrán<sup>96</sup>.

Los DOACs han ganado terreno en la práctica terapéutica debido a la accesibilidad con la que pueden ser administrados, además de contar con estudios que respaldan su perfil de seguridad, el cual cuenta con mayor respaldo que los AVK y las heparinas para el tratamiento convencional de problemas relacionados con eventos tromboticos en pacientes que tienen un historial de tratamiento con AVKs como la warfarina y heparinas relativamente amplio.

Con respecto a la warfarina, el principal AVK utilizado, los DOACs cuentan con diversas ventajas. Entre las mismas se encuentra el manejo práctico que se tiene en relación con su dosificación y monitoreo, ya que se manejan dosis fijas ajustadas según la edad y el peso del paciente sin el requerimiento de un monitoreo constante<sup>97</sup>.

Otro aspecto que resulta ventajoso del uso de los DOACs es un menor riesgo de hemorragia, especialmente de hemorragia intracraneal, con respecto a la warfarina (0.1 % frente a 0.3 % anualmente). Además, se debe destacar que la inhibición de los DOACs en los factores de la coagulación es directa y no afecta otros factores sin implicación, siendo que la warfarina, al inhibir la vitamina K precursora, tiene la probabilidad de inhibir una mayor cantidad de factores no objetivo<sup>97</sup>.

Siendo los efectos secundarios el tópico de mayor interés, se debe recalcar que los AVKs cuentan con un perfil de riesgo mucho más crítico, siendo la calcificación vascular uno de los más recurrentes, el cual no es un aspecto de riesgo en el uso de DOACs debido a que los mismos no inhiben la vitamina K. Con respecto a las heparinas, los DOACs presentan como mayor ventaja una vía de administración más accesible, a pesar de que el perfil de efectos secundarios suele ser similar en cuestiones de riesgo hemorrágico posterior a su uso<sup>97</sup>.

El metaanálisis realizado por Adelhelm *et al*<sup>98</sup> realiza una comparación de los riesgos asociados al uso tanto de AVKs como de DOACs específicamente en pacientes con un diagnóstico de SAF y/o SAFc. La evidencia revela que el riesgo hemorrágico no tiene una variación significativa ente ambos grupos terapéuticos y que los pacientes expresan una

mayor satisfacción en el tratamiento con DOACs debido a su sencilla administración y a la ausencia de monitoreos clínicos constantes. Sin embargo, los autores detallan el riesgo tromboembólico de ambos grupos como el principal factor de riesgo a tener en consideración.

**Tabla 5. Comparación de la probabilidad de AVKs y DOACs de provocar o contribuir a la incidencia de distintos riesgos tromboembólicos**

<b>Evento tromboembólico</b>	<b>DOACs</b>	<b>VKAs</b>	<b>Evidencia Clave</b>
Nuevos Eventos Trombóticos (General)	29 eventos en 305 pacientes	10 eventos en 319 pacientes	Aumento significativo del riesgo con DOACs.
Trombosis Arterial (TA)	Alto riesgo	Bajo riesgo	Riesgo significativamente incrementado de TA con DOACs.
Trombosis Venosa (TV)	Sin diferencia	Sin diferencia	No hubo diferencia en el riesgo de TV entre grupos.
Pacientes con Historial de TA	Inferior	Superior	DOACs fueron significativamente peores.
Pacientes con Historial de TV	Inferior	Superior	DOACs fueron inferiores, aunque menos dañinos, que los AVK.
Pacientes Triple Positivos (aPL)	Mayor riesgo	Menor riesgo	El riesgo de trombosis fue mayor con DOACs.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia<sup>98</sup>.

### 2.6.3 Inmunosupresores

Se pueden clasificar grupos terapéuticos ya mencionados, tales como anticuerpos monoclonales, corticoides e inmunoglobulinas intravenosas como inmunosupresores debido a su actividad primaria o secundaria. Sin embargo, existen otros tipos de moléculas que actúan como moduladores o supresores de la acción inmunológica que pueden resultar útiles

en el tratamiento del SAF. Estos pueden clasificarse según el mecanismo de acción que siguen.

En primer lugar, debe recalcar un fármaco que es utilizado a nivel oncológico debido a su actividad supresora del crecimiento celular, siendo este el metrotexato. Este fármaco, a parte de su actividad antitumoral, cuenta además con propiedades antiirreumáticas que contribuyen al mantenimiento de enfermedades autoinmunitarias como tratamiento de segunda línea, siendo estas propiedades fruto de diversos mecanismos de acción posibles para la molécula<sup>99</sup>.

Principalmente, el metrotexato se considera un antagonista típico del folato y un antimetabolito, ya que funge como un análogo estructural del ácido fólico y ejerce de manera competitiva la enzima dihidrofolato reductasa, encargada de catalizar diversas reacciones que producen tetrahidrofolato, componente esencial para la síntesis de purinas y timidilato<sup>99</sup>, siendo estas bases nitrogenadas que conforman el ADN. Este mecanismo de acción determina la capacidad de inhibir el crecimiento celular.

Por otro lado, también inhibe la enzima AICAR transformilasa, lo cual desemboca en la liberación de adenosina al espacio extracelular. La adenosina se comporta como una señal antiinflamatoria al unirse a sus receptores, por lo que la acumulación de la misma resulta en un efecto terapéutico antiinflamatorio derivado de la acción del metrotexato, que contribuye al control los síntomas inflamatorios de enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide<sup>99</sup>.

La inhibición de la proliferación de linfocitos es el mecanismo de acción de mayor interés para la aplicación del metrotexato en enfermedades autoinmunitarias como el SAF. El mecanismo de inhibición del folato ya expuesto contribuye con la disminución en la producción de linfocitos, mientras que la unión de la adenosina que se acumula en el espacio extracelular a sus receptores también funge como una señal de retroalimentación negativa al reclutamiento de nuevos linfocitos B. De igual manera, ha resultado eficaz en SAF secundario a LES, ya que se suele utilizar con mayor regularidad en esta patología con la que el SAF comparte muchas características, además de ser una opción de reemplazo en casos en los que es necesario disminuir la dosis de corticoides de manera progresiva<sup>99</sup>.

El tacrolimus se agrupa dentro del grupo de los inmunosupresores inhibidores de la calcineurina. Se utiliza de manera amplia para prevenir el rechazo de órganos trasplantados además de ejercer control en enfermedades autoinmunitarias debido a su mecanismo de acción característico<sup>100</sup>.

La manera en la que el tacrolimus, un profármaco, actúa se basa en la formación de un complejo que forma al unirse a la proteína FK50612, el cual inhibe eficazmente la desfosforilación y translocación del factor nuclear de células T activadas (NF-ATc), el cual suprime la transcripción y traducción de numerosas citocinas proinflamatorias, lo que alivia la respuesta inflamatoria sistémica inducida por la respuesta inmunitaria aberrante. Además, este mecanismo se destaca por reducir la expresión genética de estos factores inflamatorios<sup>100</sup>.

Además, el tacrolimus cuenta con una forma de suprimir células T aberrantes mediante el bloqueo selectivo de las vías de señalización JNK y p38 MAPK, las cuales son esenciales en procesos de inmunidad humorales mediados por células B, ya que promueven su proliferación, diferenciación, maduración y producción de autoanticuerpos. El bloqueo de las células mediadoras de linfocitos B reduce la producción excesiva de los mismos a la vez que disminuye la respuesta autoinmunitaria<sup>100</sup>.

Además, el tacrolimus disminuye la expresión del gen del ligando CD40, indispensable para el desarrollo de linfocitos B y anticuerpos<sup>100</sup>. El tacrolimus es, en efecto, uno de los inmunosupresores que tiene un mayor impacto en la regulación inmunitaria, esto debido en gran medida a la gran cantidad de regulaciones que provoca a nivel genético. Es importante tomarlo en cuenta como tratamiento en casos refractarios y de mantenimiento de enfermedades autoinmunitarias con componente inflamatorio, incluyendo el SAF y el SAFc<sup>100</sup>.

La ciclofosfamida es un agente farmacológico que actúa principalmente como un citotóxico con una potente actividad inmunosupresora. Suele utilizarse como tratamiento de neoplasias malignas hematológicas o sólidas y destruir directamente células cancerosas, además de ser un tratamiento de elección en manifestaciones graves de algunas enfermedades autoinmunitarias, en las que se incluye el síndrome antifosfolípido<sup>101</sup>.

Como mecanismo principal, la ciclofosfamida es un agente alquilante que se presenta como profármaco, el cual debe pasar por una vía metabólica a nivel hepático para alcanzar su forma activa, la cual provoca un proceso de reticulación que daña de manera irreversible el ADN de células tumorales. Este mecanismo rige la actividad antitumoral de la CPX, aunque también cuenta con diversos mecanismos de modulación de células inmunitarias<sup>101</sup>.

Entre estos mecanismos, se encuentra la eliminación selectiva de células T reguladoras aberrantes, las cuales en condiciones normales mantienen la tolerancia periférica y evitan la autoinmunidad (se consideran células inmunosupresoras), pero que en condiciones patológicas son precursoras del desarrollo de linfocitos B reactivos, los cuales constituyen la base de los ataques autoinmunitarios característicos del SAF y el SAFc<sup>101</sup>.

La CPX elimina de manera selectiva estas células, lo que disminuye de manera significativa la formación de respuestas aberrantes mediadas por linfocitos, mientras que en el proceso también se daña el ADN de células tumorales y malignas<sup>101</sup>.

Además de estos fármacos, el uso de la hidroxiclороquina se ha extendido en el tratamiento del SAF y el SAFc debido a las múltiples características inmunosupresoras y reguladoras con las que cuenta. La HCQ inicialmente se concibió como un medicamento antipalúdico, aunque con el avance de las investigaciones y evaluación de sus efectos se ha utilizado de manera muy frecuente en patologías reumatológicas<sup>102</sup>.

A pesar de que su mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo, se han propuesto distintas vías biológicas por las cuales puede ejercer su efecto terapéutico. En primer lugar, se debe conocer que la HCQ se suele concentrar en organelas celulares como el aparato de Golgi y los lisosomas, aumentando su pH, siendo que este aumento puede alterar el procesamiento y la presentación de autoantígenos y, consecuentemente, la activación de macrófagos y linfocitos T en el SAF<sup>102</sup>.

Además, se ha propuesto que la HCQ tiene la capacidad de bloquear los receptores toll-like, siendo estos activados en endosomas y regulados por el nivel de pH. La activación de estos receptores en ausencia de patógenos puede provocar la producción de citocinas proinflamatorias y de aPL, por lo cual la inhibición de la HCQ evita que los mismos se activen

de manera incidental y garantiza una protección profiláctica ante la aparición de anticuerpos antifosfolípidos<sup>102</sup>.

A parte de estos mecanismos principales, se ha demostrado que la HCQ tiene la capacidad de evitar diversos procesos implicados en la fisiopatología del SAF y el SAFc. Entre estos procesos que son interrumpidos se encuentra la interacción entre los aPL y la  $\beta$ 2GPI, la unión de los aPL a la célula, la activación del sistema de complemento, la producción del TNF- $\alpha$ , del FT y del AL, además de tener la capacidad de desintegrar los complejos formados por los aPL y la  $\beta$ 2GPI que ya han sido formados<sup>102</sup>.

Las guías terapéuticas recientes no recomiendan el uso de inmunosupresores a menos que sea necesario el manejo de eventos de crisis o para evitar la variante catastrófica, mientras que la supresión de aPL mediante inmunoterapia es solo temporal y no es el objetivo principal de la terapia, ya que el impacto de la reducción de los niveles de aPL en las manifestaciones clínicas del SAF no se comprende completamente<sup>103</sup>.

A pesar de esto y con toda la evidencia recabada, se debe saber que la inmunoterapia es una herramienta emergente con un gran potencial en investigación para su desarrollo, esto con el fin de garantizar su completa seguridad y eficacia antes de incluirlos en las recomendaciones generales para el manejo del SAF y el SAFc. De igual manera se reconoce la utilidad de la inmunoterapia para el manejo de situaciones particulares:

**Tabla 6. Manejo de complicaciones derivadas del SAF con inmunoterapia**

<b>Complicación</b>	<b>Inmunoterapia recomendada</b>
Eventos tromboembólicos recurrentes	Tacrolimus, CPX, HQC
Síndrome antifosfolípídico catastrófico	Corticoides, rituximab, eculizumab, CPX
Manifestaciones no criterio (úlceras cutáneas, disfunción cognitiva, trombocitopenia)	Rituximab, belimumab
Complicaciones obstétricas refractarias	HCQ, adalimumab, certolizumab

Fuente: elaboración propia con base en la referencia<sup>103</sup>

### 2.6.3 Otros tratamientos no convencionales

Existe evidencia sobre la influencia positiva de grupos terapéuticos que no tienen la como propósito el tratamiento de trastornos autoinmunitarios o tratar las respuestas inflamatorias en el organismo. Entre estos grupos terapéuticos, se encuentran los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, conocidos también como estatinas, siendo este grupo utilizado para el tratamiento de trastornos relacionados con niveles elevados de colesterol en la sangre<sup>104</sup>.

Como bien se describe, el mecanismo de acción principal de las estatinas es la inhibición de la enzima que se encarga de catalizar las reacciones necesarias para la conversión de precursores en colesterol. Se trata de un grupo terapéutico muy utilizado debido a la alta incidencia de aterosclerosis en la población a nivel mundial<sup>104</sup>.

De acuerdo con diversos estudios, las estatinas cuentan con efectos pleiotrópicos, lo cual se refiere a que cuenta con efectos adicionales que difieren de su aplicación o efecto principal. En estos casos, se han reportado diversos mecanismos mediante los cuales la administración de estatinas resulta beneficiosa en la reducción de biomarcadores característicos del SAF<sup>104</sup>.

El primer mecanismo identificado es la reducción de la expresión de moléculas de adhesión de los aPL, siendo estas moléculas proteínas que se encuentran en la superficie de los anticuerpos y que facilitan su unión a la membrana de células endoteliales. Esto provoca que los anticuerpos antifosfolípidos no logren ejercer una unión adecuada y que, por ende, no se recluten en los ataques aberrantes orquestados por el sistema inmunitario contra sus propios tejidos<sup>104</sup>.

Seguidamente, se ha evidenciado que el uso de estatinas reduce la expresión del factor tisular, siendo este clave en la cascada de la coagulación, ya que es la molécula encargada de iniciar todas las reacciones consecuentes ante una lesión en condiciones normales. La inhibición de este factor resulta en la ausencia de la respuesta inmune de la coagulación de manera exacerbada y, por ende, reduce la incidencia de los eventos trombóticos que se inician mediante esta vía<sup>104</sup>.

También se debe destacar que el uso de estatinas redujo en gran medida la expresión de biomarcadores proinflamatorios y protrombóticos. Esto evidencia que la incidencia de eventos tromboembólicos disminuye cuando se administran estatinas a pacientes con susceptibilidad a estos eventos, además de demostrarse que la frecuencia con la que se presentan estos eventos también disminuye en pacientes no usuarios de estatinas, pero con antecedentes de SAF<sup>104</sup>.

Un estudio retrospectivo de cohorte realizado por Kwon *et al*<sup>104</sup> evaluó la incidencia de trombosis en un grupo de pacientes con SAF:

**Tabla 7. Incidencia de trombosis en pacientes con SAF a los que se les administró estatinas**

<b>Variable / Modelo</b>	<b>Usuarios de estatinas</b>	<b>No usuarios de estatinas</b>
Pacientes incluidos	103 (56.0%)	81 (44.0%)
Trombosis recurrente	7 (6.8%)	15 (18.5%)
Modelo 1 (ajustado por factores de riesgo arteriales y venosos)	HR 0.24	–
Modelo 2 (ajustado por anticoagulantes, antiplaquetarios e HCQ)	HR 0.28	–
Modelo 3 (ajustado por perfil de anticuerpos antifosfolípidos)	HR 0.26	–
Análisis IPTW (ponderación de probabilidad de tratamiento inverso)	HR 0.28	–

Fuente: elaboración propia con base en la referencia<sup>104</sup>

Otros agentes que no suelen ser de uso convencional en el tratamiento sintomático de las manifestaciones del SAF son los ácidos grasos omega-3, específicamente el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), ya que influyen en la función celular, la fluidez de la membrana y los procesos de señalización para mejorar las respuestas inmunes y reducir la inflamación<sup>105</sup>.

Existen diversos mecanismos por los cuales estas moléculas cumplen estas funciones. Entre ellos, se encuentra la mejora en la fluidez de la membrana celular, lo que a su vez mejora la comunicación celular, la recepción de señales y la respuesta a infecciones e inflamación en células inmunes, especialmente en linfocitos B y macrófagos<sup>105</sup>.

Otro aspecto que debe destacarse es la irrupción en la estructura de balsas lipídicas, siendo estos microdominios ricos en colesterol y esfingolípidos, cuya estructura al ser alterada por los omega-3 afecta las capacidades de señalización de células inmunes clave, como las células T y los macrófagos. Esto resulta en la regulación de la respuesta inmune de dichas células<sup>105</sup>.

Los omega-3 también modulan las vías biológicas reduciendo la expresión genética de L-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y IL-6, siendo estas citocinas proinflamatorias, a la vez que promueven la expresión de genes antiinflamatorios<sup>105</sup>. También se debe resaltar que estos ácidos grasos actúan como precursores de moléculas bioactivas conocidas como mediadores lipídicos proresolutivos especializados (SPMs)<sup>105</sup>.

Los omega-3 ejercen un efecto de modulación competitiva en la producción de mediadores inflamatorios, compitiendo con los ácidos grasos omega-6, como el ácido araquidónico, por las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa. Estos mediadores inflamatorios se conocen como eicosanoides, siendo que los derivados del omega-3 son menos potentes a nivel de efecto. Por este motivo, se reduce la actividad inflamatoria cuando un eicosanoide derivado del omega-3 interactúa con las membranas celulares<sup>105</sup>.

Además, se debe recalcar la influencia de los omega-3 en varios tipos de células inmunitarias. En los macrófagos se disminuye la producción de moléculas inflamatorias y mejora su actividad fagocítica, limitan la proliferación de células T y guían su desarrollo hacia células T reguladoras que previenen respuestas inmunes excesivas, además de regular

la producción de anticuerpos y la visualización de moléculas involucradas en la activación celular<sup>105</sup>.

## **2.7 Perspectivas futuras sobre seguridad y aplicación de terapias emergentes**

### **2.7.1 Proyecciones sobre la aplicación de terapias emergentes**

La principal proyección a futuro sobre la aplicación de terapias emergentes para el tratamiento del SAF radica en la medicina de precisión o medicina personalizada. Como se ha ilustrado, el SAF es característico por una multitud de manifestaciones que incluyen eventos trombóticos, así como manifestaciones no trombóticas, mientras que la mayoría del tratamiento, sobre todo anticoagulante, cuenta con sesgos individuales ya que cada paciente puede responder de forma diferente al mismo.

Con base en esto, se han propuesto distintas estrategias para facilitar la individualización de la terapia y con ello mejorar los índices de efectividad de los distintos tratamientos. En primer lugar, se sugiere realizar estratificaciones basadas en los perfiles clínicos de una población de pacientes: características como el sexo, la edad de inicio de la enfermedad, la etnia, y la presencia de comorbilidades pueden distinguir a los pacientes en función del riesgo o pronóstico y contribuir a la identificación de intervenciones terapéuticas adaptadas a cada perfil<sup>106</sup>.

De igual manera, se debe resaltar que es importante realizar una estratificación de los perfiles de laboratorio clínico de cada paciente. La presencia y el perfil de anticuerpos antifosfolípidos (tipo, isotipo, título y persistencia) son esenciales para estratificar el riesgo de trombosis o complicaciones obstétricas en cada expediente<sup>106</sup>.

En el aspecto de farmacogenómica y la influencia de la genética en cada paciente, se debe resaltar que ha habido avances tecnológicos ómicas (microarrays, citometría, secuenciación de ARN), lo que ha contribuido a identificar genes, variaciones epigenéticas y biomarcadores informados por vías metabólicas, que a su vez contribuye a la identificación del perfil genético de cada paciente y las posibles respuestas que el mismo pueda tener a la farmacoterapia en base a su genoma<sup>106</sup>.

Se debe resaltar el papel de la bioinformática en la elaboración de perfiles personalizados, esto debido a que ha facilitado el procesamiento de grandes conjuntos de

datos biológicos para el fenotipado clínico y molecular, además de que la inteligencia artificial ha provocado un avance de grandes proporciones debido al entrenamiento de redes neuronales y modelos algorítmicos basados en el método Random Forest, los cuales han agilizado los métodos para diagnosticar el SAF con alta precisión y estratificar el riesgo aterotrombótico basándose en perfiles moleculares y clínicos<sup>106</sup>.

La investigación de nuevas terapias inmunológicas, tales como los mAbs e inmunosupresores ya expuestos, resulta esperanzadora al tratarse de alternativas prometedoras para el manejo de casos graves tales como el SAFc<sup>106</sup>.

Se considera que apuntar a la vía del complemento, la vía mTOR y la inhibición de las células B son estrategias prometedoras para los pacientes con SAF difíciles de tratar, siendo que estos mecanismos han sido ya descritos en fármacos cuya principal finalidad está en la inmunoterapia e inmunosupresión<sup>106</sup>.

Se destaca el papel de la HCQ, la cual se espera que se convierta en la piedra angular del tratamiento contra el SAF particularmente en poblaciones de alto riesgo donde la anticoagulación estándar podría no ser suficiente y donde la HCQ destaca en el tratamiento primario<sup>107</sup>.

De igual manera, actualmente se encuentran en curso distintos ensayos clínicos que exploran la inhibición de la proliferación de linfocitos B y el bloqueo de precursores de células inmunitarias aberrantes, siendo los ensayos para moléculas innovadoras conocidas como telitacicept, belimumab y certolizumab pegol<sup>106</sup>.

### **2.7.2 Proyecciones y aspectos de la calidad de vida**

Los efectos secundarios de la terapia que se le vaya a aplicar al paciente también tienen un peso considerable en la salud mental y la calidad de vida. El hecho de tomar un tratamiento de manera crónica para tratar un mal y que el mismo provoque otros males puede llegar a ser desalentador, además de vivir estos propios efectos secundarios de manera diaria resulta en una experiencia desalentadora. Se tienen los resultados obtenidos en una investigación de carácter cualitativa realizada por Cardwell *et al*<sup>107</sup>.

Los pacientes describieron síntomas físicos que afectan la vida diaria. Además de los síntomas físicos, el impacto psicosocial más frecuente fue la preocupación por el futuro

(mencionado por 17 participantes). Esta preocupación incluía el miedo a la mortalidad, a experimentar un "evento catastrófico" o a que sus familiares se vieran afectados por la condición que padecen<sup>107</sup>.

