

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**“EVALUACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE
PRESCRIPCIÓN Y DESPACHO DE ENOXAPARINA SÓDICA
SUBCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME
ANTIFOSFOLIPÍDICO DE LA MUJER GESTANTE EN EL
HOSPITAL RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA, PARA LA
ELABORACIÓN DE UNA GUÍA QUE OPTIMICE EL PROCESO
DE DISPENSACIÓN, EN EL PERIODO SETIEMBRE 2020 A
JULIO 2021”**

KATHLEEN AUXILIADORA LÓPEZ ANDRADES

TUTORA: DRA. NIDIA CARMONA CASTRO

**SAN JOSÉ, COSTA RICA,
JULIO, 2021**

Tabla de contenido

<i>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</i>	14
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	14
<i>OBJETIVOS</i>	17
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	17
<i>JUSTIFICACIÓN</i>	18
<i>ANTECEDENTES</i>	21
Antecedentes Históricos	21
Antecedentes Internacionales	24
Antecedentes Nacionales	26
<i>PROYECCIONES</i>	27
<i>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</i>	29
<i>Sistema inmunológico</i>	29
Función del sistema inmune	30
Partes del sistema inmune	31
Tipos de inmunidad	33
Problemas del sistema inmune	44
<i>Células del sistema inmunitario</i>	44
Linfocitos	45
Glóbulos rojos	46
Glóbulos blancos	48
Plaquetas	48
<i>Coagulación</i>	52

Cascada de la coagulación.....	56
Fármacos que mejoran la coagulación.....	60
Anticoagulante lúpico.....	63
Problemas de coagulación	64
<i>Tipos de enfermedades autoinmunes</i>	<i>67</i>
Síndrome antifosfolipídico.....	68
Anticuerpos.....	70
Clase de anticuerpos.....	70
Estructura de los anticuerpos.....	71
Antígenos antifosfolipídicos.....	72
Tipos de síndrome antifosfolipídico.....	77
<i>Diagnóstico del síndrome antifosfolipídico y el embarazo.....</i>	<i>78</i>
Tratamiento del síndrome antifosfolipídico.....	84
<i>Tratamiento con enoxaparina sódica en el embarazo.....</i>	<i>92</i>
Administración de enoxaparina sódica	94
<i>Dispensación activa de medicamentos</i>	<i>99</i>
<i>Errores de medicación.....</i>	<i>101</i>
<i>Protocolos usados por la CCSS.....</i>	<i>103</i>
Protocolo institucional utilizado en el Hospital R. Á. Calderón Guardia.....	103
<i>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....</i>	<i>107</i>
<i>ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN.....</i>	<i>107</i>
Diseño metodológico	107
<i>MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN.....</i>	<i>108</i>
<i>FUENTES DE INFORMACIÓN</i>	<i>109</i>

UNIDADES DE ANÁLISIS.....	110
INSTRUMENTOS A UTILIZAR.....	112
<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	114
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	115
<i>Categoría N° 1: Determinar las condiciones actuales de dispensación utilizada en la educación integral con el uso de la Enoxaparina Sódica en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, para el tratamiento en las pacientes gestantes con el síndrome antifosfolipídico ..115</i>	
<i>Categoría N° 2: Identificar los errores de medicación encontrados durante la dispensación del despacho y durante la aplicación de la Enoxaparina Sódica, que se realiza tanto en el servicio de consulta externa como en las pacientes que son egresadas del servicio de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS</i>	
	123
<i>Categoría N° 3: Elaborar un protocolo interno de dispensación activa para el uso adecuado, mediante un modelo educativo que sirva de soporte y guía al personal multidisciplinario, tanto en el servicio de consulta externa como en las pacientes que son egresadas del servicio de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS</i>	
	134
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	144
<i>Conclusiones.....</i>	144
<i>Recomendaciones</i>	145
REFERENCIAS	147
ANEXOS	157
ANEXO 1. Protocolo	157
<i>Presentación.....</i>	160
<i>Introducción</i>	161
<i>Definiciones y abreviaturas.....</i>	161

<i>Justificación</i>	162
<i>Objetivo General</i>	162
Metodología	162
<i>¿Qué es el síndrome antifosfolípido?</i>	163
Tipos de síndrome antifosfolípido	163
<i>Por qué la importancia / Criterios clínicos para su diagnóstico / enoxaparina sódica</i>	163
<i>Criterios Clínicos para su diagnóstico</i>	164
<i>Tratamiento</i>	167
Tratamiento con anticoagulantes	169
Reacción adversa de hipersensibilidad retardada por enoxaparina sódica subcutánea	171
<i>Dispensación activa</i>	171
<i>Administración con enoxaparina sódica</i>	173
<i>Implicaciones para la salud</i>	177
ANEXOS	178
<i>Referencias bibliográficas</i>	179
<i>Anexo 2. Entrevistas</i>	181