De igual forma, el estudio presenta distintas preocupaciones que afectan la salud mental de los pacientes:

**Tabla 8. Principales manifestaciones de pacientes con diagnóstico de SAF con respecto a su salud mental**

<b>Categoría</b>	<b>Subtemas y Hallazgos Clave</b>
Objetivo	Investigar las experiencias de los pacientes con el diagnóstico de aPL/APS, sus efectos en la vida diaria, y la atención médica y el tratamiento.
Muestra	21 pacientes con aPLs/APS participaron.
Características	95.2% mujeres. Edad media (DE): 45.6 (15.0) años. El 71.4% tenía APS; el 71.4% tenía aPLs/APS con LES.
Complicaciones médicas	El diagnóstico se dio a menudo tras complicaciones trombóticas u obstétricas (eventos como embolia pulmonar, TVP, o pérdida recurrente de embarazos).
Experiencias de atención médica	Retraso en el diagnóstico (n=8) y sentirse "no escuchado" por los proveedores (n=3).
Falta de información	Diez participantes carecían de conocimiento sobre aPLs/SAF en el momento del diagnóstico y muchos no recibieron recursos. Se solicitó más información en lenguaje sencillo, ejemplos contextualizados para el manejo, e información específica para aquellos sin LES.
Impactos emocionales	Sentimientos de miedo (particularmente sobre el futuro y la planificación familiar) (n=7), estrés y ansiedad (n=6), sorpresa

	(n=5) y confusión (n=4). Algunos (n=5) sintieron alivio al tener una explicación para síntomas o eventos pasados (como abortos).
Experiencias de la vida diaria	El impacto psicosocial y físico de la enfermedad se tradujo en modificaciones del estilo de vida y alteración de las actividades cotidianas.
Salud psicosocial	El impacto más frecuente fue la preocupación por el futuro (n=17), incluyendo el miedo a la mortalidad o a un "evento catastrófico". Estrés y ansiedad fueron comunes (n=13), a menudo relacionados con la incertidumbre del INR o el riesgo de caída al practicar actividades (ej. ciclismo).
Relaciones	Se observaron impactos tanto positivos (apoyo emocional, fortalecimiento de lazos) como negativos (tensiones por sobreprotección o falta de apoyo/intimidad, aislamiento social (n=4)).
Actividades de ocio/estilo de vida	Se modificó la actividad física (n=7) debido a los riesgos asociados con la anticoagulación (como deportes de alto impacto) o síntomas físicos. Viajar se volvió un problema (n=5) por la preocupación por periodos sedentarios prolongados, el seguro de viaje, o la calidad de la atención hospitalaria en el extranjero.
Empleo	Se reportaron trayectorias profesionales alteradas (n=7) y tiempo perdido en el trabajo debido a eventos trombóticos o la necesidad de realizarse pruebas de seguimiento. La dificultad para diferenciar los impactos del APS de los del LES fue un factor.
Planificación familiar	Componente crítico de la experiencia vivida. Experiencias de abortos espontáneos (n=5) y complicaciones del embarazo. El miedo a las complicaciones (n=5) y a transmitir la enfermedad (n=4) influyó en la decisión de limitar o evitar futuros embarazos, llegando incluso a la ligadura de trompas o histerectomía.

Atención médica y tratamiento	Los pacientes describieron una carga considerable asociada con el manejo de la medicación.
Carga de la medicación (warfarina)	El uso de anticoagulantes conlleva impactos significativos en el estilo de vida (n=14). Se enfatizó la necesidad de monitoreo frecuente del INR (análisis de sangre cada 2 semanas o semanalmente) y los desafíos de la accesibilidad a los laboratorios.
Efectos Secundarios	Los efectos secundarios (n=9) incluyeron lentitud, moretones y problemas menstruales (sangrado abundante, lo que llevó a necesitar intervenciones médicas adicionales).
Carga emocional de la medicación	La medicación fue descrita como un "recordatorio constante de la enfermedad". Para aquellos que usaron heparina inyectable, se reportó dolor, hematomas, estrés y fobia a las agujas.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia<sup>107</sup>

## **CAPÍTULO III – MARCO METODOLÓGICO**

Para abordar el proceso investigativo de una manera adecuada, el siguiente capítulo se enfoca en las pautas necesarias para recabar toda la información necesaria que se considere de utilidad para responder a la pregunta de investigación y cumplir los objetivos ya establecidos con anterioridad. Como parte del mismo, se definen descriptores para cada uno de los objetivos planteados, así como criterios de inclusión y exclusión para facilitar la delimitación de los artículos consultados y concluir con el enfoque detallado que se busca para realizar la investigación.

### **3.1 Enfoque metodológico**

El enfoque metodológico que se adoptó en la presente investigación se basa en una revisión bibliográfica de tipo narrativa y comparativa, ya que se ofrece un resumen crítico basado en una interpretación propia a la vez que permite identificar similitudes, diferencias y patrones explicativos sobre una base ya establecida con anterioridad en la evidencia disponible<sup>109</sup>.

Específicamente, la presente revisión establece una guía sobre las diversas pautas utilizadas para el tratamiento del síndrome antifosfolipídico y el síndrome antifosfolipídico catastrófico a nivel clínico, así como una revisión de las terapias emergentes que se desarrollan en la actualidad y su potencial uso terapéutico a nivel general. Para realizar dichas revisiones, se realizó una recopilación de artículos científicos originales publicados en un periodo dentro de los últimos cinco años a través de distintos portales y bases de datos de divulgación científica.

La importancia de establecer un enfoque metodológico en la realización de investigaciones dentro del área de ciencias de la salud radica en que aspectos de suma relevancia dependen de un enfoque adecuado, tales como la validez y calidad de la evidencia recopilada, así como la confiabilidad en los mismos. Con un enfoque metodológico adecuado, es posible discutir las fuentes recopiladas de manera crítica y adecuada para ofrecer un análisis completo del tema en desarrollo y esclarecer los objetivos e incógnitas ya planteados.

### **3.2 Tipo de investigación**

Una revisión bibliográfica es un estudio que analiza y sintetiza la literatura existente sobre un tema en específico mediante la identificación, el cuestionamiento y el avance de los bloques de construcción de una teoría a través de la identificación de puntos de gran relevancia en trabajos previos. La principal aportación de las revisiones bibliográficas radica en que las mismas permiten un avance en el conocimiento, ya que las mismas dan a conocer avances que se tengan en el estado del arte del tema en cuestión, además de realizar un análisis detallado de la información disponible para responder a un cuestionamiento establecido que representa una carencia en la investigación sobre el tema propiamente dicho<sup>110</sup>.

### **3.3 Fuentes de información**

Las fuentes de información se definen como recursos que contienen datos, evidencias y distintas formas de conocimiento para la realización de distintos tipos de investigación, siendo que distintos portales de acceso de libre mediante el uso de internet pueden considerarse como fuentes de información<sup>111</sup>.

De la definición principal, se pueden extraer fuentes de información primarias, siendo estas fuentes las que contienen información original que no ha sido analizada, interpretada o filtrada de manera subsecuente por otros autores para la realización de investigaciones secundarias, siendo información que se publica por primera vez y que cuenta con un alto grado de confianza y validez<sup>111</sup>.

Por otro lado, las fuentes de información secundarias constituyen una parte esencial en la recopilación de datos obtenidos a partir de fuentes primarias e incluyen índices para la búsqueda de información, así como bases de datos en las que se encuentren indexados los documentos que son requeridos para el análisis<sup>112</sup>.

Para la presente investigación, se consultó una variedad de artículos científicos que fueron considerados de utilidad para el cumplimiento de los objetivos de investigación propuestos. Estos artículos se encontraron disponibles en bases de datos científicas tales como PubMed, Springer, ClinicalKey, Elsevier, SciELO, Dialnet, Google Scholar y Wiley.

Como parte de las fuentes de información secundarias, las mismas se obtuvieron directamente de sitios gubernamentales e institucionales específicos, ya que las mismas se tratan de guías de manejo clínico útiles para conocer el estado del arte del tratamiento de interés en el tema de revisión en desarrollo.

### 3.4 Criterios de búsqueda

Los criterios de búsqueda pueden definirse como condiciones que se utilizan para determinar la elegibilidad de las fuentes de información que serán elegidas para ser la base de la investigación que será realizada. La principal función de estos criterios se basa en la filtración de los estudios según relevancia que los mismos pueden ofrecer en el cumplimiento de los objetivos de la investigación, siendo que una elección adecuada de estos criterios puede contribuir con la disminución del sesgo y garantizar la reproducibilidad<sup>113</sup>.

Los criterios de búsqueda utilizados en la presente investigación se basaron en los objetivos que se plantearon en las etapas iniciales de la misma, siendo los mismos términos relacionados con aspectos del SAF y el SAFc, así como con los distintos tipos de tratamiento que se emplean para el mismo y los perfiles de seguridad, uso y efectos secundarios en pacientes que reciben los mismos.

**Tabla 9. Criterios de búsqueda**

<b>Objetivo</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Motores de búsqueda</b>	<b>Periodo de estudio</b>	<b>Idioma</b>
Describir los fundamentos de los tratamientos convencionales para el síndrome antifosfolipídico y su variante catastrófica reconociendo sus alcances y limitaciones en la práctica clínica.	Síndrome antifosfolipídico o síndrome antifosfolipídico o catastrófico Antiphospholipid syndrome and catastrophic antiphospholipid syndrome Tratamientos convencionales Standard	Pubmed, ScienceDirect, Springer, SciELO, Google académico, Elsevier, Dialnet, Wiley	2020-2025	Español/Inglés

Objetivo	Descriptorios	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
	therapy Antagonistas de la vitamina K Vitamin K antagonists Heparinas Heparins Corticoides Corticosteroids Alcances y limitaciones Scope and limitations			
Examinar las terapias emergentes documentadas en la literatura reciente comprendiendo sus mecanismos de acción y el nivel de evidencia disponible.	Terapias emergentes New therapies Inhibidores del complemento Complement inhibitors Anticuerpo monoclonal Monoclonal antibody Terapia CAR-T CAR-T therapy Anticoagulantes orales directos Oral Direct Anticoagulants Mecanismo de acción	Pubmed, ScienceDirect, Springer, SciELO, Google académico, Elsevier, Dialnet, Wiley	2020-2025	Español/Inglés

Objetivo	Descriptorios	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
	Mechanism of action			
Analizar los perfiles de seguridad de los tratamientos alternativos estimando su impacto en la salud y la calidad de vida	Terapias complementarias Complementary therapies Perfil de seguridad Safety profile Efectos adversos Adverse effects Toxicidad Toxicity Interacciones medicamentosa	Pubmed, ScienceDirect, Springer, SciELO, Google académico, Elsevier, Dialnet, Wiley	2020-2025	Español/Inglés

<b>Objetivo</b>	<b>Descriptorios</b>	<b>Motores de búsqueda</b>	<b>Periodo de estudio</b>	<b>Idioma</b>
de los pacientes.	<p>s</p> <p>Drug interactions</p> <p>Calidad de vida</p> <p>Quality of life</p> <p>Calidad de vida relacionada con la salud</p> <p>Health Related Quality of Life</p>			

Fuente: Elaboración propia, 2025

### 3.5 Criterios de inclusión y exclusión

Derivado de los criterios de búsqueda se encuentran tanto los criterios de inclusión como los criterios de exclusión. Los criterios de inclusión son las características mínimas necesarias que debe tener un estudio para ser considerado o tomado en cuenta para la elaboración de la investigación debido a que cumple a cabalidad con los descriptorios necesarios de los objetivos, mientras que los criterios de exclusión son las características que hacen que una fuente sea excluida de la investigación debido a que no cumple con los requerimientos establecidos<sup>114</sup>.

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la realización de la investigación se basaron en la priorización de aspectos relacionados con la antigüedad de estos con tal de obtener la información con una mayor cantidad de actualizaciones posibles, así como se priorizó la búsqueda en idiomas con una mayor cantidad de publicaciones sobre las temáticas principales y derivadas del mismo.

**Tabla 10. Criterios de inclusión y exclusión**

<b>Criterios de Inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Artículos con una vigencia no mayor a 5	Artículos con una vigencia de publicación

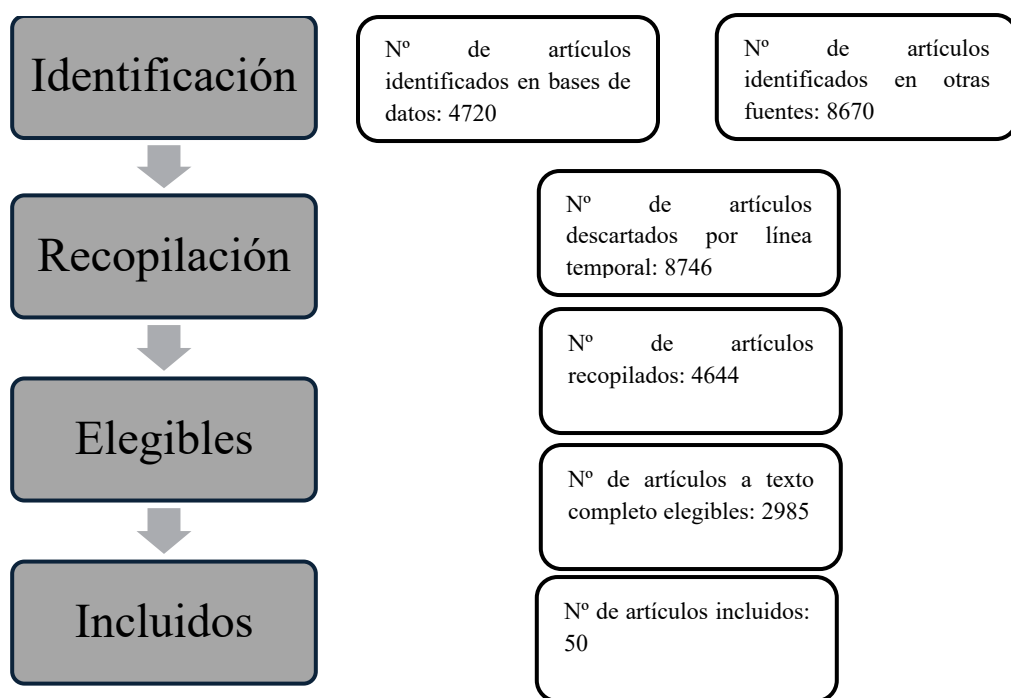
años	anterior al año 2020, a excepción de los considerados antecedentes históricos cuya limitación es de publicaciones anteriores al año 2000
Artículos en idioma inglés y español.	Artículos redactados en idiomas distintos al inglés, portugués y español
Estudios que especifiquen la naturaleza farmacológica, vía, dosis y duración del tratamiento	Aquellos estudios que aborden intervenciones no farmacológicas o no basadas en tratamientos a base de compuestos químicos naturales o sintéticos
Estudios basados en revisiones de artículos científicos sobre el abordaje del SAF y el SAFc, incluyendo estado del arte	Estudios con datos insuficientes para determinar la eficacia o efectos secundarios de los tratamientos utilizados
Reportes de casos clínicos enfocados en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunitarias con factor inflamatorio y trombótico en humanos	Reportes de casos clínicos en animales
Artículos indexados en bases de datos o de acceso abierto	Artículos de acceso restringido o de pago

Fuente: Elaboración propia, 2025

### 3.6 Algoritmo

Para facilitar el proceso de búsqueda y selección de la información de las fuentes, se realizó un algoritmo de búsqueda basado en los criterios de inclusión y exclusión expuestos con anterioridad. La cantidad de artículos y estudios disponibles para la investigación se redujo de manera proporcional a la inclusión de los criterios ya mencionados, junto con la aplicación de criterios tales como limitaciones en el acceso a la totalidad de la información disponible.

**Figura 1. Algoritmo utilizado para la búsqueda de información**



Fuente: elaboración propia, 2025

Con respecto al algoritmo, el mismo se trata de una herramienta que facilitó el proceso de selección de la información recopilada mediante distintos filtros que fueron mencionados en los criterios de búsqueda, inclusión y exclusión con anterioridad. La aplicación adecuada de estos filtros derivó en una reducción significativa de la cantidad de resultados útiles para la investigación, resultando esto en una mejoría significativa de la calidad de la evidencia que aportan los estudios hallados mediante el algoritmo, a la vez que se mejora la reproducibilidad de los resultados y se disminuye el sesgo que estos pueden llegar a presentar entre sí mismos y el resto del proceso de investigación.

### 3.7 Clasificación según nivel evidencia

El sistema de clasificación de evidencia según Sackett es un sistema de jerarquía de evidencia propuesto por David Sackett, en el cual se clasifica una fuente de información según el nivel de calidad de la evidencia que aporta, basándose específicamente en el diseño que tomó la fuente de información al momento de ser realizada. Este sistema ha funcionado como una base para sistemas que clasifican el nivel de evidencia realizados con posterioridad, tales como el sistema del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford<sup>115</sup>.

**Tabla 11. Cantidad de artículos según nivel de evidencia**

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	Porcentaje (%)
1a	Revisión sistemática / Meta-análisis / Consenso EULAR	4	4	7.27
2b	Estudios de cohorte (retrospectivos, prospectivos, longitudinales, transversales)	6	6	10.90
3b	Reporte de caso con estudio patológico / Estudio de cohorte retrospectivo	3	3	5.45
4	Reportes de caso clínico y revisiones narrativas o bibliográficas / manuales de manejo clínico	8	8	14.55
5	Revisiones bibliográficas, teóricas y cualitativas	34	34	61.83
<b>Total</b>		<b>55</b>	<b>55</b>	<b>100</b>

Fuente: elaboración propia, 2025

Según el sistema propuesto por Sackett, los niveles de evidencia se clasifican según un número y letra que les es asignado, siendo los números más cercanos a 1 y a la letra a los que presentan un nivel mayor de confiabilidad, mientras que los más cercanos al número 5 presentan datos de menor confiabilidad, siendo los primeros niveles estudios que cuentan con datos de primera mano sobre el tema en cuestión que no han sido expuestos con anterioridad.

## **CAPÍTULO IV – ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

El capítulo IV de la presente investigación tiene como finalidad sintetizar los resultados obtenidos mediante la búsqueda y análisis de la información recopilada, con el fin de ofrecer distintos puntos de vista que permitan la resolución de los objetivos planteados al inicio de esta misma. Se busca obtener un análisis enriquecedor que no sólo sintetice los hallazgos descritos en el marco teórico y en los antecedentes, si no que, además, permita la disertación razonada sobre los temas en sí, además de funcionar como un aporte significativo al conocimiento científico sobre la enfermedad y las diferentes vertientes que conforman un análisis complementario.

#### **4.1 Objetivo 1. Describir los fundamentos de los tratamientos convencionales para el síndrome antifosfolipídico y su variante catastrófica reconociendo sus alcances y limitaciones en la práctica clínica**

El tratamiento convencional es, a grandes rasgos, el tipo de medicamento y acompañamiento que ha demostrado eficacia clínica y que cuenta con evidencia científica en forma de estudios en poblaciones grandes, por lo que también entra bajo el concepto de tratamiento de primera línea. A pesar de contar con un respaldo basado en evidencia científica, se conoce que el tratamiento cuenta con alcances y limitaciones bien marcadas, por lo que es de suma importancia identificar estas mismas para buscar siempre mejorar el esquema terapéutico y la respuesta que muestra el paciente.

##### **4.1.1 Diferenciación entre los factores etiológicos y fisiológicos de las patologías**

El primer objetivo específico de la investigación busca proporcionar una descripción adecuada del esquema de tratamiento inicial y convencional del síndrome antifosfolipídico, así como su variante catastrófica, esto con el fin de conocer los aportes y alcances que tiene el mismo en la evolución favorable del cuadro clínico del paciente, así como las limitaciones que pueden surgir debido a su perfil de efectos adversos al igual que la posible ineficacia al momento de tratar sintomatología específica.

Con base a estos criterios es más sencillo realizar una diferenciación de factores que pueden ser de utilidad de diagnóstica, siendo las principales las vías de inflamación arterial o venosa y los eventos cardiovasculares, ya que las mismas complicaciones se presentan en un alto porcentaje de los casos revisados en los cuales se reportaron trombosis arteriales dentro del espacio neural.

Uno de los aspectos con mayor importancia es el orden fisiológico de la cascada de la coagulación, ya que la misma es el proceso encargado de regular la respuesta del sistema inmunológico ante lesiones en el endotelio, lo que implica la formación de coágulos mediante la unión plaquetaria para detener posibles procesos hemorrágicos y su posterior disolución mediante el proceso conocido como fibrinólisis<sup>70</sup>.

Además de la hipercoagulación, existen diversos mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales la enfermedad puede expresarse a nivel sintomático y tisular. Como mecanismo principal, destacan las vías de señalización intracelulares, siendo el mecanismo JAK-STAT el más complejo, esto debido a que se puede relacionar de manera indirecta con los factores genéticos predisponentes ya conocidos, además de involucrar una gran cantidad de mediadores que a su vez pueden provocar una reacción en cascada que resulte en la alteración de las respuestas autoinmunitarias.<sup>55</sup>

Los resultados de la activación de estas vías de señalización concluyen en la aparición de procesos inflamatorios a nivel del lecho venoso y arterial, así como la activación de episodios de coagulación masiva, siendo estos eventos los signos clínicos más característicos del padecimiento. A nivel fisiológico, la aparición de valores elevados de plaquetas, así como la acción de diversos anticuerpos que se encuentran en cantidades elevadas desencadenan estos estados característicos<sup>23</sup>.

Se debe resaltar que la aparición de manifestaciones clínicas del SAF son de avance rápido, por lo cual se debe priorizar realizar un manejo rápido de estas para evitar. Por los motivos ya expuestos y las dificultades en el diagnóstico, actualmente es indispensable tratar cualquier paciente que se presente con síntomas y/o signos exacerbados debido a que la condición requiere una intervención rápida para minimizar los daños. La forma más adecuada de diagnosticar el SAFc es contar con el historial del paciente y realizar una evaluación clínica que incluya anamnesis y pruebas de laboratorio, tanto de función de los distintos órganos diana de los eventos tromboembólicos, así como de presencia de biomarcadores y anticuerpos característicos.

#### **4.1.2 Esquema de tratamiento anticoagulante**

El tratamiento inicial para apaciguar las características clínicas de la enfermedad incluye anticoagulación en combinación con agentes antiinflamatorios de alta potencia, tales

como los corticoides. El principal propósito del uso de estos tratamientos se basa en la prevención y tratamiento sintomático de los eventos tromboembólicos que caracterizan el síndrome, ya que interfieren directamente con los mecanismos fisiopatológicos responsables.