Índice de Figuras

<i>Figura 1. Órganos grandes y sitios inmunes especializados</i>	<i>32</i>
<i>Figura 2. Células comunes del sistema inmune</i>	<i>34</i>
<i>Figura 3. Principales cambios en diferentes componentes del sistema inmune durante el embarazo.....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 4. Dos grandes estirpes de diferenciación: la estirpe mieloide y la estirpe linfoide</i>	<i>38</i>
<i>Figura 5. Estadios de diferenciación del linfocito B</i>	<i>40</i>
<i>Figura 6. Desarrollo de los linfocitos T en el timo</i>	<i>41</i>
<i>Figura 7. Citoquinas comunes, su fuente celular, función y tamaño.....</i>	<i>43</i>
<i>Figura 8. Tipos de eritrocitos</i>	<i>46</i>
<i>Figura 9. Proceso de maduración plaquetaria.....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 10. Principales receptores y ligandos de las plaquetas</i>	<i>51</i>
<i>Figura 11. Características bioquímicas y función de los factores de coagulación.....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 12. Modelo de la coagulación basado en células que incluyen el papel de las plaquetas en la trombosis y los factores de coagulación en la generación de un trombo estable</i>	<i>57</i>
<i>Figura 13. Cascada de la coagulación</i>	<i>58</i>
<i>Figura 14. Funciones de la trombina.....</i>	<i>59</i>
<i>Figura 15. Detección, interpretación y posibles consecuencias clínicas de la positividad del anticoagulante lúpico.....</i>	<i>64</i>
<i>Figura 16. Algoritmo de diagnóstico integral para la evaluación de una trombofilia ..</i>	<i>66</i>
<i>Figura 17. Enfermedades asociadas con la presencia de AAF y SAF</i>	<i>68</i>

<i>Figura 18. Las diversas formas de anticuerpos y sus funciones</i>	<i>71</i>
<i>Figura 19. Estructura general de los anticuerpos</i>	<i>72</i>
<i>Figura 20. Los anticuerpos anti beta 2 glucoproteína interactuando con receptores de la superficie de la membrana</i>	<i>73</i>
<i>Figura 21. Mecanismo del anticuerpo anti beta 2 glicoproteína 1</i>	<i>74</i>
<i>Figura 22. Mecanismo del anticoagulante lúpico</i>	<i>75</i>
<i>Figura 23. Resumen de la patogenia propuesta de problemas clínicos mediados por anticuerpos antifosfolipídicos</i>	<i>76</i>
<i>Figura24. Resumen de la declaración de consenso de Sidney</i>	<i>78</i>
<i>Figura25. Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico: al menos un criterio clínico debe acompañar a los criterios de laboratorio .</i>	<i>79</i>
<i>Figura 26. Lista completa de las manifestaciones clínicas de criterio del síndrome antifosfolipídico basadas en órganos y sistemas.....</i>	<i>80</i>
<i>Figura 27. Algoritmo de diagnóstico y manejo del TVP</i>	<i>82</i>
<i>Figura 28. Algoritmo de diagnóstico y manejo del TEP.....</i>	<i>83</i>
<i>Figura 29. Tratamiento del síndrome antifosfolipídico durante el embarazo</i>	<i>85</i>
<i>Figura 30. Definiciones del régimen de anticoagulación.....</i>	<i>88</i>
<i>Figura 31. Condiciones de anticoagulación con enoxaparina sódica</i>	<i>89</i>
<i>Figura 32. Contradicciones específicas.....</i>	<i>90</i>
<i>Figura 33. Datos clínicos de interés en los pacientes con síndrome antifosfolipídico tratados con heparina de bajo peso molecular a largo plazo</i>	<i>91</i>
<i>Figura 34. Uso de heparinas durante el embarazo</i>	<i>94</i>
<i>Figura 35. Esquema básico del proceso de dispensación</i>	<i>101</i>
<i>Figura 36. Clasificación de los tipos y subtipos de los EM</i>	<i>102</i>

<i>Figura 37. Formulario del protocolo para uso institucional de enoxaparina para anticoagulación</i>	<i>104</i>
<i>Figura 38. Descripción y condición de cada ítem en el protocolo</i>	<i>105</i>
<i>Figura 39. Variación de la producción mensual de recetas de consulta externa, servicio de farmacia Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2009</i>	<i>116</i>
<i>Figura 40. Portada del protocolo</i>	<i>141</i>
<i>Figura 41. Índice del protocolo</i>	<i>142</i>
<i>Figura 42. Modo de administración</i>	<i>143</i>

Índice de Tablas

.....	
<i>Tabla 1. Fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes y agentes reversibles</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 2. Cambios en el funcionamiento normal del sistema de coagulación durante el embarazo</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 3. Manejo esquemático, pacientes con trombofilias sin tratamiento prolongado</i>	<i>86</i>
<i>Tabla 4. Pacientes con historia de trombosis que sí requieren tratamiento</i>	<i>86</i>
<i>Tabla 5. Manejo cercano al parto</i>	<i>87</i>
<i>Tabla 6. Tratamiento de dosis profiláctica y terapéutica</i>	<i>90</i>
<i>Tabla 7. Esquema de dosificación de heparina en pacientes embarazadas</i>	<i>95</i>
<i>Tabla 8. Farmacocinética: enoxaparina</i>	<i>99</i>
<i>Tabla 9. Distribución de los diez medicamentos más comúnmente devueltos, según grupo terapéutico de enero a marzo del 2019 a la farmacia de medicinas por medio del SDMDU.....</i>	<i>118</i>
<i>Tabla 10. Errores detectados en el manejo de anticoagulantes</i>	<i>122</i>
<i>Tabla 11. Opinión de los profesionales: “Considera que en la dispensación el omitir la boleta del protocolo institucional en forma física y que solo esté reportado en el EDUS ayudó en el proceso”</i>	<i>124</i>
<i>Tabla 12. Opinión a los profesionales; “Si se han detectado errores de medicación, ¿cuáles considera que han sido los que se han reportado con frecuencia?”</i>	<i>126</i>
<i>Tabla 13. Anticardiolipinas.....</i>	<i>137</i>
<i>Tabla 14. En relación con la cantidad de muestras procesadas para confirmar el SAF, ¿se ha notado un aumento de las mismas?</i>	<i>138</i>