Por el lado de los anticoagulantes convencionales, el uso de heparinas y antagonistas de la vitamina K se encuentra estandarizado debido a su alto nivel de respuesta en la mayoría de los pacientes que son tratados con estos. Con respecto a los AVK, se sabe que su mecanismo implica la inhibición competitiva de la enzima vitamina K epóxido reductasa, agotando así la vitamina K funcional necesaria para la gamma-carboxilación de los factores de coagulación II, VII, IX y X<sup>5</sup>.

La ventaja principal del uso de los AVK, como la warfarina, es la facilidad con la que puede administrarse, además de mostrar resultados alentadores en la disminución de la formación de las mallas de fibrina que forman los coágulos, por lo que su función anticoagulante se encuentra muy bien evaluada y se posiciona como el tratamiento de primera línea para evitar procesos trombóticos

Pruebas de laboratorio como el INR y el TPT evalúan la presencia de los factores de coagulación en el organismo, los cuales son responsables de activar la respuesta ante lesiones endoteliales, además de los principales factores causantes de la alteración de estos procesos fisiológicos. En el caso de los antagonistas de la vitamina K, deben de analizarse los valores obtenidos en el INR, siendo que valores altos, superiores a 1.2 en personas no anticoaguladas y a 3.0 en personas anticoaguladas, indican una baja proporción de los factores II, V, VII y X, además de un bajo nivel de fibrinógeno, lo que puede desencadenar en efectos secundarios tales como hemorragias debido a la ausencia del proceso de coagulación<sup>89</sup>.

Este factor resulta ser el principal limitante clínico en el uso de antagonistas de la vitamina K, siendo el principal efecto adverso hemorragias que pueden desencadenarse en tratos de tiempo muy cortos, especialmente a nivel interno, ya que se alteran las vías de coagulación dentro del organismo. Por este motivo, es estrictamente necesario realizar monitoreos de parámetros como el INR de manera frecuente, además de realizar ajustes y valorar el factor riesgo-beneficio antes de prescribir un nuevo fármaco.

Esta última acción se debe a que los antagonistas de la vitamina K, especialmente la warfarina, cuentan con una afinidad a proteína plasmática muy elevada, por lo que es frecuente que ocurran interacciones competitivas de distribución con otros fármacos que comparten a la albúmina como proteína de transporte principal, siendo este el causante de posibles efectos tóxicos provenientes de la acumulación excesiva de fármaco o bien de la ausencia del efecto terapéutico esperado debido a que el AVK no llegó a su diana terapéutica debido a las interacciones de distribución.

Por otro lado, la constante monitorización que requiere el uso de anticoagulantes del tipo AVK resulta ser un limitante adicional al uso de estos fármacos, esto debido a que se requiere realizar este tipo de monitorizaciones de manera frecuente para vigilar la mantención de los rangos terapéuticos. En el caso de AVK como la warfarina, el principal parámetro a tener bajo custodia es el INR, ya que valores altos del mismo indican que existe una baja cantidad de factores de coagulación en plasma y que, por ende, existe un riesgo elevado de presentar hemorragias internas debido a la supresión del proceso de coagulación<sup>89</sup>.

A pesar de lograr un control adecuado de la sintomatología debido a su efecto anticoagulante, el riesgo del consumo de AVKs suele ser elevado debido a la posibilidad de desarrollar eventos hemorrágicos a largo plazo, además de que se debe tener suma precaución en pacientes polimedicados debido a la naturaleza competitiva de estos medicamentos por la proteína plasmática de transporte.

Continuando en la línea de la prevención de la coagulación, se debe mencionar un grupo de fármacos que ha demostrado una efectividad marcada para prevenir y tratar los eventos tromboembólicos asociados al SAF y al SAFc, siendo estos mismos las heparinas tanto no fraccionadas como las heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, bemiparina, dalteparina, ...), los cuales ejercen su efecto mediante la inhibición de los factores de la coagulación.

Para lograr este efecto terapéutico tanto la heparina no fraccionada como las HBPM potencian la acción de la antitrombina, una proteína que ejerce el bloqueo de los factores de coagulación para evitar la formación excesiva de trombos además de actuar sobre los distintos factores de la coagulación. Las mismas son de aplicación parenteral y se diferencian entre sí por su peso molecular y consecuente tamaño, ya que la heparina no fraccionada

cuneta con una mayor longitud de cadena y, por ende, inhibe una mayor cantidad de factores de la coagulación que las HBPM, siendo que a la vez presenta un mayor riesgo de sangrado debido a su espectro de acción extendido.

En el tratamiento del SAF y el SAFc existen aspectos a tener en consideración al momento de elegir un tratamiento anticoagulante. Como parte del análisis, se debe tener en consideración las diferencias, ventajas y limitaciones de cada uno de los tratamientos que se planeen utilizar.

**Tabla 12. Ventajas y limitaciones entre las HBPM, HNF y AVK en el manejo del SAF y el SAFc**

Aspecto	Detalles y Puntos Clave
Ventaja clave	A diferencia de los AVK, la HBPM y la HNF no atraviesan la placenta y no están asociadas con toxicidad fetal. Son el tratamiento estándar junto con dosis bajas de aspirina en el SAF trombótico durante el embarazo. Ambos son seguros durante la lactancia.
Ventajas de la HBPM sobre HNF	Posee una farmacocinética más predecible, mayor biodisponibilidad y una vida media más larga que la HNF, permitiendo una dosificación basada en el peso por vía subcutánea sin necesidad de monitorización rutinaria de la coagulación. Está asociada con un menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina en comparación con la HNF.
	El uso prolongado (entre 3 y 24 meses) puede disminuir la densidad mineral ósea media hasta en un 4.8%. El monitoreo se

Limitaciones de la HBPM	realiza mediante la actividad anti-Xa cromogénica, pero su utilidad clínica es incierta, y existen limitaciones como la baja reproducibilidad y estandarización interlaboratorial.
Ventajas de la HNF sobre HBPM	Tiene un rápido inicio/finalización de acción y es reversible con sulfato de protamina, por lo que se sugiere como terapia inicial para embolia pulmonar de alto riesgo o en casos de insuficiencia renal grave, riesgo de sangrado severo o cirugía inminente.
Limitaciones de la HNF	La imprevisibilidad farmacocinética de la HNF intravenosa hace necesaria una monitorización regular. Presenta un mayor riesgo de trombocitopenia, requiriendo monitoreo de recuento de plaquetas en todos los pacientes.
Monitoreo de la HNF	El tiempo de tromboplastina parcial activada puede no ser fiable en pacientes con SAF debido a la prolongación inducida por el AL, lo que podría sobreestimar el efecto de la HNF. El ensayo anti-Xa es preferible para la monitorización de la HNF, ya que no se ve afectado por el AL ni por los reactantes de fase aguda.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia<sup>5</sup>

Como se puede visualizar en la tabla anterior, existen tanto beneficios como limitaciones en el uso de todos los anticoagulantes, siendo que su utilización y la elección de

este depende en gran medida de la individualización terapéutica con cada paciente, ya que ciertos factores farmacocinéticos y farmacodinámicos pueden cambiar según cada individuo y su comportamiento.

En el caso de la HNF, se puede observar que tiene un inicio de acción más rápido que la HBPM, lo que la convierte en el tratamiento de elección en situaciones que requieren un efecto anticoagulante rápido, tales como momentos de crisis trombótica en el SAF o el SAFc, además de contar con una reversión rápida de sus efectos en caso de sobredosificación o efectos tóxicos mediante el sulfato de protamina.

Por otro lado, la principal limitación de la HNF radica en su perfil de efectos secundarios, el cual es de mayor severidad que la HBPM, siendo que los mismos son consecuencia del mayor tamaño molecular de la molécula, lo que provoca que se inhiba una cantidad mayor de factores de coagulación y, por ende, aumenta los efectos secundarios asociados a eventos hemorrágicos.

De igual manera, el perfil farmacocinético hace que la concentración plasmática de la HNF sea poco predecible, por lo que es necesario realizar un monitoreo que mide la cantidad de anti-Xa, que, aunque no tan rutinario como el monitorio de pacientes medicados con AVKs, no deja de ser una limitación para el paciente que puede afectar su adherencia al tratamiento, especialmente tratándose de tratamiento parenteral que requiere ser más invasivo que el tratamiento oral, además de que esta heparina cuenta con una mayor probabilidad de provocar una trombocitopenia inducida.

Por el lado de las HBPM, las mismas cuentan la posibilidad de dosificarse según el peso del paciente debido a su mayor biodisponibilidad y vida media, lo que a su vez les confiere la ventaja de que el tratamiento no requiere de una monitorización estricta, como lo es con el caso de la HNF o los AVK. De igual manera, el uso de HBPM se asocia con un riesgo de trombocitopenia menor que el riesgo por uso de HNF.

Adicionalmente, las HBPM y la HNF cuentan con la particularidad de que no atraviesan la barrera placentaria, por lo que las mismas son la base del tratamiento del SAF y SAFc obstétrico junto con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, siendo la mejor alternativa ante la toxicidad fetal que pueden inducir los AVKs o los DOACs. Con este tratamiento, se

busca prevenir la trombosis y la morbilidad obstétrica asociada a los aPL. De igual manera, se tiene la certeza de que es un tratamiento seguro para el periodo de lactancia<sup>5</sup>.

Sin embargo, existen limitaciones en el uso de las HBPM. El uso de estos tratamientos suele ser a largo plazo, ya que la naturaleza del SAF y el SAFc es crónica y de episodios de crisis recurrentes, por lo que es difícil realizar una suspensión del tratamiento de manera segura. Las HBPM cuentan con la limitación de efectos secundarios a largo plazo, siendo el desgaste óseo el principal de los efectos secundarios por el uso prolongado por más de 24 meses. Este aspecto hace que se deba reconsiderar el tratamiento en personas que cuentan con una deficiencia de calcio latente o que padezcan enfermedades óseas, como la osteoporosis.

#### **4.1.3 Esquema de tratamiento con glucocorticoides**

Continuando con las terapias que se utilizan como primera línea convencional para el tratamiento del SAF y el SAFc, se tienen a los glucocorticoides, medicamentos de estructura esteroidea cuya principal función terapéutica en el SAF y el SAFc es la regulación de los procesos fisiológicos que se llevan a cabo por la ruptura del ácido araquidónico, siendo la principal consecuencia la liberación de mediadores tales como prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos que causan inflamación, especialmente a nivel vascular, lo que contribuye al empeoramiento del cuadro sintomático clínico del SAF y el SAFc.

Los mecanismos mediante los cuales los glucocorticoides ejercen su efecto antiinflamatorio son complementarios, ya que el mecanismo genómico regula la respuesta antiinflamatoria mientras que el mecanismo no genómico actúa de manera más rápida y asegura la erradicación de agentes implicados en procesos alérgicos o anafilácticos. A nivel de enfermedades autoinmunitarias, es necesaria la acción de ambos tipos de mecanismos debido a la variedad distinta de reacciones que las mismas provocan en el organismo<sup>79</sup>.

El efecto terapéutico de los glucocorticoides es de suma importancia para el tratamiento del SAF, ya que además de contar con un efecto antiinflamatorio sumamente potente al disminuir la cantidad de mediadores que acompañan a los aPL, cuentan con la particularidad de que disminuyen la respuesta inmunitaria al disminuir la adhesión, la quimiotaxis y la actividad lisosomal de los neutrófilos, además de provocar linfopenia a nivel generalizado<sup>79</sup>.

Este efecto inmunosupresor hace que los glucocorticoides sean moléculas muy utilizadas y valoradas en el tratamiento del SAF y el SAFc, ya que su efecto antiinflamatorio reduce la sintomatología asociada a los mediadores producidos en la enfermedad, mientras que al disminuir la cantidad general de linfocitos se disminuye la cantidad de células inmunitarias aberrantes que producen los aPL responsables del cuadro clínico del SAF y el SAFc, por lo que el alcance de la terapia con glucocorticoides resulta ser muy amplio debido a la gran cobertura que el mismo tiene de la sintomatología asociada.

Los glucocorticoides pueden clasificarse según su origen, siendo los naturales las moléculas endógenas del organismo, producidos en la corteza suprarrenal. El mayor ejemplo es el propio cortisol, también conocido como hidrocortisona, y la corticosterona, los cuales actúan a nivel endógeno regulando el metabolismo de las biomoléculas fundamentales (carbohidratos, lípidos y proteínas), además de participar en la respuesta del organismo hacia el estrés y causar hiperglicemia cuando sea necesario<sup>79</sup>.

Las modificaciones realizadas a la molécula del cortisol se realizan con el fin de aumentar el efecto inmunosupresor y antiinflamatorio de este, pero se debe tomar en consideración que estas alteraciones también pueden tener implicaciones en las regulaciones que realiza esta hormona a nivel fisiológico, siendo esta la característica principal y el motivo de la aparición de diversos efectos secundarios que limitan el uso de los glucocorticoides en la práctica clínica frente al SAF y el SAFc.

El perfil de efectos secundarios es especialmente extenso, debido a que se tratan de fármacos derivados de una hormona endógena, por lo que alteraciones en su concentración plasmática suele inducir trastornos o efectos que pueden ser o no irreversibles, representando esto una gran limitación para su uso. Antes de realizar una intervención, se debe conocer a profundidad este perfil de efectos secundarios para evitar en la medida de lo posible la aparición de estos.

A nivel hemodinámico, los glucocorticoides conllevan a un estado hipercoagulable y su uso prolongado aumenta el riesgo de tromboembolismo, además de que se puede provocar un aumento en el recuento plaquetario y en los factores de coagulación VII, VIII, IX y fibrinógeno, por lo que es muy posible la alteración de los procesos de hemostasia endógenos,

siendo una limitante de gran relevancia debido a que en el SAF y el SAFc el orden de coagulación ya se encuentra alterado<sup>82</sup>.

A nivel metabólico también se encuentra una gran variedad de efectos secundarios al uso de glucocorticoides, siendo el principal el síndrome de Cushing. Los signos incluyen obesidad centrípeta, cara de luna llena, hipertensión, fragilidad capilar, debilidad muscular proximal, atrofia cutánea y estrías pigmentadas, siendo que se da debido a la atrofia hormonal que se da después del consumo crónico de corticoesteroides y a la acumulación de los mismos<sup>82</sup>.

La aparición de este síndrome resulta de gran importancia para reevaluar el tratamiento al que está siendo sometido, ya que las mayores consecuencias de este síndrome se basan en la fragilidad capilar, siendo que la misma un factor de riesgo agregado a la hipertensión arterial, lo que en conjunto puede provocar la exacerbación de efectos tromboembólicos típicos del SAF.

Bajo el mismo contexto metabólico, se debe mencionar que el uso de corticoides a largo plazo contribuye al desarrollo de diabetes mellitus, esto debido a la alteración en los procesos de hiperglicemia propios del cortisol, además de aumentar el riesgo de padecer enfermedad aterosclerótica y disfunción cardíaca, además de arritmias y fibrilación auricular<sup>82</sup>.

Es importante reconocer el riesgo de falla cardíaca, el cual se eleva en proporciones considerables con el padecimiento de aterosclerosis y diabetes mellitus. Sumado esto al riesgo latente que representan los posibles eventos tromboembólicos característicos de las crisis de SAF y SAFc, se debe considerar que la terapia con corticoides significa un riesgo adicional para el paciente, lo que a su vez representa una limitante adicional que se debe tener en consideración, pero en el aspecto cardiometabólico y los posibles compromisos que puede llegar a tener el paciente a largo plazo.

De igual forma, se sabe que los corticoides inducen una pérdida rápida de masa ósea, especialmente en el hueso trabecular. Esto implica una limitante adicional en pacientes que presentan compromiso a nivel cálcico, que presentan fracturas de hueso o que padecen enfermedades óseas concomitantes como osteoporosis<sup>82</sup>.

Por otro lado, y como ya se ha mencionado, los corticoides cuentan con un efecto inmunodepresor muy potente, el cual debe ser considerado como una ventaja o desventaja según el contexto clínico de su aplicación, ya que puede presentar un efecto positivo al disminuir la cantidad de células inmunitarias aberrantes, pero, por otro lado, su disminución puede conllevar a una mayor susceptibilidad a contraer enfermedades o infecciones oportunistas.

Tomando en consideración que la mayoría del tratamiento sintomático del SAF y el SAFc se da en entornos hospitalarios, se debe tener en consideración la posibilidad de contraer infecciones nosocomiales debido a la baja actividad inmunitaria inducida por los corticoides, especialmente infecciones virales como el herpes zóster, fúngicas como la candidiasis, además de bacterias y micobacterias<sup>82</sup>.

Todos estos aspectos abordados dejan en evidencia las limitaciones que tiene el tratamiento convencional de primera línea para el SAF y el SAFc, aunque de igual manera se reconoce la efectividad de este frente al control sintomático y se asegura que, mientras el mismo se utilice de manera adecuada, se puede controlar el cuadro clínico de manera adecuada.

Por parte de la terapia anticoagulante, se debe tener en consideración la individualización de cada paciente, esto para determinar qué tipo de anticoagulante resulta ser más adecuado para tratar el cuadro en proceso. De igual forma, la individualización de la terapia incluye el análisis de la historia clínica del paciente, esto para determinar la tolerancia de este hacia el anticoagulante, además de determinar la viabilidad de tratamientos concomitantes para evitar posibles interacciones no deseadas y la adecuada monitorización de la terapia.

#### **4.2 Objetivo 2. Examinar las terapias emergentes documentadas en la literatura reciente comprendiendo sus mecanismos de acción y el nivel de evidencia disponible**

Las terapias emergentes son tratamientos que se han mostrado actividad eficiente en el control de los síntomas de la enfermedad. En sí mismos, simbolizan una variedad de posibles opciones que pueden utilizarse de manera óptima para el control sintomático agudo y crónico de la enfermedad. Es de fundamental importancia entender sus mecanismos de

acción así como el nivel de evidencia en la literatura científica disponible para determinar la seguridad de su aplicación en la enfermedad.

#### **4.2.1 Plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas**

Como parte de las terapias innovadoras que pueden aplicarse en pacientes con SAF y/o SAFc se encuentra el intercambio de plasma terapéutico o plasmaféresis, el cual se basa en distintas sesiones a las que el paciente se somete para lograr un recambio de la totalidad del plasma circulante en el organismo con el fin de realizar una extracción del plasma que tiene aPL en su haber, eliminando así los factores causantes del inicio de la cascada sintomática de la enfermedad.

A pesar de considerarse como un tratamiento de primera línea, suele no ser utilizado de primera mano debido al costo económico que significa, además de que resulta ser un proceso relativamente invasivo para el paciente, por lo que antes de aplicar un recambio de plasma terapéutico se opta por tratamiento vía oral e intravenoso de agentes anticoagulantes y antiinflamatorios.

La plasmaféresis depende de hemoderivados plasmáticos, ya que la albúmina se utiliza como fluido de reposición. Las proteínas constituyen la fuente de numerosos hemoderivados, como la inmunoglobulina G y la albúmina, ambos cruciales en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Al realizar el RPT, se consigue un menor uso de hemoderivados plasmáticos en comparación con el tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas (IGEV), dado que la concentración de inmunoglobulinas en el plasma es significativamente menor que la de la albúmina<sup>35</sup>.

De manera convencional, la terapia con plasmaféresis se realiza mediante sesiones, en las cuales se coloca un acceso venoso central o periférico, según el requerimiento. Durante estas sesiones el paciente recibe un recambio progresivo del plasma sanguíneo, siendo este recambio a base de albúmina al 4 o 5%. Normalmente, el tratamiento consta de 5 a 7 sesiones las cuales realizan en días alternos, dando un periodo de descanso de 48 horas para evitar una sobresaturación de recambio al paciente, además de evitar una estancia prolongada en el entorno hospitalario.

Los volúmenes de recambio suelen ser de 1 a 1.5 volemias, y se llevan a cabo mediante un dispositivo que se conoce como separador celular, siendo este el responsable de la extracción de cuerpos celulares y derivados del plasma, por lo que un equipo en óptimas condiciones resulta ser una parte fundamental del tratamiento con recambio terapéutico del plasma<sup>35</sup>.

El recambio de plasma terapéutico destaca por su efectividad y rapidez en casos que muestran refractariedad al tratamiento de primera línea convencional, demostrando una remisión rápida de los síntomas en pacientes refractarios, además de mostrar efectividad en un periodo inferior a 24 horas tras la primera administración.

La terapia funciona al remover rápidamente los aPL pesados (moléculas con un peso mayor de 5000 daltons) que inducen daño neuronal. Además, modula velozmente la respuesta inflamatoria, lo que permite que los medicamentos inmunosupresores posteriores logren su efecto antes de que los títulos de autoanticuerpos vuelvan a elevarse<sup>43</sup>.

Las principales limitaciones del recambio de plasma terapéutico como terapia innovadora ante enfermedades autoinmunitarias radican en la falta de estudios clínicos y evidencia científica a gran escala que respalda a las terapias de primera línea. A pesar de que existen datos certeros sobre la eficacia de la plasmaféresis para el tratamiento del SAF y su variante catastrófica, es importante priorizar la obtención de estudios a gran escala que avalen su utilidad como una terapia innovadora y alternativa tanto en pacientes regulares como en pacientes con historial de tratamiento que han demostrado refractariedad ante las terapias de primera línea ya mencionadas.

En el caso de las IgIV, estas funcionan aportando anticuerpos sanos del plasma de donantes para modular o equilibrar el sistema inmune, interfiriendo con los anticuerpos dañinos, bloqueando receptores inmunes y reduciendo la inflamación, administrándose por infusión lenta en vena, y ayudando a prevenir coágulos y complicaciones al regular la respuesta autoinmunitaria. Esta es una terapia complementaria a la plasmaféresis, la cual elimina una porción plasmática que se puede reponer mediante el uso de inmunoglobulinas.

Este tratamiento suele ser combinado con la plasmaféresis para realizar una compensación de volumen adicional, siendo necesario para la reposición después de una

sesión de plasmaféresis. También se suele recurrir a esta terapia en casos de trombocitopenia en donde los niveles de plaquetas disminuyan su valor a  $50 \times 10^9 / L$ , siendo de interés en la mayoría de los casos debido a que la trombocitopenia resulta ser el segundo factor patológico más frecuente en el SAF después de eventos trombóticos<sup>49</sup>.

A pesar de ser complementarias, se deben conocer las ventajas que implica la aplicación de estas terapias, especialmente basándose en el análisis del costo económico, así como en la gestión hospitalaria de cada uno de los tratamientos

**Tabla 13. Ventajas principales de la plasmaféresis y la administración de IgIV como terapias complementarias**

Tratamiento	Ventajas Principales
Recambio Plasmático Terapéutico (RPT)	<p><b>Económicas:</b> El coste total del tratamiento es significativamente más bajo que el de IgIV, incluso en el peor escenario (con colocación de catéter venoso central - CVC). El ahorro puede ser de al menos 2279€ por paciente (70 kg).</p> <p><b>Gestión de Recursos:</b> Optimiza el uso de hemoderivados plasmáticos, ya que implica un menor uso de estos recursos que la infusión de IgIV.</p> <p><b>Menor Riesgo de Complicaciones:</b> Algunos estudios han reportado una menor incidencia y gravedad de las complicaciones con plasmaféresis en ciertas enfermedades.</p> <p><b>Velocidad de Acción:</b> En el SAF, declaraciones de consenso de expertos sugieren que la plasmaféresis puede ser más efectiva y actuar más rápidamente.</p> <p><b>Ahorro Adicional:</b> El ahorro económico puede ser mayor en la práctica real, ya que muchas sesiones se realizan en régimen ambulatorio y sin necesidad de CVC.</p>
	<p><b>Tratamiento de Primera Línea:</b> Considerado el tratamiento de primera línea,</p>

Inmunoglobulinas Intravenosas (IgIV)	<p>ya sea solo o en combinación, para muchas enfermedades neurológicas autoinmunes.</p> <p><b>Eficacia Clínica:</b> Presenta una eficacia muy similar a la del RPT en muchas patologías, según guías recientes.</p> <p><b>Protocolos Establecidos:</b> Pauta estándar clara (0.4 g/kg de peso durante 5 días consecutivos).</p>
--------------------------------------	---

Fuente: elaboración propia con base en la referencia<sup>35</sup>

Como se puede observar, tanto las inmunoglobulinas intravenosas como el recambio de plasma terapéutico cuentan con ventajas y suelen ser de gran utilidad, tanto si se aplican como monoterapia como si se aplican en combinación. Sin embargo, se debe recalcar que la mayor efectividad se da al utilizar una terapia múltiple basada en el uso concomitante de ambos tratamientos, ya que ambos se complementan de manera adecuada.

A pesar de contar con distintos beneficios y resultar eficaces, también se debe tener en consideración que existen desventajas en torno al uso seguro de estos tratamientos como terapia concomitante

**Tabla 14 Desventajas de la plasmaféresis y la administración de IgIV como terapias complementarias**

Tratamiento	Desventajas Principales
Recambio Plasmático Terapéutico (RPT)	<p><b>Necesidad de Acceso Venoso:</b> Requiere la colocación de un acceso venoso, que en el peor de los casos implica un Catéter Venoso Central (CVC).</p> <p><b>Mayor Invasividad:</b> Generalmente necesita entre 5 y 7 sesiones realizadas en días alternos, requiriendo una unidad especializada (sala de aféresis) y personal entrenado.</p> <p><b>Gastos No Considerados:</b> El estudio de costes no incluyó los gastos de personal,</p>

	hospitalización o las complicaciones derivadas del tratamiento.
Inmunoglobulinas Intravenosas (IgIV)	<p><b>Alto Coste de Adquisición:</b> El coste por dosis es significativamente alto (1191€ por dosis para un paciente de 70 kg), resultando en un coste total de tratamiento mucho mayor.</p> <p><b>Riesgo de Desabastecimiento:</b> Existe un riesgo real de escasez (desabastecimiento) de IgIV, ya que la producción requiere la importación de derivados plasmáticos.</p> <p><b>Dependencia de Plasma:</b> Su producción y uso consume grandes cantidades de hemoderivados plasmáticos.</p>

Fuente: elaboración propia con base en la referencia<sup>35</sup>

Las principales limitaciones de estas terapias radican en el aspecto económico y la disponibilidad de estas para su utilización a gran escala. De igual manera, se ha demostrado que ambos tratamientos utilizados de manera concomitante dan resultados muy positivos y resultan ser una alternativa innovadora, además de un complemento esencial para mantener un control sintomático adecuado.

#### 4.2.2 Terapias biológicas e inmunomoduladoras

Las terapias biológicas resultan ser una alternativa innovadora para el tratamiento del SAF y su variante catastrófica debido a sus particulares y diversos mecanismos de acción, los cuales se concentran exclusivamente en ejercer una acción de equilibrio en el sistema inmune, el principal promotor de los mecanismos patológicos en los casos de enfermedad.

Por un lado, se encuentran los anticuerpos monoclonales, moléculas producidas y diseñadas en laboratorio con el fin de imitar la capacidad del sistema inmunológico para combatir patógenos dañinos y células enfermas. Los mAbs están diseñados para dirigirse a antígenos específicos con gran precisión, ofreciendo un enfoque terapéutico potente y dirigido para diversas condiciones médicas.

Estos medicamentos pueden actuar mediante diversos mecanismos de acción, siendo estos mecanismos lo que los hace únicos en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. En primer lugar, pueden inducir la muerte celular al iniciar vías de señalización apoptótica o mediante la reticulación de antígenos de superficie, interceptan las señales que promueven el crecimiento, deteniendo la proliferación continua de las células diana<sup>92</sup>.

De manera adicional, instigan la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, donde se unen a receptores Fc en células inmunes (como las células Natural Killer) para matar las células designadas. También pueden activar el sistema del complemento para causar la lisis de las células diana a través de la citotoxicidad mediada por complemento. También pueden modular el entorno de citocinas, amplificando las respuestas inmunitarias, o actuar como agonistas o antagonistas de ligandos o receptores para impedir el crecimiento tumoral<sup>92</sup>.

A nivel autoinmunitario, se debe destacar la capacidad de los mAbs para interferir en el sistema de complemento. Como ya se ha mencionado, la activación del sistema de complemento es un paso crucial en la fisiopatología del SAF y el SAFc, esto debido a la producción aberrante de linfocitos B reactivos. La interferencia en esta vía de inmunidad disminuye la cantidad de células inmunitarias que instigan el ataque a los tejidos y lechos vasculares.

El uso de rituximab es de gran eficacia debido a su buena respuesta en casos de pacientes que son refractarios a la terapia anticoagulante de primera línea, ya que el tratamiento se basa en inhibir un mecanismo autoinmunitario inicial de la enfermedad en vez de tratar la sintomatología clínica asociada, como es el caso de la terapia múltiple, por lo cual este tipo de tratamiento resulta prometedor como alternativa en casos refractarios.

En el caso de POMAB, este se trata de un fármaco innovador que, al igual que el rituximab, contribuye mediante la interferencia de procesos patológicos iniciales características del SAF y del SAFc de una manera distinta a los tratamientos utilizados en primera línea que ya han sido descritos, siendo una opción destacada para pacientes que presentan casos refractarios al mismo tratamiento convencional. Las desventajas de este anticuerpo en los estudios se observaron en su incapacidad de inhibir la acción trombogénica de la protrombina de manera completa<sup>94</sup>.

De igual manera, la evaluación de su rendimiento se basa en la observación de la cantidad de fibrina en los lechos capilares, la cual sí disminuye en comparación de modelos que no utilizaron el fármaco. Actúa mediante un mecanismo de inhibición indirecta, ya que el mAb evita la participación completa de la protrombina en la cascada de la coagulación, lo que contribuye a la disminución en la formación de trombos.

La inmunoterapia resulta ser un avance novedoso en la investigación de nuevos tratamientos para enfermedades autoinmunitarias, especialmente en casos que presenten resistencia al tratamiento convencional. Uno de los más llamativos es la terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico o CAR-T. La base de esta terapia es la modificación de las células T del paciente, o linfocitos T, que en condiciones normales identifican y eliminan patógenos. Se recolectan y modifican molecularmente con el complejo CAR-T y luego se reintroducen en el cuerpo del paciente, donde las células modificadas reconocen la proteína CD19 que se encuentra en los linfocitos B reactivos. Esto conduce a la activación de dominios intracelulares que mejoran la respuesta inmune y destruyen las células B altamente reactivas<sup>95</sup>.

Estas ventajas hacen que la terapia resulte ser una manera viable de mantener el control de las manifestaciones clínicas además de proponer un posible mecanismo de remisión, el cual requiere de estudios a gran escala para dilucidarse de manera completa y confirmar su efectividad. A pesar de las limitaciones y al igual que el tratamiento con los distintos tipos de mAbs, la terapia con CAR-T resulta en un pronóstico esperanzador para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y promueve la investigación activa de estas terapias para continuar con la propuesta de tratamientos novedosos y alternativos.

### **4.2.3 Anticoagulantes orales directos**

Los DOACs surgieron como una alternativa a los AVKs para el tratamiento crónico de pacientes anticoagulados, siendo concebidos como moléculas de bajo peso molecular con una dosificación de bajo calibre para controlar episodios de hipercoagulación de diferentes etiologías sin implicar la variedad de efectos colaterales que puede llegar a conllevar el tratamiento con AVKs.

Además, el tratamiento con warfarina suele contar con respuestas muy individualizadas a nivel del paciente, por lo que es necesario monitorear indicadores como el INR de manera frecuente junto con constantes ajustes posológicos según la respuesta. Estas limitaciones son superadas en el tratamiento con DOACs. Estos medicamentos actúan según su farmacodinámica, que implica la inhibición directa de enzimas de coagulación específicas.

A diferencia de los AVKs, que inhiben indirectamente la síntesis hepática de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (FII, FVII, FIX y FX), los DOACs se dirigen directamente al sitio activo de dos factores clave de la coagulación, siendo los objetivos directos el factor IIa y el factor X activado, siendo mediante estos diferentes mecanismos que los DOACs buscan inhibir la formación de trombina y, consecuentemente, la formación de fibrina, el producto final de la coagulación<sup>97</sup>.

Esta acción directa de los DOACs resulta en una menor variabilidad intra e interindividual en la respuesta farmacodinámica y farmacocinética, permitiendo que se administren en dosis fijas sin necesidad de monitorización rutinaria del fármaco, a diferencia de los AVK que requieren monitorización estricta del INR para evitar eventos hemorrágicos derivados, mejorando en gran medida la aceptación y la adherencia al tratamiento por parte del paciente.

A pesar de la gran cantidad de beneficios y facilidades que presentan los DOACs, la evidencia recabada en la literatura, basada en ensayos clínicos y metaanálisis, denota preocupación y hace distintas advertencias con respecto al uso de este grupo terapéutico en pacientes con SAF y SAFc, especialmente en pacientes que presentan factores clínicos críticos de manera recurrente.

Los resultados del estudio realizado por Adelhelm *et al*<sup>98</sup> promueven el uso de AVKs como tratamiento profiláctico y de mantenimiento en pacientes con SAF triple positivo y SAFc debido a que se ha demostrado que los DOACs presentan una mayor probabilidad de contribuir a la formación de eventos trombóticos, siendo este el principal aspecto que debe evitarse en la elección de un tratamiento para el SAF o el SAFc.

#### **4.2.4 Tratamiento con inmunosupresores**

En el caso de los inmunosupresores, los mismos cuentan con una gran utilidad en el campo de la reumatología debido a sus propiedades que apaciguan los efectos hiperreactivos propios del sistema inmunológico que cursan en enfermedades de origen autoinmunitario mediante distintos mecanismos de acción.

Muchos de estos medicamentos suelen utilizarse en mayor medida como adyuvantes contra el cáncer en pacientes oncológicos debido a su actividad citotóxica que interfiere en el ciclo celular de las células. Puede mencionarse como primer ejemplo el metotrexato, que funciona como un inhibidor de la síntesis de folato, esencial para la reproducción celular.

De interés meramente reumático es la capacidad del metotrexato de actuar como una antimetabolito y provocar la liberación de adenosina al espacio extracelular, ya que la misma actúa como un mensajero que inhibe el reclutamiento masivo de linfocitos B reactivos, además de fungir como un señalizador de retroalimentación negativa que contribuye con la interrupción de la cascada de marcadores que provocan efectos inflamatorios<sup>99</sup>.

Estas capacidades hacen del metotrexato una molécula con distintos usos a nivel clínico, ya que a nivel experimental ha demostrado contar con actividad inmunomoduladora. Sin embargo, se debe tener en consideración que su naturaleza citotóxica hace que deba individualizarse la terapia para evitar cualquier tipo de efecto adverso no deseado en el paciente a nivel celular, siendo que el mismo ya cuenta con procesos desfavorables debido al padecimiento del SAF.

Otro citotóxico empleado a nivel oncológico que tiene propiedades que lo hacen candidato a ser un posible tratamiento contra el SAF y el SAFc es la ciclofosfamida, siendo este medicamento un agente alquilante que altera la composición del ADN celular mediante reacciones de alquilación, las cuales dañan al propio ADN y conducen a la apoptosis celular de células tanto malignas como benignas.

La ciclofosfamida, además de su efecto antitumoral, cuenta con la particularidad de que logra eliminar de manera selectiva los linfocitos T reactivos. Estos se encuentran de forma aberrante en enfermedades autoinmunitarias, por lo cual su utilización puede resultar

útil como un tratamiento adyuvante con la finalidad de disminuir la cantidad de especies celulares reactivas en el plasma del paciente.

Por otro lado, el tacrolimus es una molécula que se clasifica como un inmunosupresor puro. Actúa como un profármaco lipofílico que ingresa a las células y se une a la proteína de unión a FK506 12 (FKBP12), lo que aumenta la afinidad de la FKBP por la calcineurina (CaN), siendo que esta acción inhibe la desfosforilación y la translocación del factor nuclear de células T activadas de manera dependiente de la concentración. La consecuencia final de este mecanismo es la supresión de la transcripción y traducción de numerosas citocinas esenciales para la proliferación y diferenciación de las células T, como la Interleucina-2, el Factor de Necrosis Tumoral alfa y el Interferón gamma<sup>100</sup>.

El tacrolimus actúa como un inhibidor de citocinas que alivia las respuestas inflamatorias sistémicas e inhibe la activación de las células T mediante el bloqueo de las vías de señalización JNK y p38 MAPK, amortigua la inmunidad humoral al suprimir las células T foliculares helper (Tfh) y su efecto inmunológico primario es el bloqueo de la activación de las células T y la producción de citocinas. Esto lo convierte en una alternativa de alto atractivo para el tratamiento contemporáneo de enfermedades autoinmunitarias, dentro de las cuales se incluye el SAF y el SAFc.

Aunque la HCQ, fármaco inmunosupresor, se utiliza comúnmente en enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide con resultados favorables, ha mostrado efectos positivos añadidos al tratamiento estándar en pacientes con SAF obstétrico refractario. Las guías de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) han considerado recientemente la adición de HCQ durante el primer trimestre para mujeres con SAF obstétrico refractario, mientras que la adición de HCQ al tratamiento convencional en estas pacientes ha conllevado un incremento del 34% en el logro de nacidos vivos en el embarazo posterior<sup>102</sup>.

A pesar de que no se cuenta con un mecanismo de acción dilucidado por completo, se ha propuesto que la HCQ tiene la capacidad de unirse al ácido siálico presente en las membranas celulares y bloquear la unión de los anticuerpos antifosfolípidos a la célula. También juega un papel en la desintegración de complejos autoinmunes. El uso de HCQ

puede desintegrar la unión de los anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína 1 ( $\alpha\beta$ 2GP1) a los complejos de bicapas de fosfolípidos<sup>102</sup>.

De igual manera la HCQ restaura la acción anticoagulante de la anexina A5, reduce la alteración del trofoblasto, la muerte fetal y la insuficiencia placentaria, mientras que se ha demostrado que HCQ restaura parcialmente la función endotelial alterada por los aPL *in vitro* en pacientes con SAF obstétrico primario refractario. También revierte la fusión trofoblástica afectada por los aPL mediante una disminución del TLR-4<sup>102</sup>.

Por otro lado, se sabe que la HCQ cuenta con efectos que resultan ser beneficiosos en el tratamiento de padecimientos autoinmunitarios, ya que inhibe la activación del complemento, reduce la producción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral en monocitos, reduce la producción de factor tisular e inhibe las vías proinflamatorias.

#### **4.2.5 Estatinas y ácidos grasos omega-3**

Las estatinas pueden ser una herramienta secundaria para coadyuvar la protección ante eventos tromboembólicos en pacientes con SAF, ya que la recurrencia de eventos a pesar del tratamiento primario con anticoagulantes sigue siendo una problemática. Esto convierte a las estatinas en un tratamiento poco convencional pero que resulta ser eficaz, a falta de estudios generalizados que confirmen su efecto generalizado.

El efecto protector de las estatinas es más probable que se deba a sus efectos pleiotrópicos que a su capacidad de alteración lipídica. Las estatinas inhiben la activación de las células endoteliales y la producción de factor tisular, además reducen la expresión de moléculas de adhesión inducida por aPL en células endoteliales y la producción de factor tisular<sup>104</sup>.

Los datos obtenidos por Kwon *et al*<sup>104</sup> proporcionan evidencia clínica de que las estatinas podrían ser efectivas para reducir el riesgo de trombosis recurrente en pacientes con SAF trombótico. Una limitación destacada del estudio retrospectivo es que las estatinas se utilizaron solo en pacientes con dislipidemia, lo que deja abierta la cuestión de si los pacientes con SAF sin dislipidemia podrían beneficiarse.

Como se mencionó con anterioridad, los ácidos grasos omega-3 resultan muy beneficiosos debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. A pesar de no ser muy utilizados para el tratamiento de patologías autoinmunitarias, la demostración de todos estos efectos hace que estas moléculas deban ser consideradas para utilizarse en tratamientos secundarios como coadyuvantes del tratamiento de primera línea, mientras que, de igual manera, requieren investigaciones exhaustivas en poblaciones para confirmar la efectividad que tienen en los tejidos afectados por la inflamación fruto de la hiperreactividad inmunitaria.

Las ventajas de los omega-3 se originan principalmente en su habilidad para reducir la inflamación, ya que estimulan la generación de eicosanoides que combaten la inflamación y de mediadores que ayudan a resolverla, como las resolvinas. La evidencia más convincente sugiere que los ácidos grasos omega-3 ejercen un efecto positivo relevante en la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES), contribuyendo a minimizar el riesgo de aparición de estas afecciones, a reducir su actividad y a calmar los biomarcadores de inflamación<sup>116</sup>.

Tomar suplementos de omega-3 contribuye a bajar la intensidad de la dolencia, incluyendo la rigidez al despertar y la cantidad de coyunturas afectadas por el dolor y la hinchazón, aliviar las molestias, reducir indicadores de inflamación como el leucotrieno B4, acortar la dependencia de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), dado que los omega-3 brindan beneficios corporales parecidos. Se calcula que se necesitan cantidades mayores a 2 gramos por día de EPA y DHA durante un lapso de tres a seis meses para obtener estos resultados que combaten la inflamación<sup>116</sup>.

La utilidad de los ácidos grasos omega-3 radica para el tratamiento de condiciones similares al SAF, como el LES, se resumen en distintos puntos que incluyen la disminución del peligro y de los síntomas, con mejoras en las mediciones de actividad de la enfermedad como SLEDAI, SLAM-R y BILAG, efectos antiinflamatorios a través de la regulación de mediadores inflamatorios y los niveles de proteína C reactiva (PCR), optimización de la función endotelial y del perfil lipídico, lo cual es fundamental ya que quienes padecen LES tienen un riesgo elevado de aterosclerosis<sup>116</sup>.

La evidencia respalda las distintas propiedades que hacen de los omega-3 una alternativa innovadora para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias que comparten

etiología con el SAF, tales como el LES y la artritis reumatoide. De igual manera, se debe conocer la evidencia existente para el tratamiento del SAF basado en datos clínicos que se aparten de la evidencia disponible a nivel individual según las propiedades de estos ácidos grasos.

El empleo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en el síndrome antifosfolipídico ha sido investigado principalmente como un tratamiento complementario para favorecer la salud cardíaca de las pacientes. La alteración en el funcionamiento del endotelio juega un papel fundamental en el desarrollo del síndrome antifosfolipido, aumentando el riesgo de trombosis y de una progresión rápida de la aterosclerosis.

En el estudio clínico analizado por Felau *et al*<sup>117</sup> se utilizó una dosis diaria total de 3 gramos de ácidos grasos marinos durante un periodo de 16 semanas. Esta dosis se desglosó específicamente en 1.8 g de ácido eicosapentaenoico y 1.3 g de ácido docosahexaenoico, representando el uso de estos una mejora significativa en la función endotelial, un potencial efecto antiaterogénico y antitrombótico al mejorar la respuesta vascular y un aumento en la síntesis de óxido nítrico endotelial, lo que favorece la vasodilatación.

Dentro del estudio, se notó una disminución en la concentración del factor de necrosis tumoral, una citoquina importante en procesos inflamatorios. Existió una indicación de que los niveles de la molécula de adhesión intercelular-1 estaban disminuyendo, lo que indica una reducción en la interacción entre los leucocitos y el endotelio, mientras que se demostró que los ácidos grasos omega-3 sirven como base para la producción de mediadores lipídicos que ayudan a reducir la inflamación, tales como las resolvinas, protectinas y maresinas<sup>117</sup>.

Un hallazgo clave es que la administración de suplementos se considera segura para los pacientes que tienen SAF bien manejado: no se observaron cambios en el INR, lo que demuestra que no afecta el tratamiento anticoagulante ni eleva el riesgo de hemorragias, no se registraron efectos negativos relevantes durante las 16 semanas de tratamiento y la proporción LDL/HDL se mantuvo constante, lo que indica que no hay un incremento en el riesgo cardiovascular por esta vía<sup>117</sup>.

En resumen, los resultados de la aplicación de este estudio sugieren que los ácidos grasos omega-3 pueden ser empleados como un suplemento seguro para potenciar la actividad de los vasos sanguíneos y disminuir indicadores inflamatorios en personas con SAF primario.

### **4.3 Objetivo 3. Analizar los perfiles de seguridad de los tratamientos alternativos estimando su impacto en la salud y la calidad de vida de los pacientes**

Como ya se ha visualizado con anterioridad, existe una gran variedad de terapias emergentes para el tratamiento del SAF y el SAFc, siendo estas propuestas fármacos que van desde los inmunosupresores, anticuerpos monoclonales y terapias como el recambio terapéutico de plasma. De igual manera, se debe tener en consideración todos los aspectos ya indagados sobre las primeras líneas de tratamiento según las guías, basadas en anticoagulación con AVKs y el uso de corticoides sistémicos debido a que muestran una mayor eficacia en estudios controlados a gran escala.

Sin embargo, y con respecto a la primera línea de tratamiento, se han expuesto los diferentes efectos adversos que tiene la terapia con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K y corticoides, siendo los principales la gran limitación al momento de utilizar fármacos concomitantes debido a la probabilidad de desarrollar efectos de toxicidad por acumulación y otras interacciones de distribución por la afinidad de los AVKs a la albúmina y otras proteínas plasmáticas de transporte, mientras que los corticoides, además de contar con una mayor probabilidad de desencadenar eventos hemorrágicos debido a la supresión de la cascada de la coagulación.

Los corticoides cuentan con un perfil de seguridad desfavorable si se considera su utilización a largo plazo, esto debido a su naturaleza estructural derivada del cortisol y el proceso de cambios hormonales fisiológicos derivados de su utilización, especialmente si se trata de administración sistémica directa para un efecto rápido, mediante bolo intravenoso específicamente.