Índice de Abreviaturas

Abreviatura

Significado

aFL	Antifosfolipídico.
BINASSS	Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad de la Caja Costarricense de Seguro Social.
CCSS	Caja Costarricense del Seguro Social.
CFU-GEMM	Colony forming unit that generates myeloid cells.
CCF	Comité Central de Farmacoterapia.
CFU-B	Unidad formadora de colonias del basófilo.
CHCM	Hemoglobina corpuscular media.
DDAVP	Desmopresina.
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular.
HIV	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
HMO	Oligosacáridos bifidogénicos.
HRACG	Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.
IL	Interleucina
INR	International Normalized Ratio.
LES	Lupus Eritematoso Sistémico.
LOM	Lista Oficial de Medicamentos
MCH	Complejo de histocompatibilidad.
NK	Natural killer.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PCC	Concentración de complejo de protrombina
PFC	Plasma Fresco Congelado.
PID	Deficiencias inmunitarias primarias.
PMN	Polimorfonucleares.
PRM	Problema Relacionado con los Medicamentos.
QAPM	Quininógeno de alto peso molecular

rFVIIa	Recombinante.
SAF	Síndrome Antifosfolipídico.
SAFC	Síndrome Antifosfolipídico Catastrófico.
TPI	Treponema Pallidum Immobilization Test.
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada.
VCM	Volumen Corpuscular Medio.
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory.
vWF	Factor von Willebrand.

DEDICATORIA

En primer lugar, este trabajo está dedicado a mi Dios, que nunca me dejó de apoyar, ni desvanecer, ni dejar de darme fuerzas, ni mucho menos tirar la toalla en muchas situaciones difíciles; más, al contrario, siempre en cada día y cada momento me muestras que estás a mi lado, por lo que me permite estar hoy terminando esta bonita etapa para bendecirme con otra más hermosa. ¡A Dios gracias!

Por otra parte, y no menos importantes, a mis padres, en especial a mi madre, que gracias a ella y a su ejemplo soy la mujer que soy hoy. No es perfecta, pero en sus adversidades me enseñó a luchar por lo que se anhela, ser valiente, perseverante, por tenerme una palabra siempre de consejo y optimismo, por enseñarme que todas las veces que se tenga que caer se debe levantar. ¡Gracias, mamita hermosa, porque sos mi ejemplo y estoy orgullosa de ser tu hija!... ¡Todo lo que soy te lo debo a tí!

A mis hermanas, (Karina, Marjorie, Kassia), hermano (Rey), papá “Tony” y sobrinos (Jovanna, María Fernanda, Melanie, Mauro) que, aunque seamos una familia pequeña, no deja de ser tan valiosa y especial. Gracias por siempre reír, llorar, acompañarme y darme una palabra de aliento en los momentos precisos, sin juzgarme más; al contrario, apoyarme. ¡Gracias Dios, por mi familia!

A mi novio Harys, por estar en cada momento y entender lo sacrificado que es ser estudiante; gracias por apoyarme en cada paso.

Las amistades son un tesoro cuando de veras tenemos la bendición de poder llamar a algunas personas con ese término. Gracias por siempre apoyarme, estar ahí, aconsejarme y tener fe en mí, gracias mi Patri, Bertita, Adriana, Eunice, Gabriela Rodríguez, Sharito, Ruth entre otras.

Este trabajo no hubiera sido posible por dos excelentes profesionales, a quienes les agradece eternamente, por ayudarme con sus conocimientos, experiencia y cariño: gracias Dra. Nidia Carmona Castro y Dr. Luis Diego Brenes Vargas, estoy muy honrada con que ustedes sean mis tutores y guías en este proceso.

Kathleen Auxiliadora López Andrades

Agradecimiento

Gracias, Dios, por bendecirme en cada instante, y por permitirme llegar a este valioso momento, la gloria y la honra sean para Ti.

A mis padres Bosco y Martha, por estar en cada momento desde que me trajeron a este mundo, y con cada momento mostrarme su amor incondicional.

A mis hermanas, hermano, papá “Tony”, sobrinas y ahora sobrino, gracias por estar en cada momento sin reprochar, y más bien unirme más a ustedes, por ser mi motor y orgullo.

A mi novio Harys, por entenderme, ayudarme y apoyarme en todo momento.

A mis amigos, que siempre lloramos, reímos, por esas palabras de aliento y ánimo, a todos ustedes mi agradecimiento por estar ahí.

Agradezco muy de corazón a cada profesor(a) que fueron, desde mi primer día en la universidad, mi guía, admiración y ejemplo, pero sobre todo por obligarme a luchar por lo que se quiere. A todos ustedes gracias por todo, por cada enseñanza; a cada uno de los profesionales que con sus conocimientos plasmaron su aporte a mi vida en este trabajo, en especial a mi tutor, Dr. Luis Diego Brenes Vargas, por haber sido un pilar importante en este proyecto, y siempre mi guía, para poder culminarlo con éxito; definitivamente, un profesional ejemplar que, a pesar de la prueba tan fuerte que estaba pasando, nunca me dejó; al contrario, continuó hasta el final, un ejemplo de ser humano, profesional y don de docencia. Un abrazo hasta el cielo, totalmente dedicado este trabajo a su persona. ¡Y a todos, gracias!

Gracias de antemano a la Dra. Nidia Carmona Castro, por ayudarme nuevamente a encaminarme, guiarme y culminar este proceso, pero sobre todo darme el privilegio de ser mi tutora, ¡muchas gracias, doctora!

“El objetivo de la vida es la gratitud; no tiene ningún sentido no apreciar las cosas; y no tiene ningún sentido tener más de algo si no lo aprecias”.

Gilbert K. Chesterton

Kathleen Auxiliadora López Andrades

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome antifosfolipídico es considerado como una enfermedad autoinmune sistémica, la cual está ligada a eventos de tipo trombótico venoso, arterial y microvascular, en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos persistentes; también es ligeramente asociada a otras enfermedades autoinmunes, como es el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), donde se puede presentar una serie de factores y categorías que complican aún más la condición de las pacientes que la padecen, Este síndrome presenta diferentes tipos según donde esté la afectación (García, 2018).

Entre sus diferentes tipos se encuentra el síndrome antifosfolipídico trombótico, el cual hace referencia a trombosis venosa, arterial o microvascular principalmente. Por lo mencionado anteriormente y su complejidad, es de suma importancia caracterizar a cada uno, y con ello verificar si el manejo del tratamiento es el adecuado, en especial en mujeres embarazadas, por las implicaciones que conlleva (García, 2018)

Uno de los grandes retos es diferenciarlos de otras condiciones, el uso de triple terapia para disminuir la mortalidad, por lo que es necesario desarrollar opciones de tratamiento, que permitan una adecuada farmacoterapia. Además, Hernández (2020)

Es por esta razón que es necesario el contar con un protocolo, donde se guíe al profesional en la elección del tratamiento farmacológico, y se tenga presente, según el caso de efectos teratogénicos, la supervisión por el marco interdisciplinario en salud (Pérez, 2013).

El síndrome antifosfolipídico representa una problemática de salud pública, donde la prevalencia es del 1-5% en la población; esto va de la mano con el poco conocimiento que se tiene de la enfermedad, siendo de gran interés para el sector de salud, aunque sea baja, en comparación con la población en general, pero de igual forma se debe prevenir una afectación de pérdida fetal de forma oportuna, donde suele darse por este síndrome, y esto ha provocado un reto, al encontrar el equilibrio entre presentar hemorragias o desarrollar enfermedades trombóticas (Barrero, 2018).

De acuerdo con Rodríguez (2015), en la experiencia en países en desarrollo se desconoce el problema del síndrome como tal; esto se puede asociar a que las pruebas que se deben realizar

tienden a ser muy costosas; no existe una uniformidad de criterios en cuanto a pruebas de laboratorio para el abordaje clínico, entre otras causas, creando más recomendaciones a la importancia de contar con personal calificado, en el cual pueda generar un diagnóstico diferencial con otras patologías.

Por consiguiente, Grand (2016) hace mención a varios estudios, en los que el uso de heparina con la histopatología placentaria, estudios con Doppler y por la clínica de la paciente, reflejan que todavía no está claro cuál embarazo podría beneficiarse con el uso de esta terapia farmacológica, y cuándo debería iniciarse este tratamiento.

A su vez, se ha visto el problema al no tener una línea clara en la forma de farmacoterapia acorde con los pacientes, donde la utilización de tratamiento es vital tanto para la paciente que lo padece como para el producto que llegue a término, por lo que obtener una guía más estandarizada a nivel mundial es muy importante, y más que, como en otras patologías, Costa Rica (Grand, 2016).

La carencia de investigaciones más recientes, en relación con el tema y el mejor abordaje terapéutico, tanto de pruebas de laboratorio como de los tratamientos según el tipo y/o etapa del embarazo, tienden a ser una problemática en Costa Rica. (Sauma, Sancho y Villalobos, 2007).

En mujeres, que ya por su condición presentan trombofilia y además, quedan embarazadas, se incrementa el doble el riesgo de un desprendimiento placentario, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal y alta probabilidad de aborto; por lo que la terapia anticoagulante, durante este periodo, ya sea como prevención o como tratamiento, es primordial en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (Salinas, Naranjo, Retamales, Aday y Lara, 2006).