Otro aspecto que se debe considerar del perfil de seguridad de los corticoides radica en su actividad inmunosupresora. Esta característica resulta ser de gran utilidad para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias debido a la naturaleza de inmunidad aberrante

de los mismos. Sin embargo, se debe considerar que esta función de inmunosupresión hace que el paciente tratado sea más susceptible a contraer infecciones tanto virales como bacterianas o fúngicas, lo cual puede comprometer en gran medida el estado de salud de un paciente que muestra exacerbación por SAF o SAFc.

La necesidad de aprobar terapias dirigidas a casos refractarios es una realidad. Como se ha expuesto hasta el momento, muchas de las terapias innovadoras y alternativas que se utilizan en casos muy puntuales, siendo la mayoría refractarios, requieren de una mayor cantidad de estudios antes de recibir una aprobación general. Es importante contar con alternativas para pacientes que no responden al tratamiento habitual.

Con respecto a las terapias innovadoras y emergentes, se sabe que el intercambio de plasma terapéutico es una alternativa viable para realizar un mantenimiento adecuado de la integridad plasmática al eliminar la acumulación de aPL en la circulación. De igual manera, se debe tener en consideración que los riesgos latentes de esta terapia siempre se encuentran presentes en la colocación de las vías centrales o periféricas para extraer el plasma y realizar el recambio, esto debido a la probabilidad de contraer una infección nosocomial de manera directa<sup>39</sup>.

De igual manera, con la aplicación de inmunoglobulinas intravenosas se debe tener la consideración necesaria de posibles infecciones nosocomiales debido a la vía de aplicación de estas. Y, bajo la misma línea, se debe tener en consideración que el ingreso de moléculas ajenas al organismo que cuenta con hiperreactividad inmunitaria puede provocar reacciones de anafilaxia, por lo cual antes de aplicar este tipo de terapias se debe tener a mano las medidas necesarias para hacer frente a este tipo de reacciones y evitar el empeoramiento del estado del paciente.

Con respecto a las terapias basadas en agentes biológicos e inmunomoduladores, estos han resultado ser una alternativa viable para el tratamiento del SAF, especialmente debido a su utilidad en otras patologías, sobre todo de origen oncológico en el caso de los mAbs. En el ámbito reumatológico, estos tratamientos tienen como objetivo disminuir la generación de autoanticuerpos, ajustar la respuesta inmunitaria y reducir la activación tanto del endotelio como del sistema del complemento, aunque muestran características de seguridad que necesitan un monitoreo riguroso.

Los principales fármacos que se utilizan en este ámbito resultan ser los anticuerpos monoclonales, cuyo perfil de seguridad se presenta a continuación:

**Tabla 15. Principales características de seguridad de los anticuerpos monoclonales utilizados en el SAF**

<b>Anticuerpo monoclonal</b>	<b>Diana terapéutica</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Indicación en SAF</b>	<b>Beneficio clínico esperado</b>	<b>Principales riesgos</b>	<b>Monitoreo farmacéutico</b>
Rituximab	CD20 (linfocitos B)	Depleción de linfocitos B → disminución de la producción de autoanticuerpos antifosfolípidos	SAF refractario, trombocitopenia, anemia hemolítica, adyuvante en SAFc	Reducción de manifestaciones inmunológicas y hematológicas	Infecciones graves, reactivación de hepatitis B, neutropenia tardía, LMP (rara)	Serología VHB previa, hemograma periódico, vigilancia de infecciones
Eculizumab	Complejamento C5	Inhibición de la activación terminal del complemento → reducción del daño	SAFc refractario, microangiopatía trombótica	Mejora de la falla multiorgánica y control de trombosis	Sepsis por <i>Neisseria meningitidis</i> ,	Vacunación antimeningocócica, profilaxis antibiótica,

		endotelial y trombosis microvascular	asociada a SAF	microvascular	infecciones graves	vigilancia de sepsis
Belimumab	Linfocitos B	Inhibición de la supervivencia y diferenciación de linfocitos B	SAF secundario a LES refractario (uso experimental)	Disminución de la actividad autoinmune sistémica	Infecciones, depresión, reacciones a la infusión	Control infeccioso, evaluación psiquiátrica
Obinutuzumab	CD20	Depleción potente de linfocitos B (anticuerpo tipo II)	SAF refractario asociado a LES (casos aislados)	Reducción de recaídas inmunológicas	Infecciones, citopenias, reacciones infusionales	Hemograma, perfil infeccioso
Daratumumab	CD38 (células plasmáticas)	Eliminación de células plasmáticas productoras de	SAF extremadamente refractario	Disminución de títulos de anticuerpos	Infecciones, anemia, reacciones	Hemograma, vigilancia infecciosa

		autoanticuerpos	(uso compasivo)	antifosfolípidos	es a la infusión	
--	--	-----------------	-----------------	------------------	------------------	--

Fuente: elaboración propia con base en la referencia<sup>92</sup>

Como se puede visualizar, las aplicaciones de los mAbs resultan ser de gran utilidad debido a la extensa variedad de mecanismos de acción por los cuales ejercen su efecto. La vigilancia, de igual manera, resulta ser fundamental, ya que el perfil de seguridad de estos fármacos es de estrecho margen y de suma precaución, ya que sus dianas incluyen receptores biológicos que pueden alterar funciones fisiológicas fundamentales y provocar condiciones que van desde anemia hasta infecciones bacterianas fruto de la leucopenia que provoca la gran mayoría de estos fármacos.

De igual manera, se debe destacar que existen investigaciones en curso sobre el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales que muestran un perfil de seguridad más favorable, esto debido a su diseño sintético que se enfoca específicamente en el tratamiento del SAF como una patología autoinmunitaria.

Entre estos nuevos mAbs, se encuentra el POmAb. El hallazgo de POmAb promueve la noción de emplear el "atrapamiento conformacional" de la protrombina como una innovadora categoría de anticoagulantes. A diferencia de otros tratamientos existentes, este anticuerpo se adhiere de manera específica a la "configuración abierta" de la protrombina, disminuyendo la producción de trombina a través de un mecanismo no competitivo con esta última<sup>94</sup>.

En investigaciones experimentales, este anticuerpo monoclonal novedoso demostró su habilidad para disminuir la presencia de fibrina en áreas lesionadas, lo que indica un posible uso para evitar eventos tromboticos típicos del SAF. Además, ofrece una herramienta innovadora para avanzar en la comprensión de los anticuerpos de Tipo I en pacientes con SAF. Estos anticuerpos son comunes en quienes padecen este síndrome, y POmAb facilita el análisis de sus propiedades funcionales, que habían estado restringidas hasta ahora<sup>94</sup>.

Los resultados de la investigación ofrecen indicios sobre su comportamiento funcional que son relevantes para evaluar su potencial perfil de seguridad, ya que disminuye la producción de trombina, aunque no la elimina por completo. Este aspecto es fundamental,

dado que una supresión total podría incrementar significativamente el peligro de sangrados<sup>94</sup>.

Además, la disminución de la producción de trombina se lleva a cabo mediante un mecanismo no competitivo en relación con la protrombinasa. Esto indica que el medicamento funciona ajustando la estructura de la protrombina (reteniéndola en su "estado abierto") en lugar de obstruir directamente el sitio activo o competir con otros componentes importantes<sup>94</sup>.

Con respecto a los DOACs, estos actúan bloqueando de manera específica etapas clave de la cascada de coagulación, lo que reduce la formación de trombina y, en consecuencia, la generación de fibrina. En el ámbito del síndrome antifosfolípido, su aplicación genera debate. Varios ensayos clínicos han evidenciado que, en pacientes con síndrome antifosfolípido de alto riesgo los anticoagulantes orales directos están ligados a un aumento en el riesgo de recurrencia de trombosis en comparación con los antagonistas de la vitamina K, como es el caso de la warfarina<sup>13</sup>.

Sin embargo, en pacientes cuidadosamente elegidos que presentan SAF de bajo riesgo, especialmente aquellos con trombosis limitada a venas y sin una triple positividad serológica, se pueden contemplar los DOACs como una opción en circunstancias concretas, como cuando hay dificultades para mantener el INR o problemas con la adherencia a los tratamientos convencionales<sup>78</sup>.

Desde la perspectiva de la seguridad, el riesgo principal asociado a los DOACs es el sangrado, en particular el que ocurre en el tracto gastrointestinal y, en menor grado, en el cerebro. Además, su eliminación a través de los riñones y el hígado requiere un monitoreo regular de la función de estos órganos. En el campo de la farmacia clínica, es esencial seguir de cerca la adherencia al tratamiento, detectar posibles interacciones entre medicamentos y educar al paciente acerca de los signos de advertencia de hemorragias o trombosis que podrían reaparecer<sup>78</sup>.

La administración de medicamentos inmunosupresores en el síndrome antifosfolipídico se dirige principalmente a aquellos casos donde la trombosis está vinculada a una considerable activación del sistema inmunológico, como ocurre en el síndrome

secundario al lupus eritematoso sistémico y, de forma más severa, en el síndrome antifosfolípido catastrófico. Estos tratamientos tienen como objetivo reducir la generación de autoanticuerpos y la inflamación general que inciden en el deterioro del endotelio y en la estimulación del sistema de coagulación.

La ciclofosfamida, un fármaco citotóxico que actúa como alquilante, se emplea en circunstancias de afectación orgánica grave o en CAPS, sobre todo en el contexto de LES activo. Su efectividad radica en la reducción significativa de la proliferación de linfocitos, aunque su perfil de seguridad presenta riesgos considerables, como la supresión de la médula ósea, infecciones severas, toxicidad en los órganos reproductivos y cistitis hemorrágica, lo que hace necesario un seguimiento riguroso del hemograma, así como de la función renal y del tracto urinario<sup>101</sup>.

Las estatinas, utilizadas tradicionalmente para manejar la dislipidemia, han mostrado efectos adicionales importantes en el síndrome antifosfolípido. Aparte de bajar los niveles de colesterol, también proporcionan una respuesta antiinflamatoria, optimizan la función del endotelio y reducen la presencia de moléculas que favorecen la adhesión y factores que promueven la coagulación en los vasos sanguíneos. Estas acciones ayudan a disminuir el estado protrombótico que se observa en el síndrome antifosfolípido. En pacientes que padecen SAF, sobre todo en aquellos con factores de riesgo cardiovascular adicionales o que presentan signos de disfunción endotelial, las estatinas pueden ser útiles como un apoyo en la prevención de la recurrencia de eventos trombóticos.

En cuanto a su seguridad, su uso está asociado principalmente con un aumento de las enzimas hepáticas y, en menor medida, con problemas musculares, lo que hace recomendable realizar un seguimiento regular del estado hepático y revisar cualquier síntoma relacionado con los músculos<sup>104</sup>.

Por otro lado, los ácidos grasos omega-3 tienen acciones antiinflamatorias, previenen la agregación plaquetaria y regulan la función endotelial. A pesar de que la investigación específica sobre su efecto en el síndrome antifosfolípido es escasa, se ha sugerido su utilización como un complemento para reducir el riesgo cardiovascular e influir en el estado inflamatorio persistente. En general, su seguridad es buena, aunque pueden causar efectos secundarios leves como molestias en el sistema digestivo y, en dosis elevadas, un posible

incremento en el riesgo de hemorragias, especialmente en pacientes que están bajo tratamiento anticoagulante<sup>105</sup>.

Al igual que el padecimiento de otras enfermedades crónicas, el padecimiento del SAF y/o su variante catastrófica afecta en gran medida la calidad de vida de los pacientes que lo portan, especialmente en el ámbito mental y físico. El hecho de que sea un padecimiento que cursa con eventos trombóticos y complicaciones severas hace que sea un padecimiento que resulta difícil de asimilar para un paciente.

Contemplando todos estos factores, se debe tener en consideración que tanto la patología como su tratamiento requiere de un monitoreo frecuente por parte de los profesionales de la salud tratantes, lo que a su vez implica que el paciente deba destinar una gran cantidad de su tiempo de vida cotidiana a la asistencia al o a los centros médicos para su respectiva valoración y tratamiento. A pesar de ser necesario, esto puede implicar un peso emocional para el paciente debido a la asistencia habitual a un centro médico que puede resultar en un ambiente tenso o incómodo, además de resultar en la interrupción de la vida normal del paciente<sup>107</sup>.

Los efectos secundarios de la terapia que se le vaya a aplicar al paciente también tienen un peso considerable en la salud mental y la calidad de vida. El hecho de tomar un tratamiento de manera crónica para tratar un mal y que el mismo provoque otros males puede llegar a ser desalentador, además de vivir estos propios efectos secundarios de manera diaria resulta en una experiencia desalentadora.

En una investigación cualitativa realizada por Cardwell *et al*<sup>107</sup> se realizaron entrevistas semiestructuradas y en profundidad a pacientes reclutados de una clínica multidisciplinaria canadiense de APS/SLE. Los mismos manifestaron que las diversas manifestaciones de los aPLs/SAF, acentuadas por los desafíos relacionados con el manejo de la enfermedad, imponen cargas físicas, de estilo de vida y psicosociales considerables tanto en ellos mismos como en sus redes sociales.

Como parte de la proyección a futuro, se espera que las investigaciones relacionadas a tratamientos novedosos contribuyan al bienestar emocional de los pacientes diagnosticados y signifique un avance significativo en la percepción de su enfermedad y en un posible

tratamiento que llegue a mejorar de manera considerable la calidad de vida, tanto en el aspecto físico, social y emocional.

## **CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 5.1 Conclusiones

Como parte del capítulo final del presente trabajo de investigación, se cuenta con una síntesis objetiva de los resultados, esto con el fin de lograr exponer de manera adecuada las impresiones finales que se recolectaron de la información recabada, además de realizar distintas recomendaciones basadas en el análisis de la información, tanto dirigidas a los profesionales de la salud, pacientes que cursen con la enfermedad y a futuros investigadores, esto con el fin de contribuir al desarrollo de investigaciones con una elaboración más detallada y fidedigna en el futuro sobre el rubro en cuestión.

### **Objetivo 1. Describir los fundamentos de los tratamientos convencionales para el síndrome antifosfolípídico y su variante catastrófica reconociendo sus alcances y limitaciones en la práctica clínica**

El requerimiento de monitorizar de manera constante los parámetros de laboratorio que pueden alterarse por obra de estos medicamentos puede ser un impedimento para la cotidianidad del paciente y afectar su salud mental debido al requerimiento físico y mental de estarse presentando de manera constante a los servicios de salud se convierte en una limitante en el uso de estos medicamentos, ya que estos factores pueden promover que el paciente no cuente con una adherencia marcada al tratamiento, suponiendo esto un problema adicional para su salud.

Anteriormente, se valoró como el uso de heparinas de bajo peso molecular está asociado con la pérdida de la densidad ósea. Tomando en consideración que en muchas ocasiones el abordaje del SAF y el SAFc suele ser multidisciplinar e implica polimedicación, se debe tener especial precaución en pacientes que se encuentren medicados con HBPM y se les indique terapia con corticoides, ya que puede provocarse un episodio de hipocalcemia, limitar la sanación de una herida ósea o empeorar el cuadro clínico de un padecimiento tal como la osteoporosis o la sarcopenia, y resulta ser una limitación compartida entre dos tratamientos que son utilizados de manera rutinaria como terapia complementaria entre sí en pacientes que muestran refractariedad.

En el caso de los corticoides, se deben tener en consideración distintos aspectos para minimizar la cantidad de efectos secundarios y, a la vez, aprovechar su efecto terapéutico de la mejor manera. Entre estos aspectos se identificaron las dosificaciones altas en periodos de tiempo cortos y los efectos secundarios a nivel hormonal como los principales factores que denotan la limitación en el uso de estos.

## **Objetivo 2. Examinar las terapias emergentes documentadas en la literatura reciente comprendiendo sus mecanismos de acción y el nivel de evidencia disponible**

La plasmaféresis resulta ser una alternativa novedosa y eficaz para el tratamiento del SAF y el SAFc a largo y corto plazo, esto debido a que elimina de manera eficaz los anticuerpos presentes en plasma que causan la enfermedad en un primer lugar, además de que se realiza con una tecnología de alta gama para asegurar el éxito del tratamiento.

Aunque la plasmaféresis ofrece un recurso vital para combatir manifestaciones agudas y que ponen en peligro la vida cuando los tratamientos de primera y segunda línea fallan, su implementación se ve restringida por la falta de ensayos clínicos robustos que respalden su uso generalizado

La principal ventaja del RPT sobre la IgIV radica en su perfil económico (menor coste directo) y su impacto positivo en la gestión de recursos plasmáticos escasos, mientras que la principal desventaja de la IGEV es su alto coste y el riesgo de desabastecimiento debido a la dependencia de derivados plasmáticos importados, sin embargo, el uso concomitante de ambos tratamientos ha demostrado ser eficaz.

Los beneficios de la terapia con IgIV son múltiples, sin embargo, siempre se debe individualizar la terapia a las necesidades de cada paciente para evitar las posibles interacciones descritas y verificar cualquier caso de refractariedad que pueda evolucionar a eventos trombóticos recurrentes.

El TPE resulta ser una terapia de complemento con la cual se puede monitorizar los niveles plasmáticos de los aPL, además de funcionar para eliminar los causantes de los eventos trombóticos resultantes de crisis

Los DOACs, a pesar de no recomendarse para tratar el SAF o el SAFc, cuentan con un buen perfil de seguridad y, como ventaja principal, una mayor adherencia al tratamiento

por parte de los pacientes. Este hecho promueve la investigación para la mejora de este grupo terapéutico a nivel molecular, ya que, de evitar el mayor riesgo tromboembólico, serían un tratamiento ideal y diferente para la condición y sus variaciones.

Los mecanismos de acción del metrotexato hacen que sea una molécula de sumo interés para la investigación en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias con componente inflamatorio como el SAF. A pesar de que se requieren estudios a gran escala en poblaciones de pacientes con SAF, el panorama que se expone gracias a los diversos mecanismos de acción del metrotexato es alentador.

La HCQ es, sin duda, el inmunosupresor que tiene la mayor utilidad y los mayores efectos tanto preventivos como de mantenimiento en el tratamiento del SAF y el SAFc. Se resalta la importancia de continuar la investigación con respecto al completo entendimiento de sus diversos mecanismos de acción, esto para establecer regímenes terapéuticos adecuados para su uso tanto en primera línea de tratamiento como en regímenes para casos que muestren resistencia a otros tipos de tratamiento primario.

Los inmunosupresores han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de patologías autoinmunitarias como la artritis reumatoide y el LES. A pesar de la evidencia ya descrita sobre los beneficios y la seguridad que muestran en estos casos, para el SAF y el SAFc son necesarios estudios a gran escala que validen completamente su uso en la población que padece el síndrome y su variación

La principal limitación de la inmunoterapia en el tratamiento del SAF radica en la falta de estudios de respaldo para garantizar la seguridad y efectividad del tratamiento crónico y agudo con los mismos, aunque se conocen las ventajas que significa este tipo de tratamiento para el pronóstico clínico del paciente. La recomendación principal se basa en continuar con la investigación sobre inmunoterapia y prestar siempre atención a las actualizaciones de las guías clínicas al respecto, tales como la guía EULAR, la guía MERCK y la guía de la Asociación Española de Pediatría.

Las estatinas podrían ser añadidas al arsenal terapéutico actual para la prevención secundaria de la trombosis en pacientes con SAF trombótico.

Los ácidos grasos omega-3 resultan ser moléculas que cuentan con grandes capacidades para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias reumatológicas, tales como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y el síndrome antifosfolipídico.

Los mecanismos principales propios de los omega-3 que los hacen útiles para el tratamiento de enfermedades como el SAF incluyen la mediación de la formación de mediadores antiinflamatorios como resolvinas, además de disminuir marcadores de inflamación como prostaciclina y prostaglandinas.

A parte de su mecanismo antiinflamatorio, resulta de interés conocer que los omega-3 cuentan con efectos cardioprotectores, ya que favorecen el equilibrio entre LDL-HDL además de promover la actividad capilar del endotelio y promover la circulación sanguínea favorable.

Los ácidos grasos omega-3 resultan ser una terapia complementaria adecuada para el incremento de la función capilar y disminuir marcadores proinflamatorios en pacientes que cursan con SAF.

### **Objetivo 3. Analizar los perfiles de seguridad de los tratamientos alternativos estimando su impacto en la salud y la calidad de vida de los pacientes**

El tratamiento de primera línea resulta ser efectivo para el manejo sintomático y mantenimiento crónico de los pacientes, sin embargo, presenta una variedad de efectos adversos que afectan su perfil de seguridad y, por lo tanto, la calidad de vida y salud de los pacientes.

Los tratamientos basados en terapias biológicas resultan ser una alternativa viable para el mantenimiento de la enfermedad, sin embargo, también debe considerarse que es indispensable realizar farmacovigilancia exhaustiva a los pacientes que sean tratados por los mismos debido a la gran variedad de efectos que se incluyen en su perfil de seguridad.

El tratamiento con DOACs resulta ser ineficaz en el tratamiento del SAF si se compara con los anticoagulantes AVKs convencionales debido a su mayor probabilidad de incidir en eventos trombóticos. Sin embargo, su uso se encuentra avalado en casos refractarios que no muestren respuesta a la terapia anticoagulante convencional.

Es importante aclarar que, al tratarse de una fase de investigación básica e inicial entre distintas disciplinas, no se mencionan efectos secundarios, toxicidad sistémica ni tasas de sangrado a largo plazo en las fuentes proporcionadas para el POmAb. Fuera de lo indicado en las fuentes, el perfil de seguridad completo de un nuevo anticoagulante requiere de ensayos clínicos de Fase I, II y III para determinar su riesgo hemorrágico y otros posibles efectos adversos en seres humanos,

Los inmunosupresores y agentes oncológicos, tales como el la ciclofosfamida o la hidroxiclороquina, resultan ser fármacos con un gran potencial para su utilización en el SAF y el SAFc gracias a la evidencia hallada en sus mecanismos de acción. Sin embargo, se requieren de estudios a mayor escala para lograr que estos tratamientos puedan recibir una indicación para tratar el SAF y sus variantes.

Las estatinas cuentan con propiedades que las convierten en terapias de gran interés debido a su acción antiinflamatoria y profiláctica de trombosis. De igual manera, se requiere de estudios a gran escala para confirmar estas actividades terapéuticas, especialmente en poblaciones grandes que no tengan el sesgo de padecer dislipidemias, además de que se debe establecer un patrón de riesgo-beneficio debido al perfil de seguridad de las estatinas, especialmente en pacientes que padecen miopatías.