Uno de los mayores problemas con la terapia de anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular es su administración, porque la técnica utilizada varía según varios aspectos como: el sitio de aplicación, ya que hay sitios de preferencia y mucho más recomendados que otros por el tipo de medicamento, además de la técnica de no retirar el aire que incorporan las presentaciones precargadas antes de su administración, y el punto de no masajear la zona de punción; por lo que, si la persona que administra no conoce estas indicaciones del fabricante, esto aumenta la probabilidad de complicaciones locales, desde necrosis de piel hasta hematomas de pared, con

graves repercusiones hemodinámicas para la paciente (Alcahúd, Iglesias, Lázaro, Córcoles, González, Laserna, Sánchez y Simarro, 2009).

En el caso del uso de la enoxaparina sódica, ha ido desplazando a otras alternativas farmacológicas como la heparina sódica no fraccionada, pues ha presentado mejores resultados en sus propiedades farmacológicas, mayor seguridad y comodidad en su administración. Sin embargo, a pesar de sus beneficios, se han reportado complicaciones locales, principalmente en el mal uso o método de administración, que ha llevado a complicaciones, desde dolor en la zona de punción hasta hematomas, provocando necrosis cutáneas (Lazo y Cadena, 2017).

También, Lazo y Cadena (2017) hacen énfasis en que el uso de enoxaparina, junto con otros medicamentos que el paciente utilice para otras patologías, incrementa el riesgo de potenciar los efectos; esto puede deberse al efecto sinérgico en cuanto a su toxicidad, provocado por la combinación de fármacos, reacciones adversas, a la medicación por interacciones medicamentosas, pudiéndose evitar o hasta prevenirse, por la educación tanto del personal de enfermería, como principalmente del farmacéutico.

Con base en lo anterior, se presenta la siguiente interrogante:

¿Qué puntos de mejora se pueden encontrar en el proceso de despacho, dispensación y educación continua en las pacientes que reciben Enoxaparina Sódica, que padecen del Síndrome Antifosfolípídico en etapas gestantes en el Hospital R.Á. Calderón Guardia, en el periodo setiembre 2020 a julio 2021?

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar el procedimiento utilizado en la prescripción y despacho de la Enoxaparina Sódica SC en el tratamiento del Síndrome Antifosfolipídico de la mujer gestante, para la elaboración de una propuesta de protocolo interno, que mejore la educación brindada a las pacientes atendidas tanto en el servicio de consulta externa como a las egresadas del salón de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS.

Objetivos Específicos

Determinar las condiciones actuales de dispensación utilizada en la educación integral con el uso de la Enoxaparina Sódica en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, para el tratamiento en las pacientes gestantes con el síndrome antifosfolipídico.

Identificar los errores de medicación encontrados durante la dispensación del despacho y durante la aplicación de la Enoxaparina Sódica, que se realiza tanto en el servicio de consulta externa como en las pacientes que son egresadas del servicio de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS.

Elaborar un protocolo interno de dispensación activa para el uso adecuado, mediante un modelo educativo que sirva de soporte y guía al personal multidisciplinario, tanto en el servicio de consulta externa como en las pacientes que son egresadas del servicio de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS.

JUSTIFICACIÓN

Según comentan Cervera, Rodríguez y Espinosa (2018), se debe hacer énfasis en los tratamientos según la variante del síndrome antifosfolipídico catastrófico, ya que la forma más común se relaciona con el tipo protrombótico, por lo que, según sea la afectación, así será el tratamiento, y el uso de la combinación de anticoagulación, principalmente con el tratamiento de heparina, que es uno de los más recomendados, pues, a pesar de que no se conocen completamente los mecanismos farmacológicos en estas pacientes, inhibe la unión a los anticuerpos antifosfolipídicos a la superficie celular. Por eso se recomienda tener cuidado con la relación entre el anticoagulante oral y la heparina, porque es primordial la intervención de un equipo multidisciplinario; para esto, en la mejora del problema en el puerperio, se sugiere cubrir, por no menos de seis semanas, con dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular.

Por otro lado, esta investigación es de relevancia social, ya que, al seguir investigando sobre la importancia del tratamiento en esta etapa del embarazo en estas pacientes, según mencionan Limper Leeuw y Lely (2019), en aquellas que presentan estos anticuerpos antifosfolipídicos en la etapa de embarazo, donde las complicaciones pueden ser de alto riesgo, y principalmente en el primer trimestre del mismo, y por todas las posibles entidades, llámese preeclampsia, muerte intrauterina, nacimiento prematuro, abortos espontáneos, entre otros, se hace mención a que se ha visto que el tratamiento actual, basado en aspirina en dosis bajas y heparina de bajo peso molecular, ayudan a aumentar un mejor pronóstico en su etapa gestante, teniendo un aumento en el porcentaje de embarazos exitosos.

También, se hace referencia a llenar ese vacío de información, principalmente en estas pacientes que presentan el síndrome antifosfolipídico, del cual es fundamental conocer el abordaje obstétrico, al administrar aspirina y una dosis profiláctica de heparina en bajo peso molecular, donde todo depende de la clasificación que se logra detectar, según la paciente, si hay presencia de menos de tres abortos espontáneos, todo esto para evitar un sobretratamiento en cada caso (Limper *et al.*, 2019).