Los ácidos grasos omega-3 resultan ser un complemento de gran utilidad para la terapia de primera línea contra el SAF, esto debido a sus propiedades antiinflamatorias y moduladoras de biomarcadores inflamatorios, además de promover la salud vascular del endotelio. De igual manera, son necesarias investigaciones a gran escala para conocer a profundidad sus distintos mecanismos de acción.

El padecimiento del SAF o su variante SAFc resulta ser un reto para la gran mayoría de pacientes, esto debido a que no se cuenta con una cobertura médica y psicológica similar a otros padecimientos crónicos de mayor incidencia. El pensamiento negativo y preocupación es recurrente en estos pacientes, además del desconocimiento de estos sobre el manejo de su enfermedad.

A pesar de que muchos pacientes cuentan con el conocimiento de lo que significa este diagnóstico, la gran mayoría de personas no cuentan con una preparación mental para

afrontar el curso de la enfermedad. La mayoría de los eventos secundarios a la misma suelen cursar con mucho dolor físico, al cual por naturaleza se le tiene rechazo, además de que a nivel visual suele ser impactante ver los deterioros físicos que causan estos mismos eventos en el organismo.

A lo largo de la realización de este trabajo de investigación, se logró responder la pregunta planteada al inicio de este: “¿Qué evidencia reporta la literatura científica sobre la eficacia clínica y los efectos secundarios de las terapias farmacológicas alternativas en el manejo sintomático y crónico del síndrome antifosfolipídico y del síndrome antifosfolipídico catastrófico?” mediante la recopilación de datos y el análisis crítico de estos.

La literatura científica reporta evidencia sólida sobre la efectividad y efectos secundarios de la terapia convencional para el tratamiento del SAF y el SAFc, siendo los anticoagulantes tanto orales como parenterales y los corticosteroides los que muestran una mayor efectividad, a la vez que presentan un perfil de efectos secundarios más amplio que a su vez representa un riesgo más elevado para el bienestar físico y emocional del paciente a largo y corto plazo.

Esto provoca la necesidad de la comunidad médica y científica de ampliar la búsqueda de alternativas farmacológicas para el manejo del síndrome. La literatura científica reporta que la gran mayoría de las terapias alternativas reportan una alta eficacia, incluyendo plasmaféresis, mAbs, inmunosupresores e IgIV, además de terapias innovadoras que interfieren directamente con la etiología de la patología, específicamente en linfocitos T reactivos.

Sin embargo, se debe recalcar que la evidencia científica sobre el uso de estas terapias innovadoras es limitada en comparación con los estudios realizados en las terapias convencionales. Es necesaria la realización de estudios a gran escala con todas estas terapias innovadoras para determinar si su uso es seguro, esto con el fin de sacarle el mayor potencial a los efectos beneficiosos que están documentados en la literatura.

## **5.2 Recomendaciones**

Como parte los resultados obtenidos mediante la investigación realizada, se determinó que existen oportunidades de mejora tanto a nivel investigativo como a nivel

clínico e institucional. Es de suma importancia reconocer estas oportunidades para garantizar un adecuado cumplimiento de los protocolos del tratamiento de la enfermedad, así como fortalecer la constante investigación de los tratamientos emergentes, siendo todas estas recomendaciones ideales para fortalecer el bienestar general de los pacientes.

### **5.2.1 Uso de medicamentos y acompañamiento para el tratamiento de pacientes con SAF y SAFc**

Es importante mantener las dosis mínimas eficaces de corticoides para evitar posibles acumulaciones, a la vez que se debe valorar mantener la administración intravenosa por las menores cantidades de tiempo posible. De igual manera es importante realizar pausas entre distintas sesiones de tratamiento para brindar un descanso adecuado al organismo y evitar la atrofia hormonal que puede desencadenar en los eventos secundarios ya descritos con anterioridad.

Tanto los AVKs como las heparinas son la base del tratamiento anticoagulante convencional, por lo que su uso debe ser concomitante a tratamientos adicionales siempre que sea posible debido a los efectos desfavorables que pueden llegar a tener tras su utilización en pacientes con SAF y SAFc.

Se debe realizar una correcta promoción del uso adecuado de los medicamentos según su mecanismo de acción y perfil de seguridad, esto para evitar fracasos terapéuticos debido a ineficacia e inseguridad frente a otras opciones, tales como el uso de DOACs para tratar el SAF.

A los distintos profesionales de la salud implicados en el tratamiento de esta condición, es importante realizar revisiones de textos académicos con regularidad para conocer el estado del arte en cuanto a tratamiento se refiere, esto debido a la gran cantidad de terapias emergentes que requieren de investigación constante para conocer la manera más adecuada de utilizarlos según cada paciente.

Todos los aspectos mencionados resultan en una consecuente disminución de la normalidad y calidad de vida del paciente, y debe abordarse de una manera profesional mediante el acompañamiento psicológico y/o psiquiátrico correspondiente, además de que los pacientes deben de contar con el apoyo y la guía adecuada de todos los profesionales de la salud implicados en su tratamiento y evolución.

### **5.2.2 Desarrollo del tema a nivel investigativo**

Incentivar la investigación y estudios sistematizados de plasmaféresis para reconocer de manera certera la efectividad que puede llegar a tener el tratamiento aplicado a gran escala para pacientes convencionales.

Se requieren futuros estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados con una población más amplia, incluyendo SAF primario y secundario, para demostrar qué pacientes se beneficiarían más y para establecer el mejor esquema de tratamiento en distintos tratamientos alentadores que incluyen la HCQ.

En entornos académicos, promover de manera activa la investigación sobre las terapias emergentes y de concientización sobre la existencia de enfermedades huérfanas y poco comunes, esto para lograr que futuros profesionales conozcan el actuar adecuado ante estos pacientes para garantizar un trato adecuado que priorice el bienestar de los pacientes.

Realizar equiparaciones sintomatológicas entre los padecimientos reumatológicos autoinmunitarios que compartan cuadro clínico, ya que esto puede promover la investigación y posterior uso de fármacos con indicaciones distintas en padecimientos como el SAF, tales como la HCQ, el MTX y los ácidos grasos omega-3.

### **5.2.3 Instituciones y establecimientos de salud**

Al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, incentivar una educación continua a sus colegiados y al público general interesado en el ámbito de enfermedades autoinmunitarias sobre las maneras de tratar adecuadamente a pacientes que presentan este tipo de condiciones, especialmente incentivar la búsqueda e investigación activa en tratamientos de mantenimiento para este tipo de pacientes.

Se recomienda fomentar la distribución de recursos sostenibles y la colaboración entre el Ministerio de Salud, la Caja Costarricense de Seguro Social y grupos comunitarios, para asegurar un acceso equitativo y libre a la información además de fomentar espacios seguros y acompañamiento psicológico para la comodidad de pacientes con este tipo de padecimientos y evitar recaídas a nivel emocional en los pacientes.

#### **5.2.4 Futuras investigaciones**

Se recomienda realizar una búsqueda de información exhaustiva, esto con el fin de obtener distintos puntos de los cuales obtener el estado del arte de los tratamientos específicos. Además, se recomienda contar con un algoritmo de búsqueda completo, así como realizar mapas conceptuales para organizar las ideas de la mejor manera posible y guiar una búsqueda de información lo más ordenada posible.

Es fundamental estar pendiente de los avances de las distintas investigaciones del tema, esto para lograr una adecuada recaudación de información sobre el estado del arte del tema en sí, y a partir del mismo aportar de manera inequívoca información útil que profundice en el avance de los tratamientos para la enfermedad, incluyendo tanto fármacos como terapias complementarias que pueden resultar útiles para mantener una adecuada calidad de vida en los pacientes.

## **CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## Referencias bibliográficas

1. Frazzei G, van Vollenhoven R, de Jong B, Siegelaar S, van Schaardenburg D. Preclinical Autoimmune Disease: a Comparison of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Multiple Sclerosis and Type 1 Diabetes. *Front Immunol.* 2022; 13: 899372. doi: 10.3389/fimmu.2022.899372.
2. Alijotas J, Esteve E, Anunciación A, Marques J, Pardos J *et al.* Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2022; 11:675. doi: 10.3390/jcm11030675
3. Mata L, Villa C. Diagnóstico y tratamiento clínico del síndrome antifosfolipídico seronegativo. *Rev Vive [Internet].* 2023 [citado 2025 sep 19]; 6(16): 240-50. Disponible en: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i16.222>.
4. Ambati A, Knight J, Zuo Y. Antiphospholipid syndrome (APS) management: a 2023 update and practical algorithm-based approach. *Curr Opin Rheumatol.* 2023; 35(3): 149-160. doi:10.1097/BOR.0000000000000932.
5. Mittal P, Sayar Z, Cohen H. Warfarin and heparin monitoring in antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024; 2024(1): 192-199. doi:10.1182/hematology.2024000547.
6. Khellaf M, Meisner P, Sarno M, Zaremba P, Jedrzejczyk A, Scowcroft A. Incidence and prevalence of antiphospholipid syndrome (APS) in the USA (2016–2019): a retrospective database study. *BMJ Open.* 2024; 14(12): e084563. doi:10.1136/bmjopen-2024-084563.
7. Del Carpio L, López B, García S, Sánchez J, Rosas A, Mejía S *et al.* Síndrome antifosfolípidos catastrófico en México. Revisión de la bibliografía. *Reumatol Clin.* 2023; 19(8): 442-445. doi:10.1016/j.reuma.2023.04.002.
8. Streiff M, Spivak J. Síndrome antifosfolípido. En: Manual MSD versión para profesionales. Merck & Co., Inc.; 2024 [citado 2025 sep 19]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-tromb%C3%B3ticos/s%C3%ADndrome-antifosfol%C3%ADpido>

9. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, *et al.* EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(10): 1296–1304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213.
10. Perales I, Pagán J, González A, Puche G, Martín M, Sáez L. Manejo del síndrome antifosfolípido (SAF). Sociedad Española de Medicina Interna; 2025 [citado 2025 sep 19]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/publicaciones/manejo-del-sindrome-antifosfolipidico-saf>
11. Ceresetto J, Duboscq C, Scazziotto A, Rosa C, Martinuzzo M *et al.* Anticoagulantes parenterales. Actualización en uso y monitoreo de la heparina y sus derivados. *Medicina (Buenos Aires).* 2025; 85(2): 1–45. Disponible en: [https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802025000400001&script=sci\\_abstract&tlng=es](https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802025000400001&script=sci_abstract&tlng=es)
12. Tran H, Merriman E, Baker R, Curnow J, Young L, *et al.* 2025 Guidelines for direct oral anticoagulants: a practical guidance on the prescription, laboratory testing, peri-operative and bleeding management. *Intern Med J.* 2025; 55(7): 1174–1183. doi:10.1111/imj.70103. PMID: 40448969; PMCID: PMC12240022.
13. Miceli G, Ciaccio A, Tuttolomondo A. Challenges and opportunities of direct oral anticoagulant (DOAC) therapy in complex clinical scenarios: a comprehensive review and practical guide. *J Clin Med.* 2025; 14(9): 2914. doi:10.3390/jcm14092914.
14. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid adverse effects. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 2025 sep 19]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>
15. Tavares L, Caetano L, Ianhez M. Side effects of chronic systemic glucocorticoid therapy: what dermatologists should know. *An Bras Dermatol.* 2024; 99(2): 259–268. doi:10.1016/j.abd.2023.05.005
16. Clavijo C, Reinoso J, Segovia J, Laso C. Actualización del tratamiento del síndrome antifosfolipídico. *Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos.* 2025. 9(1). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v9i1.789>

17. Szturmowicz M. Antiphospholipid Syndrome—An Update on Diagnosis and Treatment. *Advances in Respiratory Medicine*. 2009; 77(5): 460-468. doi:10.5603/ARM.27782
18. Shih Y, Ou Y, Chang S, Lin C. A challenging case of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus with recurrent antiphospholipid-related stroke: a case report and literature review. *Neurol Int*. 2019; 11(3): 8182. doi:10.4081/ni.2019.8182
19. Moore G. Current Controversies in Lupus Anticoagulant Detection. *Antibodies*. 2016; 5(4):22. doi:10.3390/antib5040022
20. Martínez J, Serrano M, Morales J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and kidney involvement: new insights. *Antibodies*. 2016; 5(3): 17. doi:10.3390/antib5030017
21. Maity A, Macaubas C, Mellins E, Astakhova K. Synthesis of Phospholipid-Protein Conjugates as New Antigens for Autoimmune Antibodies. *Molecules*. 2015; 20(6): 10253-63. doi:10.3390/molecules200610253
22. Pierangeli S, Chen P, Raschi E, Scurati S, Grossi C *et al*. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost*. 2008; 34(3): 236-50. doi: 10.1055/s-0028-1082267.
23. Ho Y, Ahuja K, Körner H, Adams M.  $\beta_2$ GP1, Anti- $\beta_2$ GP1 Antibodies and Platelets: Key Players in the Antiphospholipid Syndrome. *Antibodies*. 2016; 5(2): 12. doi:10.3390/antib5020012
24. Lackner K, Müller-Calleja N. Antiphospholipid Antibodies: Their Origin and Development. *Antibodies*. 2016; 5(2): 15. doi:10.3390/antib5020015
25. Orts J, Segura J, Martínez I, *et al*. Actualización del síndrome antifosfolipídico. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121(18): 693-700. doi:10.1016/S0025-7753(03)73990-6
26. Reingardienè D. Heparin-induced thrombocytopenia. *Medicina*. 2008; 44(9): 723. doi:10.3390/medicina44090093.
27. Madja M, Rahmawati L. An Indonesian Woman Pregnancy with Anti-Phospholipid Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report. *J Neonatal Surg*. 2025; 14(31S): 296-299. Disponible en: <https://www.jneonatalurg.com/index.php/jns/article/view/7121>
28. Shih B, Zhang Q, Li H. Pathological study of a case of catastrophic antiphospholipid syndrome in a patient with gastrointestinal bleeding. *Cureus*. 2025; 17(4): e82263.

- doi:10.7759/cureus.82263. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40370912/>
29. Zheng J, Wei Z, Lin S, Wang Y, Fang X. Antiphospholipid syndrome onset with hemolytic anemia and accompanied cardiocerebral events: a case report. *Front Pediatr.* 2024; 12: 1370285. doi:10.3389/fped.2024.1370285. Disponible en:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2024.1370285/full>
30. Mushtaq M, Ali S, Sattar Z, Mahmood S, Amber T *et al.* A retrospective review of antiphospholipid syndrome from a South Asian country. *Arch Rheumatol.* 2022; 37(1): 31-39. doi:10.46497/ArchRheumatol.2022.8979. Disponible en:  
<https://archivesofrheumatology.org/full-text/1306>
31. Moorani K, Kashif S. Antiphospholipid syndrome presenting as isolated renal vein thrombosis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2025; 19(123): 1–7. doi:10.1186/s13256-025-05117-1. Disponible en:  
<https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-025-05117-1>
32. Stanescu C, Andronesi A, Jurcut C, Gherghiceanu M, Vornicu A *et al.* Successful treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome using rituximab: case report and review of the literature. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(9): 912. doi:10.3390/medicina57090912. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34577835/>
33. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: Bookshelf – NBK531462.
34. Laban T, Pigneur F, Guillaud C, Dragon A, Hamidi H *et al.* Failure of eculizumab to block complement to prevent relapse of anti-phospholipid syndrome in kidney transplant recipient. *Front Nephrol.* 2025; 5: 1572641. doi:10.3389/fneph.2025.1572641
35. Antelo M, Zalba S, Jericó I, Sarobe M, Torné L *et al.* Cost analysis of treatment with therapeutic plasma exchange versus treatment with intravenous immunoglobulins in patients with immune-based neurological diseases. *Neurología (Engl Ed).* 2025; 40(4): 344-352. doi: 10.1016/j.nrleng.2025.04.003.

36. Faguer S, Ribes D. Early use of eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2022; 196(2): e12–e14. doi:10.1111/bjh.17783.  
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396515/>
37. Martins A, Monteiro C, Duarte A. Risks of oral anticoagulants: Analysis of adverse drug reactions reported to the Portuguese National Pharmacovigilance System. *Pharmacol Res Perspect*. 2024; 12(5): e1235. doi:10.1002/prp2.1235. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11409200/>
38. Hubben A, McCrae K. Emerging therapies in antiphospholipid syndrome. *Transfus Med Rev*. 2022; 36(4): 195-203. doi: 10.1016/j.tmr.2022.09.002.
39. Velásquez V, Palma L, Pacheco K, Alva C. Successful treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with therapeutic plasma exchange: a case report. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020; 42(3): 287-291.
40. Vélez J, Carranza J, Almeida D, Witkin S, de Almeida C. Oligosymptomatic infection by SARS-Cov-2 in catastrophic antiphospholipid syndrome, a singular coincidence: a case report in an Ecuadorian hospital. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024; 46(3): 316-320. DOI: 10.1016/j.htct.2023.06.002
41. Signorelli F, Balbi G, Oliveira V *et al*. Immunogenicity and safety after SARS-CoV-2 vaccine in Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS). *Rev Bras Reumatol*. 2021; 61(1): 79-82. doi:10.47660/GBR.2021.1888.
42. Richmond J, Quesada K. Evaluación de resultados en el uso de la plasmaféresis. Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Enero 2010 a diciembre 2012. *Rev CI EMed UCR*. 2015; 5(I): 28-39.
43. Sauma A, Salas S. Plasmaféresis en lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico. *Acta Médica Costarricense*. 2019;61(3):127-130.
44. Quintana Quirós O. Epidemiología de los pacientes con síndrome antifosfolípido valorados en la consulta externa de reumatología Hospital San Juan de Dios desde abril 2018 hasta abril 2019 [Tesis Especialidad en medicina interna]. San José (CR): Universidad de Costa Rica; 2019.
45. Soto Mena M. Anticoagulación oral periprocedimiento en el adulto mayor: propuesta de abordaje del paciente ambulatorio y hospitalizado [Trabajo final de graduación

- para especialidad en geriatría y gerontología]. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio: Universidad de Costa Rica; 2022.
46. Obando Rodríguez W. Clínica de anticoagulación: descripción epidemiológica y funcional de las unidades de anticoagulación operadas por especialistas en medicina interna según la literatura y protocolos internacionales [Trabajo final de graduación para especialidad en medicina interna]. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio: Universidad de Costa Rica; 2023.
  47. Acuña Calderón A. Relación entre Inmunosupresión Farmacológica en paciente con Lupus Eritematoso Sistémico e Infecciones severas: epidemiología, fisiopatología y evidencia sobre profilaxis [Tesis de especialidad en medicina interna]. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio: Universidad de Costa Rica; 2023.
  48. Víquez Montero C. Propuesta de una guía de manejo de tromboprofilaxis en pacientes obstétricas sometidas a cesárea con factores de riesgo para eventos tromboembólicos en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia [Trabajo final de graduación en posgrado de especialidad en anestesiología y recuperación]. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio: Universidad de Costa Rica; 2023.
  49. Clavijo G, Reinoso J, Segovia M, Laso A. Actualización del tratamiento del síndrome antifosfolípido: una revisión bibliográfica. *Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos*. 2025; 9(1). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v9i1.789>.
  50. Lin A, Calderón S, Rodríguez Y, Barahona A, Sibaja A. Síndrome antifosfolípido- Diagnóstico y manejo. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades*. 2025; 6(1):173–181. <https://doi.org/10.56712/latam.v6i1.3327>.
  51. Chen J, Shih L, Liao M, Tsai K, Lu K, Hu *et al*. Understanding the Immune System's Intricate Balance: Activation, Tolerance, and Self-Protection. *Int. J. Mol. Sci*. 2025; 26: 5503. doi:10.3390/ijms26125503.
  52. Josefowicz S, Sun J. Innate immunity—With an adaptive twist. *Immunol Rev*. 2024; 323: 5-7. doi:10.1111/imr.13334.
  53. Song Y, Li J, Wu Y. Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic strategies of autoimmune disorders [Artículo de Revisión]. *Signal Transduct Target Ther*. 2024; 9: 263. doi:10.1038/s41392-024-01952-8.

54. Yasmeeen F, Pirzada R, Ahmad B, Choi B, Choi S. Understanding Autoimmunity: Mechanisms, Predisposing Factors, and Cytokine Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(7666). <https://doi.org/10.3390/ijms25147666>
55. Cheng X, Meng X, Chen R, Song Z, Li S *et al.* The molecular subtypes of autoimmune diseases. *Comput Struct Biotechnol J.* 2024; 23:1348–1363.
56. Ahsan H. Origins and history of autoimmunity—A brief review. *Rheumatol Autoimmun.* 2023; 3: 9–14. doi:10.1002/rai2.12049.
57. Pisetsky D. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1.
58. Patriarcheas V, Tsamos G, Vasdeki D, Kotteas E, Kollias A *et al.* Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Clinical Review. *J Clin Med.* 2025; 14: 733. doi:10.3390/jcm14030733.
59. Álvarez J, Ardila M, Urrego T, Jaramillo D. Síndrome antifosfolípido no trombótico: manifestaciones inflamatorias hematológicas y neurológicas. *Iatreia.* 2021; 34(4): 347-55. DOI 10.17533/udea.iatreia.108
60. Ioannou Y, Beukelman T, Murray M, Erkan D. Incidence of antiphospholipid syndrome: Is estimation currently possible? *Eur J Rheumatol.* 2023;10(1):39-44.
61. Cervera R, Piette J, Font J, Khamashta M, Shoenfeld Y *et al.* Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr; 46(4): 1019-27. doi:10.1002/art.10187. PMID:11953980.
62. Sevim E, Zisa D, Andrade D, Sciascia S, Pengo V *et al.* APS ACTION Investigators. Characteristics of Patients With Antiphospholipid Antibody Positivity in the APS ACTION International Clinical Database and Repository. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022; 74(2): 324-335. doi:10.1002/acr.24468. PMID:32986935.
63. Serrano A, Cervera R, Gris J. Editorial: Primary Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in Immunology.* 2020 Aug 28; 11: 1993. doi:10.3389/fimmu.2020.01993.
64. Ogata Y, Fujieda Y, Sugawara M, Sato T, Ohnishi N *et al.* Morbidity and mortality in antiphospholipid syndrome based on cluster analysis: a 10-year longitudinal cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Mar 2;60(3):1331-1337. doi:10.1093/rheumatology/keaa542. PMID:32944779.

65. Álvarez S, Arias L, Restrepo N, Rojas A, Gómez O *et al.* Demographic, Clinical, and Serological Characteristics of Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Single-Center Study. *Frontiers in Immunology*. 2023; 13: 10024950. doi:10.3389/fimmu.2020.01993. PMID:36945288.
66. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, *et al.* 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023 Oct; 82(10): 1258-1270. doi:10.1136/ard-2023-224609.
67. Tagara S, Valsami S, Gavriilaki E, Kyriakou E, Grouzi E *et al.* Activated Complement System's Impact in Antiphospholipid Syndrome Thrombosis: From Pathophysiology to Treatment. *J. Clin. Med*. 2025; 14 (6672). doi: [10.3390/jcm14186672](https://doi.org/10.3390/jcm14186672).
68. Velásquez M, Peláez L, Rojas M, Narváez R, Velásquez J *et al.* Differences in Endothelial Activation and Dysfunction Induced by Antiphospholipid Antibodies Among Groups of Patients With Thrombotic, Refractory, and Non-refractory Antiphospholipid Syndrome. *Front. Physiol*. 2021; 12: 764702. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.764702>.
69. Tohidi I, Mittal P, Isenberg D, Cohen H, Efthymiou M. Platelets and Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med*. 2024; 13(3): 741. doi: [10.3390/jcm13030741](https://doi.org/10.3390/jcm13030741).
70. Yang L, Guo R, Liu H, Chen B, Li C *et al.* Mechanism of antiphospholipid antibody-mediated thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2025; 16: 1527554. doi: 10.3389/fimmu.2025.1527554.
71. Zouein J, Naim N, Spencer D, Ortel TL. Genetic and genomic associations in antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2025; 24: 103712. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103712.
72. Siniscalchi C, Basaglia M, Riva M, Meschi M, Meschi T *et al.* Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Immuno*. 2024; 4(1): 1–13. doi: 10.3390/immuno4010001.
73. Salter B, Crowther M. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a CAPS-tivating hematologic disease. *Hematology*. 2024. DOI: 10.1182/hematology.2024000544.
74. Parepalli A, Sarode R, Kumar S, Nelakuditi M, Kumar M. Antiphospholipid Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review

- of Pathogenesis, Clinical Features, and Management Strategies. *Cureus*. 2024; 16(8): e66555. doi:10.7759/cureus.66555.
75. Okunlola A, Ajao T, Sabi M, Kolawole O, Eweka O, *et al*. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Review of Current Evidence and Future Management Practices. *Cureus*. 2024; 16(9): e69730. doi:10.7759/cureus.69730.
76. Arachchillage D, Laffan M. Unresolved issues in the diagnosis and management of thrombotic antiphospholipid syndrome. *RPTH*. 2025. doi: 10.1016/j.rpth.2025.102724.
77. Capecchi M, Abbattista M, Ciavarella A, Uhr M, Novembrino C, *et al*. Anticoagulant Therapy in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med*. 2022; 11(23): 6984. doi: [10.3390/jcm11236984](https://doi.org/10.3390/jcm11236984).
78. Khairani C, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M *et al*. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81(1): 16–30
79. Vassiliou A, Athanasiou N, Vassiliadi D, Jahaj E, Keskinidou C, *et al*. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor expression in critical illness: a narrative review. *World Journal of Critical Care Medicine*. 2021 9; 10(4):102-111. doi:10.5492/wjccm.v10.i4.102.
80. Lockett J, Inder W, Clifton VL. The Glucocorticoid Receptor: Isoforms, Functions, and Contribution to Glucocorticoid Sensitivity. *Endocr Rev*. 2024; 45(4): 593–624. doi:10.1210/endrev/bnae008.
81. Nagm M, Ramzi A. (2024). Evaluating the Efficacy of Steroids in Autoimmune Disorders: A Comprehensive Review of Case Studies in Rheumatoid Arthritis, Lupus, and Asthma. *NEWPORT INTERNATIONAL JOURNAL OF PUBLIC HEALTH AND PHARMACY*, 5(3): 52-56. <https://doi.org/10.59298/NIJPP/2024/5352560>
82. Gutiérrez J. Efectos adversos de la terapia con glucocorticoides. *Iatreia*. 2021; 34(2): 137-50. DOI 10.17533/udea.iatreia.96
83. Hematianlarki M, Nimmerjahn F. Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of immunoglobulin G antibodies. *Immunol Rev*. 2024; 328(1): 372-386. doi:10.1111/imr.13404

84. Danieli M, Antonelli E, Gammeri L, Longhi E, Cozzi M *et al.* Intravenous immunoglobulin as a therapy for autoimmune conditions. *Autoimmunity Reviews*. 2025; 24(103710). doi: 10.1016/j.autrev.2024.103710
85. James T, Martin L, Warkentin T, Crowther M. Catastrophic antiphospholipid syndrome refractory to high-dose intravenous immunoglobulin responsive to therapeutic plasma exchange. *Platelets*. 2021; 32(6): 828–31. DOI: [10.1080/09537104.2020.1802414](https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1802414)
86. Cervantes C, Bloch E, Sperati C. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis*. 2023; 81(4): 475–492. DOI: [10.1053/j.ajkd.2022.10.017](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.10.017)
87. Bereanu A, Pisaltu T, Bereanu R, Vintila B, Codru I *et al.* Therapeutic Plasma Exchange in Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS): A Rare Case Report and Literature Review. *In Vivo*. 2023; 37: 1914-9. doi:10.21873/invivo.13286.
88. Hoxha A, Tormene D, Campello E, Simioni P. Treatment of Refractory/High-Risk Pregnancies With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review of Literature. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 849692. doi: 10.3389/fphar.2022.849692.
89. Teka F, Korsaa A, Bayisa H, Fida H, Senbeta B. Adverse clinical outcomes of warfarin therapy and predictors among adult outpatients at public hospitals in Nekemte town, western Ethiopia: A retrospective cross-sectional study. *J Clin Transl Hematol*. 2024; 8:100170. <https://doi.org/10.1016/j.tru.2024.100170>.
90. Noetzelin S, Breville G, Seebach J, Gastaldi G. Short-term glucocorticoid-related side effects and adverse reactions: a narrative review and practical approach. *Swiss Med Wkly*. 2022;152:w30088. doi:10.4414/smw.2022.w30088.
91. Côté J, Chaloult-Lavoie M, Poulin E, Hayes L, Singbo M *et al.* Incidence of adverse events related to intravenous immunoglobulin therapy in children. *Transfusion*. 2025;65(1):88–99. doi: 10.1111/trf.18083
92. Kothari M, Wanjari A, Acharya S, Karwa V, Chavhan R *et al.* A Comprehensive Review of Monoclonal Antibodies in Modern Medicine: Tracing the Evolution of a Revolutionary Therapeutic Approach. *Cureus*. 2024; 16(6): e61983. DOI 10.7759/cureus.61983.

93. Kortright K, Reyes E, Cabrera S, Rodríguez P, Tenorio E *et al.* Navigating antiphospholipid syndrome: from personalized therapies to cutting-edge research. *Rheumatol Adv Pract.* 2025; 9(1): rkaf005. doi:10.1093/rap/rkaf005.
94. Kumar S, Merrill G, Pengo V, Flaumenhaft R, Pozzi N. Pomab a Novel Monoclonal Type-I Antiphospholipid Antibody, Reduces Thrombin Generation By Selectively Binding to the Open Form of Prothrombin. *Blood.* 2023; 142: 1231. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-173851>.
95. Lyu X, Gupta L, Tholouli E, Chinoy H. Chimeric antigen receptor T cell therapy: a new emerging landscape in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2023. doi:10.1093/rheumatology/kead616.
96. Jayakumar J, Khan F, Ayyazuddin M, Turku D, Ginjupalli M *et al.* Beyond Routine Monitoring: A Comprehensive Review of Direct Oral Anticoagulants and the Role of Coagulation Profiles in Their Management. *Cureus.* 2025; 17(3): e80469. DOI: 10.7759/cureus.80469.
97. Olie R, Winckers K, Rocca B, ten Cate H. Oral Anticoagulants Beyond Warfarin. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2024; 64: 551–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-032823-122811>
98. Adelhelm J, Christensen R, Balbi G, Voss A. Therapy with direct oral anticoagulants for secondary prevention of thromboembolic events in the antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta- analysis of randomised trials. *Lupus Sci Med.* 2023; 10: e001018. doi: [10.1136/lupus-2023-001018](https://doi.org/10.1136/lupus-2023-001018).
99. Zhao Z, Hua Z, Luo X, Li Y, Yu L *et al.* Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother.* 2022; 150: 113074. DOI: [10.1016/j.biopha.2022.113074](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113074).
100. Wang M, Zhou J, Niu Q, Wang H. Mechanism of tacrolimus in the treatment of lupus nephritis. *Front Pharmacol.* 2024; 15: 1331800. doi: 10.3389/fphar.2024.1331800.
101. Gephart B, Coulter D, Solheim J. Effects of the Alkylating Agent Cyclophosphamide in Potentiating Anti-Tumor Immunity. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(13): 6440. doi:10.3390/ijms26136440.

102. Fierro J, Velásquez M, Ospina A, Henning S, de Leeuw K *et al.* The effects of hydroxychloroquine and its promising use in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int.* 2024; 44: 223–234. doi:10.1007/s00296-023-05457-5
103. Mormile I, Granata F, Punziano A, de Paulis A, Rossi FW. Immunosuppressive Treatment in Antiphospholipid Syndrome: Is It Worth It? *Biomedicines.* 2021; 9(132). doi: [10.3390/biomedicines9020132](https://doi.org/10.3390/biomedicines9020132).
104. Kwon O, Park Y, Park M. Effect of statins on the prevention of recurrent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 61(4): 1548. doi:10.1093/rheumatology/keab410
105. Bodur M, Yilmaz B, Ağagündüz D, Ozogul Y. Immunomodulatory Effects of Omega-3 Fatty Acids: Mechanistic Insights and Health Implications. *Mol Nutr Food Res.* 2025; 69: e202400752. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202400752>
106. Lopez C, Pérez C, Tektonidou M. Towards precision medicine in antiphospholipid syndrome. *Lancet Rheumatol.* 2025. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00094-3.
107. Cardwell F, Kobza A, Elliott S, Gibson P, Soliman N *et al.* A qualitative investigation of the experiences of patients living with antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2024; 33(10): 1043–1058. DOI: 10.1177/09612033241265545.
108. Neira-Fernández KD, Gaitán-Lee L, Gómez-Ramírez OJ. Barreras y facilitadores para la investigación en ciencias de la salud durante la crisis del COVID-19: una revisión de alcance. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2021; 72(4): 377-95. doi:10.18597/rcog.3788.
109. Sukhera J. Narrative Reviews: Flexible, Rigorous, and Practical. *J Grad Med Educ.* 2022 Aug;14(4):414–417. doi:10.4300/JGME-D-22-00480.1.
110. Kraus S, Breier M, Lim W, Dabić M, Kumar S *et al.* Literature reviews as independent studies: guidelines for academic practice. *Review of Managerial Science.* 2022; 16: 2577–95. doi:10.1007/s11846-022-00588-8
111. Vera O. Tipos de fuentes bibliográficas para ser utilizadas en investigación médica. *Rev Med Cmlp.* 2024; 30(2): 7-14. Disponible en: <https://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v30n2/1726-8958-rmcmlp-30-02-7.pdf>

112. González de Dios J, Cuervo J, Albi M. Búsqueda bibliográfica sistematizada. Fuentes de información. *Evid Pediatr.* 2024; 20: 53. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/8439/busqueda-bibliografica-sistematizada-fuentes-de-informacion>
113. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021; 74(10): 790–799. <https://10.1016/j.recesp.2021.06.016>
114. Galarza R, García G. Guía para realizar estudios de revisión sistemática cuantitativa. *CienciAmérica.* 2024;13(1): 3-13. <https://doi.org/10.33210/ca.v13i1.444>
115. Sánchez M, Vega J, González R, Callejón Y, Díaz RML. Aspectos históricos de la medicina basada en la evidencia: de Sackett a GRADE. *Rev Iberoam Biomed.* 2024; 43(1): 1-25. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3547>
116. Hong K, Hun M, Wu F, Mao J, Wang Y *et al.* Association between Omega-3 fatty acids and autoimmune disease: Evidence from the umbrella review and Mendelian randomization analysis. *Autoimmun Rev.* 2024; 23: 103651.
117. Felau S, Sales L, Solis M, Hayashi A, Roschel H et al. Omega-3 Fatty Acid Supplementation Improves Endothelial Function in Primary Antiphospholipid Syndrome: A Small-Scale Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Front Immunol.* 2018 Mar 2; 9:336. doi: 10.3389/fimmu.2018.00336.

## **CAPÍTULO VII – ANEXOS**

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Ambati A, Knight J, Zuo Y / Current Opinion in Rheumatology / 2023	4	Antiphospholipid syndrome management: a 2023 update and practical algorithm-based approach	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión narrativa sobre las guías de tratamiento internacionales más recientes y propuesta de algoritmos prácticos de manejo para diversos subtipos de síndrome antifosfolípido	Si bien a menudo se utiliza la adición de varios agentes inmunosupresores, se requieren evaluaciones sistemáticas adicionales de su uso antes de que se puedan hacer recomendaciones definitivas. Varias nuevas estrategias terapéuticas están en el horizonte que podrían permitir un manejo más personalizado y dirigido del APS en un futuro cercano.
Khellaf M, Meisner P, Sarno M, Zaremba P, Jedrzejczyk A, Scowcroft A / BMJ Open /	6	Incidence and prevalence of antiphospholipid syndrome (APS) in the USA (2016–2019): a retrospective	Estudio de cohortes retrospectivo	2b	Pacientes adultos diagnosticados con síndrome antifosfolípido en los Estados Unidos	Análisis de datos de registros médicos electrónicos de pacientes adultos diagnosticados con síndrome antifosfolípido en los	El síndrome antifosfolípido se asoció significativamente con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Los autores concluyen que el síndrome antifosfolípido es una

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
2024		database study				Estados Unidos, utilizando métodos estadísticos para estimar la incidencia y prevalencia del síndrome	condición rara pero significativa en términos de morbilidad y mortalidad, y que se requiere una mayor conciencia y vigilancia en su diagnóstico y manejo
Streiff M, Spivak J / Manual MSD (Profesional) / Revisado agosto 2023; modificado febrero 2024	8	Síndrome antifosfolípido	Manual de manejo clínico	4	Pacientes con sospecha o diagnóstico de SAF (adultos con trombosis o complicaciones obstétricas)	Revisión basada en la literatura y consenso clínico (Manual MSD Profesional)	Tratamiento: anticoagulación indefinida con warfarina en casos tromboticos; en embarazo, heparina (o heparina de bajo peso molecular) + aspirina; en SAF catastrófico uso de anticoagulación + corticoides + plasmaféresis ± rituximab/ eculizumab
Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al / Annals of the Rheumatic Diseases / 2019	9	EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults	Recomendaciones basadas en evidencia (consenso internacional EULAR)	1a	Adultos con síndrome antifosfolípido (SAF) trombotico u obstétrico, con o sin lupus eritematoso sistémico (LES)	Revisión sistemática de la evidencia disponible (ensayos clínicos, cohortes, revisiones) + consenso Delphi entre expertos de la	En SAF trombotico, warfarina con INR 2–3 es el tratamiento estándar; anticoagulantes orales directos no recomendados. En SAF obstétrico, heparina de bajo peso molecular + aspirina en dosis baja.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) para elaborar recomendaciones sobre diagnóstico, prevención y tratamiento	Evitar anticonceptivos orales combinados y estrógenos. En SAF catastrófico, tratamiento combinado con anticoagulación, corticoides, plasmaféresis o inmunoglobulina IV; considerar rituximab/eculizumab en refractarios
Tran H, Merriman E, Baker R, Curnow J, Young L, et al / Internal Medicine Journal / 2025	12	2025 Guidelines for direct oral anticoagulants: a practical guidance on prescription, laboratory testing, peri-operative and bleeding management	Manual de manejo clínico	4	NA	Revisión de evidencia actualizada sobre el uso de anticoagulantes orales directos	Aunque el riesgo de hemorragia mayor, especialmente hemorragia intracraneal, disminuye con los DOACs, el riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta con algunos de ellos, y la tasa de mortalidad por hemorragias sigue siendo alta. los DOACs pueden interrumpirse para procedimientos planificados sin

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
							necesidad de "puente" (HBPM)
Shih Y, Ou Y, Chang S, Lin C / Neurology International / 2019	18	A challenging case of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus with recurrent antiphospholipid-related stroke: A case report and literature review	Reporte de caso clínico + revisión narrativa de la literatura	4	Un paciente adulto con lupus eritematoso sistémico (LES) con manifestaciones neuropsiquiátricas y episodios recurrentes de accidente cerebrovascular asociados a síndrome antifosfolípido (SAF)	Descripción clínica detallada del caso (historia, exploraciones de neuroimagen, pruebas serológicas — anticuerpos antifosfolípidos—, tratamiento recibido) más revisión narrativa de publicaciones relevantes sobre SAF/LES y eventos trombóticos cerebrales.	Discuten dificultad diagnóstica entre manifestaciones neuropsiquiátricas de LES vs ictus isquémico por SAF, opciones terapéuticas (anticoagulación, inmunosupresión) y evidencia limitada sobre prevención de recurrencias. Concluyen que el reconocimiento temprano del SAF en pacientes con LES y manejo individualizado es crucial, y subrayan la escasez de pruebas de alta calidad sobre la mejor estrategia preventiva
Madja M, Rahmawati L / Journal of Neonatal	27	An Indonesian Woman Pregnancy with Anti-Phospholipid	Reporte de caso clínico	3b	Mujer embarazada de 29 años con antecedentes de 2 abortos previos;	Descripción clínica detallada: historia, exploraciones, estudios de	Tras el tratamiento mejoró la hemoglobina (de 5 a 10.3 g/dL) y la condición clínica, pero sufrió un tercer aborto. Los

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Surgery / 2025		Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report			diagnóstico concomitante de SAF y sospecha de anemia hemolítica autoinmune	laboratorio positivos para anticuerpos antifosfolípidos; tratamiento hospitalario (transfusiones de concentrado de glóbulos, esteroides, hidroxiclороquina, enoxaparina y ácido acetilsalicílico) y seguimiento clínico	autores discuten la dificultad de manejar SAF + SLE en el embarazo (balancear anticoagulación para prevenir trombosis vs seguridad fetal), la necesidad de monitoreo estrecho del anticoagulante y considerar SAF/SLE en mujeres con abortos recurrentes. Concluyen que el manejo es desafiante y debe individualizarse
Shih B, Zhang Q, Li H / Cureus / 2025 Apr 14	28	Pathological Study of a Case of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in a Patient With Gastrointestinal Bleeding	Informe de caso con estudio patológico / autopsia	3b	Mujer de 67 años con 26 años de historia de SAF en tratamiento con warfarina, que ingresó por melena secundaria a sangrado gastrointestinal	Descripción clínica del curso hospitalario, intervenciones, evolución clínica, y estudio postmortem con examen macroscópico y microscópico que documenta microtrombos	Paciente presentó hemorragia digestiva mientras estaba anticoagulada; tras reversión y anticoagulación con heparina desarrolló insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica y falleció. La autopsia demostró microtrombos en corazón, pulmón y cerebro consistentes con SAFc. Los autores

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						multiórganos; datos de laboratorio e imágenes durante hospitalización	enfatan la dificultad de balancear el riesgo trombótico frente al riesgo hemorrágico en pacientes con SAF y subrayan la importancia de reconocer signos de CAPS para manejo oportuno
Mushtaq M, Ali S, Sattar Z, Mahmood S, Amber T et al / Archives of Rheumatology / 2022	30	A retrospective review of antiphospholipid syndrome from a South Asian country	Revisión retrospectiva	2b	Pacientes diagnosticados con síndrome antifosfolípido en un centro (población regional del sur de Asia)	Revisión retrospectiva de historias clínicas: recogida de datos demográficos, presentación clínica (trombosis arterial/venosa y complicaciones obstétricas), perfil de anticuerpos antifosfolípidos, estrategias terapéuticas y desenlaces; análisis descriptivo de	El artículo describe distribución de presentaciones (proporción de casos trombóticos vs obstétricos), patrones de anticuerpos y resultados a corto plazo, subrayando la necesidad de un diagnóstico temprano y estrategias de manejo adaptadas al contexto local

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
						frecuencia y patrones	
Stanescu C, Andronesi A, Jurcut C, Gherghiceanu M, Vornicu A et al / Medicina (Kaunas) / 2021	32	Successful Treatment of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Using Rituximab: Case Report and Review of the Literature	Reporte de caso clínico + revisión bibliográfica	4	Hombre de 61 años con diagnóstico previo de LES que presentó insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y diplopía; adquirió inhibidores del factor VIII	Presentación clínica detallada + biopsia renal que mostró microangiopatía trombótica (TMA) por SAF; tratamiento con heparina de bajo peso molecular, metilprednisolona IV, plasmaféresis y rituximab; seguimiento clínico y revisión bibliográfica sobre CAPS/SAF	Tras el tratamiento multimodal hubo resolución de la insuficiencia renal, la diplopía y la TMA; depleción completa de linfocitos B CD19+ tras un mes. Los autores sugieren que la biopsia renal permitió terapia dirigida que mejoró el pronóstico renal y sistémico; proponen monitorizar recuento de CD19+ B-linfocitos como posible marcador predictivo de recaídas para guiar re-dosis de rituximab
Laban T, Pigneur F, Guillaud C, Dragon A, Hamidi H et al	34	Failure of eculizumab to block complement to prevent relapse of anti-phospholipid	Reporte de caso clínico	4	Mujer de 38 años con síndrome antifosfolípido primario y antecedentes de	Descripción clínica detallada del caso, incluyendo historia médica, tratamiento preventivo con	Este caso resalta la importancia de monitorear la actividad del complemento y ajustar la dosificación de eculizumab o considerar el uso de

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
/ Frontiers in Nephrology / 2025		syndrome in kidney transplant recipient			SAFc, que recibió un trasplante renal preemptivo	eculizumab y anticoagulación, aparición de insuficiencia renal aguda con necrosis cortical del injerto renal, análisis retrospectivo de la actividad del complemento y ajuste del tratamiento	ravulizumab para prevenir recaídas de SAFc en trasplante renal
Martins A, Monteiro C, Duarte A / Pharmacology Research & Perspectives / 2024	37	Risks of oral anticoagulants: Analysis of adverse drug reactions reported to the Portuguese National Pharmacovigilance System	Estudio de cohorte retrospectivo	3b	Pacientes que reportaron reacciones adversas a anticoagulantes orales en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Portugal (2012–2021)	Análisis de 951 reportes de reacciones adversas espontáneas, con clasificación de gravedad, edad, sexo, medicamento implicado y órgano afectado; análisis descriptivo y	Las reacciones adversas a anticoagulantes orales requieren monitoreo continuo. La identificación precisa y el seguimiento de estas reacciones son esenciales para mejorar la seguridad del medicamento en la población