Por lo anterior, Limper *et al.* (2019) sugieren beneficiar, mediante un seguimiento clínico, exámenes periódicos; si persisten las complicaciones, se puede aumentar la dosis terapéutica o inclusive, según indican los expertos, si la paciente tiene antecedentes de anticoagulación

terapéutica antes de quedar embarazada, se debe cambiar a una dosis terapéutica de heparina de bajo peso molecular, y añadir dosis bajas de aspirina, pero todo esto todavía carece de información o estandarización de un guía.

Además, es importante mencionar que el síndrome antifosfolipídico es una enfermedad rara, difícil de diagnosticar. Se comenta que los ensayos clínicos bien diseñados son muy escasos y no hay una guía formal bien diseñada, por lo que es crucial toda ayuda de recomendaciones obtenidas en la práctica clínica, con aportes de los centros de colaboración e investigación; esto provocaría implicaciones trascendentales en la medicina basada en evidencia y la práctica diaria de los pacientes que presentan esta patología, ayudando a tener, a futuro, una guía oficial y formal para dar un mejor abordaje (Limper *et al.* 2019).

Por otra parte, toda información recopilada ha mejorado a lo largo del avance del estudio del síndrome en un mejor conocimiento para un mejor manejo, ya que Valverde (2020) comenta que el manejo obstétrico se basa en tratamiento preventivo, pero en otros análisis, a pesar de todo, hay casos de pacientes que presentan preeclampsia, requiriendo una interrupción brusca del embarazo.

El propósito de un mayor conocimiento en el tratamiento es alcanzar un embarazo a término sin complicaciones, con una base de manejo terapéutico; en algunos casos el ácido acetilsalicílico a dosis bajas con HBPM, donde las pruebas de laboratorio anticuerpos anti-Beta 2- glicoproteína, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico dan positivo, y esto ayuda a confirmar el síndrome a antifosfolipídico, que generalmente da positivo en paciente con pérdidas gestacionales recurrentes (Valverde, 2020).

Existen guías internacionales, como la Guía clínica de la Federación Latino Americana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia [FLASOG], en las cuales se basan los criterios de clasificación en cuanto a factores de riesgo, ventajas, desventajas, elección de terapias de anticoagulantes y su dosificación, además del manejo del monitoreo en cuanto a lo largo del tratamiento en las pacientes embarazadas, a quienes debe administrárseles terapia con enoxaparina sódica, como es el caso de las pacientes que padecen el síndrome antifosfolipídico (Mejía, Martínez, Montes de Oca, Bolatti y Escobar, 2014).

Por consiguiente, es indispensable, por el delicado balance de los riesgos tromboembólicos que puede poseer la madre y los riesgos de hemorragia del feto al anticoagular a la mujer embarazada, se requiere realizar un abordaje y manejo de estas pacientes embarazadas que presentan este síndrome, y un adecuado protocolo establecido por las autoridades de salud, que permita una monitorización consensuada en los servicios de los diferentes hospitales del país, para poder brindar mayor seguridad a estas pacientes en quienes, por evidencia clínica, se requiere este tipo de terapia, en relación con las últimas actualizaciones de las guías internacionales, donde los médicos obstetras se basan para su tratamiento farmacológico, ya que es muy importante tener la dosis adecuada y la eficacia de las HBPM, y la revisión del uso de la misma durante todo el embarazo, según mencionan Ramón, Nájera, Page del Pozo, Sánchez y Roldán (2014).

En el país, la Caja Costarricense del Seguro Social utiliza un protocolo de uso institucional de enoxaparina para anticoagulación, en el que el médico debe llenar este formulario con información básica, y que menciona la condición por la que se le debe prescribir este tratamiento, y a su vez, adjuntar la receta del mismo para que se le despache el fármaco. Sin embargo, esto se dará hasta que el comité de farmacoterapia apruebe el tratamiento de la paciente pues es de forma individualizada la aprobación (CCSS, 2016)

No obstante, muy recientemente, el comité de farmacoterapia dirigió la circular DFE-AMTC-0523-2021, donde realizó unas modificaciones en los lineamientos utilizados en la enoxaparina de 80mg, por lo que la finalidad en el uso de restricciones consiste en autoriza su despacho para uso domiciliario en anticoagulación plena, al omitir el llenado del formulario para su prescripción, anotando solamente el diagnóstico en el sistema EDUS, y solo se debería poner en la parte de indicaciones, al justificar su uso (CCSS, 2021)

Estos medicamentos, como las heparinas, son de alto riesgo, debido al mal empleo, no adecuado, causando una alta probabilidad de daños graves, o inclusive hasta la muerte. Es por ello que mencionan Manresa, Nájera, Page, Sánchez, Sánchez y Roldán (2014), que es importante tener claros y estandarizados tanto la dosificación como el seguimiento de los tratamientos, mediante un protocolo que guíe a los profesionales en el abordaje de la educación, sobre el empleo de estos tipos de fármacos, para minimizar al máximo el riesgo con su adecuada administración, al aplicarse a cualquier tipo de pacientes, y más a los pacientes con características especiales.

Es por ello que, en una reunión realizada este año en curso con la doctora Rebeca Arias Durán, jefa del Servicio de farmacia del Hospital R.Á. Calderón Guardia, se determinó la importancia de tener a la mano una guía como modelo educativo, siendo utilizada en la atención farmacéutica, ya que es un área fundamental de soporte al paciente, para una adecuada adherencia al tratamiento prescrito por el médico; además de la certeza de que el paciente tendrá mayor conocimiento del mismo, permitiendo mayor continuidad en su tratamiento, y una atención más individualizada con las pacientes, lo anterior como lo menciona. Herrera (2002).

Agrega Herrera (2002), que dada la necesidad, se requiere de la implementación de un protocolo interno, que sea de ayuda en la dispensación activa, a medida que cuando se reciba una receta en la farmacia, y en su prescripción el medicamento sea enoxaparina sódica para el tratamiento en embarazadas, se pueda estandarizar el proceso para su referencia al consultorio de atención farmacéutica, donde se pueda comenzar con la educación relevante sobre el síndrome antifosfolipídico y la finalidad de su tratamiento.

ANTECEDENTES

Antecedentes Históricos

En el artículo “La historia del síndrome antifosfolipídico” se argumenta, en una línea marcada en el tiempo desde 1906, y con diferentes facetas de investigación por pruebas de laboratorio, que el síndrome antifosfolipídico se logró descubrir después de que se realizó una serie de estudios *in vitro* en varios pacientes que presentaban diferentes patologías, menciona Iglesias-Gamarra (2008), entre ellos con una correlación inicial, que se demostraba por la época como un estado protrombótico, que se dio en 1983 con una paciente que presentaba pruebas serológicas en algunos casos de forma positiva como, por ejemplo, los anticuerpos anticardiolipinas, pero negativas para detección de lupus, que era la enfermedad que en ese momento se estaba investigando; esto conllevó a implementar nuevas técnicas de tamizaje, desde los anticoagulantes circulantes y los factores de coagulación hasta el origen de la cardiolipina.

En relación con lo anterior, en el artículo “Historiografía de los diferentes eventos que entrelazan la estructuración del síndrome antifosfolipídico”, se menciona la importancia de los

hallazgos clínicos y los descubrimientos de estudios de laboratorio, cuando, en 1906, se hizo en pacientes con sífilis la primera descripción de un antifosfolipídico aFL, a través de una técnica de fijación con éxito por estudios previos de antígeno-anticuerpo, por medio de extractos lipídicos de hígado de fetos afectados por la forma congénita de la enfermedad, donde se consiguió detectar y cuantificarse el diagnóstico de la sífilis, pero además fue la primera prueba serológica que mostraba antifosfolípidos (Iglesias-Gamarra, 2008).

Con respecto al artículo “Diagnóstico de laboratorio de anticuerpos antifosfolipídicos/2016”, se explica lo siguiente: en lo que respecta a la historia, se logra visualizar la detección de los primeros anticuerpos antifosfolipídicos en 1906, cuando se hacía, mediante ensayos, una evaluación en pacientes que presentaban una enfermedad de transmisión sexual llamada sífilis, en la cual se les efectuó el ensayo de una prueba llamada VDRL, donde en medicina se hace este tipo de prueba, de tipo serológico, para realizar un tamizaje de esta enfermedad por su alta sensibilidad. Por eso, se reconoció que muchos pacientes no presentaban la enfermedad de sífilis, pero que estaban presentando resultados positivos a la prueba, y a esas reacciones se les empezaba a llamar falsos positivos biológicos para sífilis, dando a su vez, la apertura a falsos positivos de otras enfermedades, que por la época también se detectaban de esta manera (Forastiero, 2016).

Según indica Iglesias-Gamarra (2008), lo anterior se remonta desde el comienzo del siglo XX, donde se investigaba la bacteriología y la microbiología en Europa, por un grupo de investigadores que trabajaban en este tiempo en pruebas que ayudarían en la afirmación de las enfermedades del momento, que eran la tuberculosis y la sífilis. Ahí utilizaron hígados de recién nacidos contagiados con esta enfermedad, además de otros tejidos, en especial corazón de bovinos, la técnica empleada en 1940, para poder hacerlo, mediante diferentes técnicas de tinción y fijación, y poder visualizar al microscopio, además de adicionar técnicas utilizadas por Wasserman, para lograr incrementar la sensibilidad de los antígenos, todo esto evolucionando la técnica, hasta que marcó un derrotero en la historia del lupus y del síndrome antifosfolipídico.

Todo esto desencadenó en 1943 el estudio de las proteínas plasmáticas, que se presentaban con la enfermedad de lupus, ya que se estaban presentando de igual forma reacciones falso positivas para la sífilis. Es por ello que, para 1949, Nelson y Mayer describen una técnica llamada “The Treponema Pallidum Immobilization Test” o TPI, donde básicamente consiste en inmovilizar

el treponema, y su hallazgo más importante fue concluir que no ocurría en ausencia de infección por treponema, y así se logró diferenciar las falso positivas de las que no lo eran (Iglesias-Gamarra, 2008). Esto, a su vez, ayudó además en el lupus, pues pudieron observar que variaba según los factores que lo podían desencadenar, como sensibilidad, según la etapa de aplicación, aunque se estaba cerca, pero insuficiente para correlacionar con las pruebas serológicas, y ni con el anticoagulante con las manifestaciones hematológicas en la época, y menos aún del síndrome antifosfolipídico.