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
						estadístico	
Velásquez V, Palma L, Pacheco K, Alva C / Hematology, Transfusion and Cell Therapy / 2020	39	Successful treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with therapeutic plasma exchange: a case report	Reporte de caso clínico	4	Paciente de 45 años, diabética, agricultora de Huancavelica, Perú	Descripción clínica detallada, imágenes angiográficas, análisis de laboratorio, intervención con plasmaféresis terapéutica	Este caso destaca la importancia de la plasmaféresis como tratamiento de segunda línea en el síndrome antifosfolípido catastrófico, respaldado por la clasificación 2C de la American Society for Apheresis (ASFA)
Sauma A, Salas S / Acta Médica Costarricense / 2019	43	Plasmaféresis en lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico	Reporte de caso clínico	4	Adolescente de 13 años con diagnóstico reciente de lupus eritematoso sistémico	Descripción clínica detallada, intervención con glucocorticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis terapéutica	La paciente presentó psicosis refractaria como manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico. Los tratamientos con glucocorticoides y ciclofosfamida fueron inefectivos. Se logró remisión exitosa únicamente con el uso de plasmaféresis terapéutica, administrando un total de 4 sesiones con albúmina humana, resultando en una rápida

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
							mejoría de la psicosis
Quirós, Orlando Esteban / Kérwá / 2019	44	Epidemiología de los pacientes con síndrome antifosfolípido valorados en la consulta externa de reumatología Hospital San Juan de Dios desde abril 2018 hasta abril 2019	Estudio de cohorte retrospectivo	3b	60 pacientes diagnosticados con síndrome antifosfolípido atendidos en la consulta externa de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Costa Rica	Revisión de historias clínicas, recopilación de datos epidemiológicos y clínicos, análisis del perfil de anticuerpos antifosfolípidos, comparación con la población del Europhospholipid Project	El perfil de anticuerpo más frecuente fue el de alto riesgo (anticuerpo antifosfolípido positivo). Un 45% presentó manifestaciones trombóticas venosas y un 23% arteriales. En el lecho venoso, la mayoría de los casos fueron por trombosis venosa profunda en extremidades (85%). Las principales diferencias con la población europea consistieron en una mayor frecuencia de manifestaciones obstétricas tardías y mayor prevalencia de signos clínicos no trombóticos no obstétricos
Acuña Calderón, Adriana /	47	Relación entre Inmunosupresión Farmacológica en	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de literatura científica sobre epidemiología,	Los pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con inmunosupresores

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
Kérwá / 2023		paciente con Lupus Eritematoso Sistémico e Infecciones severas: epidemiología, fisiopatología y evidencia sobre profilaxis				fisiopatología y medidas profilácticas en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con inmunosupresores	presentan un mayor riesgo de infecciones severas, especialmente en pulmones y tracto urinario. El uso de hidroxiclороquina se asocia con un efecto protector
Song Y, Li J, Wu Y / Signal Transduction and Targeted Therapy / 2024	53	Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic strategies of autoimmune disorders	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de la epidemiología, manifestaciones clínicas, mecanismos y terapias de enfermedades autoinmunes	Se han logrado avances significativos en la comprensión de los mecanismos de tolerancia inmune, ofreciendo una nueva vía para desarrollar inmunoterapias específicas para antígenos en enfermedades autoinmunes
Cheng X, Meng X, Chen R, Song Z, Li S et al. / Computational	55	The molecular subtypes of autoimmune diseases	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de la clasificación patológica y molecular de enfermedades	Los subtipos de patologías autoinmunitarias comparten mecanismos patogénicos comunes, como la activación de la vía JAK-STAT. La

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
and Structural Biotechnology Journal / 2024						autoinmunes, incluyendo lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal	identificación de biomarcadores específicos para cada subtipo facilita la personalización de los tratamientos, mejorando la eficacia terapéutica y reduciendo efectos adversos
Patriarcheas V, Tsamos G, Vasdeki D, Kotteas E, Kollias A et al / Journal of Clinical Medicine / 2025	58	Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Clinical Review	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión exhaustiva de la literatura existente sobre el síndrome antifosfolípido, enfocándose en los mecanismos fisiopatológicos, criterios diagnósticos actuales y enfoques terapéuticos	Los criterios ACR/EULAR de 2023, aunque no definitivos para la toma de decisiones clínicas, ofrecen a los clínicos una herramienta valiosa para determinar si se justifica una investigación adicional para el SAF. Las estrategias de tratamiento se centran en la anticoagulación, pero se requieren enfoques individualizados

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Cervera R, Piette J, Font J, Khamashta M, Shoenfeld Y et al / Arthritis & Rheumatism / 2002	61	Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients	Estudio de cohorte prospectivo	2b	1,000 pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) de 13 países europeos	Análisis clínico y serológico de pacientes con SAF utilizando una base de datos computarizada	El SAF primario estuvo presente en el 53,1% de los pacientes; el 36,2% tenía lupus eritematoso sistémico (LES); el 5,0% presentó síndrome similar al lupus; y el 5,9% tenía otras enfermedades asociadas. Se registraron diversas manifestaciones tromboticas que afectaron la mayoría de los órganos. El SAF catastrófico ocurrió en el 0,8% de los pacientes
Ogata Y, Fujieda Y, Sugawara M, Sato T, Ohnishi N et al / Rheumatology / 2021	64	Morbidity and mortality in antiphospholipid syndrome based on cluster analysis: A 10-year longitudinal cohort study	Estudio de cohorte retrospectivo longitudinal	2b	168 pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF)	Análisis de datos clínicos y perfiles de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) mediante análisis de conglomerados	El grupo B mostró una frecuencia significativamente mayor de eventos adversos y mayor mortalidad en comparación con los otros grupos (P = 0.0112 para B vs A y P = 0.0471 para B vs C). Esto sugiere que los factores de riesgo cardiovascular pueden

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
							aumentar aún más los eventos en pacientes con SAF
Tagara S, Valsami S, Gavriilaki E, Kyriakou E, Grouzi E et al / Journal of Clinical Medicine / 2025	67	Activated Complement System's Impact on Antiphospholipid Syndrome Thrombosis: From Pathophysiology to Treatment.	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de la literatura sobre el papel del sistema de complemento en la fisiopatología del síndrome antifosfolípido y su implicación en la trombosis	La presencia de aPL (primer golpe) es insuficiente para desencadenar la trombosis. Se requiere un evento secundario, como un desencadenante inflamatorio o una lesión vascular (segundo golpe), para iniciar la inmunotrombosis, que finalmente conduce a la tromboembolia
Yang L, Guo R, Liu H, Chen B, Li C et al / Frontiers in Immunology / 2025	70	Mechanism of antiphospholipid antibody-mediated thrombosis in antiphospholipid syndrome	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de la literatura sobre los mecanismos patofisiológicos de la trombosis mediada por anticuerpos antiphospholípidos en el síndrome	Los mecanismos patofisiológicos propuestos para los eventos trombóticos mediados por aPL se pueden clasificar en tres tipos: interrupción de las reacciones anticoagulantes y fibrinólisis, interferencia con las células de la cascada de coagulación y

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
						antifosfolípido	activación del complemento
Zouein J, Naim N, Spencer D, Ortel T / Autoimmunity Reviews / 2025	71	Genetic and genomic associations in antiphospholipid syndrome: A systematic review	Revisión sistemática	1a	NA	Revisión sistemática de estudios de caso- control sobre genes y SAF	Se identificaron 60 estudios agrupados en 8 categorías genéticas: expresión génica, genotipos de trombofilia, polimorfismos de nucleótido único (SNPs), genes inducidos por interferón, microARN, lncRNA, metilación del ADN y expresión génica diferencial. Se destacan genes asociados con SAF, como TF, genes del complemento e inducidos por interferón. Además, se demostró que miARN y lncRNA pueden alterar la expresión de genes importantes en pacientes con SAF
Parepalli A, Sarode R, Kumar S,	74	Antiphospholipid Syndrome and Catastrophic	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión narrativa sobre el síndrome antifosfolípido y el	Se proporciona una revisión exhaustiva de la fisiopatología, características clínicas y

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
Nelakuditi M, Kumar M / Cureus / 2024		Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Clinical Features, and Management Strategies				síndrome antifosfolípido catastrófico	estrategias de manejo del síndrome antifosfolípido (APS) y el síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS). Se discuten los mecanismos subyacentes, las manifestaciones clínicas y las opciones terapéuticas disponibles para estos trastornos autoinmunitarios
Arachchillage D, Laffan M / Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis / 2025	76	Unresolved issues in the diagnosis and management of thrombotic antiphospholipid syndrome	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión narrativa sobre el síndrome antifosfolípido trombótico	La prevención secundaria de trombosis se logra mediante anticoagulación, principalmente con antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, en lugar de la inmunomodulación. La evidencia es convincente para el uso de antagonistas de la vitamina K en APS triple positiva con tromboembolismo venoso

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
Khairani C, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M et al. / Journal of the American College of Cardiology / 2023	78	Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados	1a	Pacientes con síndrome antifosfolípido trombótico	Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados	El uso de anticoagulantes orales directos (DOACs) en comparación con antagonistas de la vitamina K (VKAs) se asoció con un mayor riesgo de eventos trombóticos arteriales, especialmente accidentes cerebrovasculares, en pacientes con síndrome antifosfolípido trombótico. No se observaron diferencias significativas en el riesgo de eventos tromboembólicos venosos o hemorragias mayores entre los dos grupos
Nagm M, Ramzi A / Newport International Journal of Public Health and Pharmacy	81	Evaluating the Efficacy of Steroids in Autoimmune Disorders: A Comprehensive Review of Case Studies in Rheumatoid	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de estudios de caso sobre el uso de esteroides en trastornos autoinmunitarios	El uso a largo plazo de corticosteroides está asociado con efectos adversos significativos, incluyendo osteoporosis, trastornos metabólicos y aumento del riesgo de infecciones, lo que complica su manejo clínico. La

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
/ 2024		Arthritis, Lupus, and Asthma					revisión también discute estrategias de tratamiento emergentes destinadas a minimizar la dependencia de los esteroides, incluyendo terapias combinadas con agentes modificadores de la enfermedad y biológicos
Danieli M, Antonelli E, Gammeri L, Longhi E, Cozzi M et al / Autoimmunity Reviews / 2025	84	Intravenous immunoglobulin as a therapy for autoimmune conditions	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión narrativa sobre el uso de inmunoglobulina intravenosa en trastornos autoinmunitarios	Se han reconocido sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, lo que ha llevado a la aprobación de esta terapia en el tratamiento de diversas patologías, como la enfermedad de Kawasaki, la trombocitopatía inmune, el síndrome antifosfolípido y el síndrome de Guillain-Barré.
James T, Martin L, Warkentin T, Crowther M /	85	Catastrophic antiphospholipid syndrome refractory to high-dose	Reporte de caso clínico	4	Hombre de 42 años con síndrome antifosfolípido	Se presenta el caso de un hombre de 42 años con síndrome antifosfolípido que	A pesar de recibir tratamiento con heparina, metilprednisolona e inmunoglobulina intravenosa,

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Platelets / 2020		intravenous immunoglobulin responsive to therapeutic plasma exchange				desarrolló síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS) con trombocitopatía, encefalopatía, isquemia cardíaca y lesiones cutáneas purpúricas acrales	presentó nuevas lesiones purpúricas en el pie derecho, indicativas de microtrombosis resistente al IgIV. Posteriormente, se administró intercambio terapéutico de plasma, lo que resolvió la isquemia en el pie derecho y mejoró su condición clínica. Este caso destaca la utilidad del TPE en pacientes con SAFc refractarios al IgIV.
Bereanu A, Pisaltu T, Bereanu R, Vintila B, Codru I et al / In Vivo / 2023	87	Therapeutic Plasma Exchange in Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS): A Rare Case Report and Literature Review	Reporte de caso clínico + revisión bibliográfica	4	Paciente anciano con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido catastrófico	Se presenta un caso de probable síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS) secundario a lupus eritematoso sistémico (LES) en	Se logró una mejora clínica y biológica mediante un enfoque multidisciplinario y la pronta iniciación de intercambio terapéutico de plasma (TPE)

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						un paciente anciano	
Hoxha A, Tormene D, Campello E, Simioni P / Frontiers in Pharmacology / 2022	88	Treatment of Refractory/High- Risk Pregnancies With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review of the Literature	Revisión sistemática	1a	434 embarazos (162 refractarios y 272 de alto riesgo) en mujeres con síndrome antifosfolípido obstétrico	Revisión de estudios publicados entre febrero de 2006 y octubre de 2021, seleccionados de PubMed, Web of Science, Cochrane y ClinicalTrials.gov	El tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ) 200– 400 mg y plasmaféresis (PEX) semanal con inmunoglobulina intravenosa (IVIg) 2 g/kg mensual mostró tasas de nacidos vivos del 100% en embarazos refractarios. En embarazos de alto riesgo, los regímenes con PEX semanal + IVIg 2 g/kg mensual y pravastatina 20 mg alcanzaron tasas de nacidos vivos del 100%, mientras que PEX semanal + IVIg 2 g/kg mensual presentó una tasa de complicaciones graves del 11.1%

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Teka F, Korsaa A, Bayisa H, Fida H, Senbeta B / Thrombosis Update / 2024	89	Adverse clinical outcomes of warfarin therapy and predictors among adult outpatients at public hospitals in Nekemte town, western Ethiopia: A retrospective cross-sectional study	Estudio transversal retrospectivo	2b	402 pacientes adultos ambulatorios que recibieron terapia con warfarina en dos hospitales públicos de Nekemte, Etiopía	Revisión retrospectiva de registros médicos de pacientes con indicaciones para terapia con warfarina entre abril de 2021 y marzo de 2023	Se observó que el 4,7% de los pacientes experimentaron eventos hemorrágicos y el 8% presentaron complicaciones tromboembólicas. Los factores predictivos independientes de eventos hemorrágicos fueron el uso de warfarina durante 4–6 meses, la comorbilidad de hipertensión y el uso concomitante de aspirina
Côté J, Chaloult-Lavoie M, Poulin E, Hayes L, Singbo M et al / Transfusion / 2024	91	Incidence of adverse events related to intravenous immunoglobulin therapy in children	Estudio de cohorte retrospectivo	2b	Niños menores de 18 años hospitalizados en un centro pediátrico terciario canadiense entre 2016 y 2020	Revisión retrospectiva de registros médicos de pacientes que recibieron terapia con inmunoglobulina intravenosa (IVIg)	Se reportaron 213 eventos adversos relacionados con IVIg, siendo fiebre (13,6%) y dolor de cabeza (6,7%) los más frecuentes. La mayoría de los eventos fueron leves (57%) o moderados (31%), pero el 12% fueron reacciones graves. El uso concurrente de esteroides disminuyó el riesgo de eventos adversos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Kortright K, Reyes E, Cabrera S, Rodríguez P, Tenorio E et al / Rheumatology Advances in Practice / 2025	93	Navigating antiphospholipid syndrome: from personalized therapies to cutting-edge research	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión narrativa sobre terapias personalizadas y avances en la investigación del síndrome antifosfolípido	Las terapias emergentes, como rituximab, eculizumab e hidroxicloroquina (HCQ), muestran potencial para abordar los mecanismos subyacentes del SAF. Además, la investigación sobre factores genéticos y ambientales sugiere nuevas vías terapéuticas
Kumar S, Merrill G, Pengo V, Flaumenhaft R, Pozzi N / Blood / 2023	94	Pomab a Novel Monoclonal Type-I Antiphospholipid Antibody, Reduces Thrombin Generation By Selectively Binding to the Open Form of Prothrombin	Investigación teórica con opinión de expertos	5	NA	Desarrollo y caracterización de un anticuerpo monoclonal tipo I antiphospholipid (POmAb)	Se descubrió POmAb, un anticuerpo monoclonal tipo I antiphospholipid que se une selectivamente a la forma abierta de la protrombina, lo que resulta en una reducción de la generación de trombina. Este hallazgo sugiere que POmAb podría ser una terapia potencial para pacientes con síndrome antifosfolípido

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Lyu X, Gupta L, Tholouli E, Chinoy H / Rheumatology / 2024	95	Chimeric antigen receptor T cell therapy: a new emerging landscape in autoimmune rheumatic diseases	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión narrativa sobre terapias emergentes en enfermedades reumáticas autoinmunitarias	En comparación con las terapias actuales de depleción de células B, la terapia CAR-T dirigida a CD19 ha demostrado un efecto terapéutico más rápido y profundo, permitiendo una remisión sin medicación con eventos adversos manejables. Estos resultados prometedores requieren validación mediante estudios controlados aleatorios a largo plazo con muestras grandes
Olie R, Winckers K, Rocca B, ten Cate H / Annual Review of Pharmacology and Toxicology /	97	Oral Anticoagulants Beyond Warfarin	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión narrativa sobre anticoagulantes orales directos (DOACs)	Aunque los DOACs ofrecen una anticoagulación práctica y de dosis fija en muchos pacientes, pueden no ser suficientemente efectivos en condiciones de alto riesgo trombótico, como el síndrome antifosfolípido y las válvulas cardíacas mecánicas

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
2024							
Adelhelm J, Christensen R, Balbi G, Voss A / Lupus Science & Medicine / 2023	98	Therapy with direct oral anticoagulants for secondary Therapy with direct oral anticoagulants for secondary prevention of thromboembolic events in the antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised trials	Revisión sistemática y meta-análisis	1a	Pacientes adultos con síndrome antifosfolípido (APS)	Revisión de ensayos clínicos aleatorizados que compararon anticoagulantes orales directos (DOACs) con antagonistas de la vitamina K (AVKs) en la prevención secundaria de eventos tromboembólicos en APS	Se incluyeron 5 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 624 pacientes. Los resultados mostraron que el uso de DOACs se asoció con un aumento significativo en el riesgo de nuevos eventos tromboembólicos, especialmente trombosis arterial, en comparación con los AVKs. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de trombosis venosa ni en los eventos hemorrágicos. Los autores concluyen que los DOACs no son superiores a los AVKs para la prevención secundaria de eventos tromboembólicos en pacientes con APS

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
Wang M, Zhou J, Niu Q, Wang H / Frontiers in Pharmacology / 2024	100	Mechanism of tacrolimus in the treatment of lupus nephritis	Revisión sistemática	5	NA	Revisión narrativa sobre los mecanismos de acción del tacrolimus en la nefritis lúpica	Aunque algunos estudios han mostrado una eficacia significativa del tacrolimus en el tratamiento de patologías autoinmunitarias, su seguridad sigue siendo un desafío. Se describen las posibles reacciones adversas del uso a largo plazo de tacrolimus y se proporcionan sugerencias para monitorear y manejar eficazmente estas reacciones en la práctica clínica.
Fierro J, Velásquez M, Ospina A, Henning S, de Leeuw K et al / Rheumatology International / 2024	102	The effects of hydroxychloroquine and its promising use in refractory obstetric antiphospholipid syndrome	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión narrativa sobre el uso de la hidroxiclороquina en el síndrome antifosfolípido obstétrico refractario	La HCQ ha mostrado efectos positivos en algunos pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico refractario, que no responden al tratamiento estándar con aspirina y heparina. Los mecanismos de acción de la HCQ en este contexto incluyen su capacidad para unirse al ácido siálico

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							<p>presente en las membranas celulares, bloquear la unión de los anticuerpos antifosfolípidos a las células y aumentar el pH en compartimentos extracelulares e intracelulares. Sin embargo, los mecanismos precisos de la HCQ en el síndrome antifosfolípido obstétrico refractario aún deben aclararse completamente.</p>
Mormile I, Granata F, Punziano A, de Paulis A, Rossi FW / Biomedicines / 2021	103	Immunosuppressive Treatment in Antiphospholipid Syndrome: Is It Worth It?	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión narrativa sobre el uso de tratamientos inmunosupresores en el síndrome antifosfolípido	La evidencia sobre el uso de inmunosupresores en el tratamiento del SAF primario se limita a informes de casos o series de casos, y carecen de estudios a gran escala. Los fármacos inmunomoduladores pueden ser una herramienta emergente en el manejo de situaciones particulares, como complicaciones obstétricas

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							refractarias, SAFC o manifestaciones no clásicas del SAF. Además, los fármacos inmunomoduladores pueden ser útiles en pacientes que experimentan eventos tromboembólicos recurrentes a pesar de una terapia anticoagulante optimizada
Kwon O, Park Y, Park M / Rheumatology / 2022	104	Effect of statins on the prevention of recurrent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome	Estudio de cohorte retrospectivo	2b	Pacientes adultos con síndrome antifosfolípido trombótico	Análisis retrospectivo de datos de pacientes con síndrome antifosfolípido trombótico que recibieron estatinas para evaluar su efecto en la prevención de trombosis recurrente	Los análisis de regresión de Cox ajustados mostraron una disminución en el riesgo de trombosis recurrente en pacientes que recibieron estatinas en comparación con aquellos que no las recibieron. Estos hallazgos sugieren que las estatinas podrían ser una opción terapéutica adicional en la prevención de eventos trombóticos en esta población

<b>Autor / Revista / Año</b>	<b>Re</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados y Conclusiones</b>
							de pacientes.
Bodur M, Yilmaz B, Ağagündüz D, Ozogul Y / <i>Molecular Nutrition &amp; Food Research</i> / 2025	105	Immunomodulatory Effects of Omega-3 Fatty Acids: Mechanistic Insights and Health Implications	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión narrativa sobre los efectos inmunomoduladores de los ácidos grasos omega-3, con énfasis en los enfoques nutrigenómicos y nutriepigenómicos	Los ácidos grasos omega-3 influyen en la función de las células inmunitarias, la fluidez de las membranas y los procesos de señalización, mejorando las respuestas inmunológicas y reduciendo la inflamación. Además, afectan varias vías de señalización, reduciendo la expresión de citoquinas proinflamatorias
Lopez C, Pérez C, Tektonidou M / <i>The Lancet Rheumatology</i> / 2025	106	Towards precision medicine in antiphospholipid syndrome	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión narrativa sobre la estratificación clínica, genética y biomolecular en el síndrome antifosfolípido	Los avances en el análisis de microarrays, citometría y tecnologías ómicas han ayudado a identificar genes, variaciones epigenéticas y biomarcadores informados por vías, identificando nuevos factores en el desarrollo de la enfermedad. Al estratificar a

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							los pacientes con APS según fenotipos clínicos o de laboratorio y perfiles celulares y moleculares en la sangre y los tejidos afectados, los tratamientos pueden adaptarse de manera más efectiva
Cardwell F, Kobza A, Elliott S, Gibson P, Soliman N <i>et al</i>	107	A qualitative investigation of the experiences of patients living with antiphospholipid antibodies	Investigación cualitativa	5	Pacientes adultos con síndrome o anticuerpos antifosfolípidos persistentes	Entrevistas en profundidad semiestructuradas realizadas de forma virtual y análisis temático	Los pacientes destacaron cómo las diversas manifestaciones del SAF, acentuadas por los desafíos relacionados con el tratamiento, imponen considerables cargas físicas y psicosociales. Los resultados informarán el desarrollo de recursos para pacientes alineados con sus prioridades.