Alrededor de los años 50 todavía no se tenía una clara congruencia en la clínica del lupus, como el abordaje del laboratorio, ya que había pruebas en que no se tenía con claridad la relación, en especial con la anticoagulación y/o las manifestaciones hematológicas en relación con el lupus, y mucho menos con el síndrome antifosfolipídico, hasta que se realizó una publicación de 138 casos, en la que se tomaron los aspectos clínico-patológicos serológicos, y esta contribuyó al entendimiento de la relación en cuanto al lupus con la relación de la serología falso positiva y el anticoagulante lúpico, además de los anticuerpos anticardiolipinas (Iglesias-Gamarra, 2008). Es hasta 1982 que se empieza a tener una descripción del síndrome antifosfolipídico, pero a pesar de carecer de limitaciones, se establece un criterio de las serologías falso-positivas, donde se hace la salvedad de que si se refiere a primario es de tipo aislada, y si es secundario es de complemento con otra enfermedad, como el lupus.

Esto desencadena que en 1975 Harrys y cols., en dos artículos, en los que expresan la fuerte relación de la trombocitopénica idiopática, provocando que, en 1975 Nilsson, Astedt, Hedner y cols., o sea 21 años después de que aconteciera el descubrimiento, lo reafirman. Al respecto, Iglesias-Gamarra (2008) menciona que: “muerte uterina y anticoagulante circulante (antitromboplastina) en una mujer aparentemente sana, quien sufrió tres pérdidas fetales. En la placenta se observó necrosis, depósitos fibrinoides y múltiples infartos es decir la vasculopatía del S.A.F. Grennan y cols.” (p. 232). Esto provocó que se caracterizara esta vasculopatía placentaria de forma inmunológica en las pacientes que presentan lupus, y ocasionó dos años después que se relacionaran pacientes con lupus, lesiones trombóticas en pacientes con anticoagulante lúpico circulante, asociando la trombosis vascular con el anticoagulante lúpico.

Antecedentes Internacionales

Describe Correa (2002), en dos estudios clínicos de diferentes de pacientes realizados en Chile, mostrando los antecedentes médicos históricos y resultados efectuados a las embarazadas, donde se evidencian abortos habituales, y que después de diagnosticadas por el síndrome antifosfolipídico, del cual se le da tratamiento según las guías, se observa una mejora con el uso de heparina 5000UI/12h vía cutánea, ácido acetil salicílico 100mg/día oral. Además, menciona que se recomienda usar heparina solo al principio (primeras diez semanas) y al final (48h previas al nacimiento del neonato), y los anticoagulantes orales se administran durante el resto de la gestación. Es importante controlar el INR y asegurarse que no exceda 2,0. Es importante también tener prevención si es de tipo primario, con una vigilancia durante todo el embarazo, que debe valorarse con Doppler dúplex del sistema venoso de las extremidades inferiores. Durante el puerperio se recomienda el uso de anticonceptivos orales en las seis semanas que siguen al parto, y si se habla de tipo secundario, se debe recibir el tratamiento completo durante todo el embarazo.

Por otra parte, Castellano (2003) menciona diferentes estudios donde se han detectado anticuerpos antifosfolipídicos entre el 2% y el 5% de las personas sanas, y la prevalencia de dichos autoanticuerpos aumenta con la edad. Algunos autores han cifrado la incidencia del síndrome antifosfolipídico, ahí por cada cinco casos nuevos por cada 100 000 habitantes/año, y la prevalencia en 40-50 por cada 100 000, aproximadamente, ya que, no se tiene con certeza la incidencia y la prevalencia. Cuando se presenta asociación con otros fármacos, aparece más frecuentemente la trombosis; entonces se sugiere suspender el fármaco inductor, donde se debe tratar con anticoagulación durante varios meses, hasta que desaparezcan los autoanticuerpos.

Según se explica en el estudio EPCOT en Europa, las complicaciones en los embarazos se deben a abortos recurrentes en sus primeras etapas, y en sus etapas tardías provocan muerte fetal, preeclampsia, desprendimiento; esto se asocia a un estado protrombótico, provocando una hipercoagulabilidad. Menciona que el riesgo es mayor cuando se encuentra una trombofilia adquirida o hereditaria, y en el caso del síndrome antifosfolipídico se considera de tipo adquirida (Ravenna, 2016). Es por ello que las heparinas de bajo peso molecular se consideran muy efectivas en cuanto al tratamiento del síndrome antifosfolipídico, mejorando esta problemática, caso que no se registra en estudios de abortos recurrentes sin presencia de trombofilias.

De acuerdo con Teixidó (2014), menciona que este puede llegar a crear confusión entre el síndrome antifosfolipídico con el lupus, por lo que esto tiende a provocar, en algunas ocasiones, un error en el tratamiento, ya que alrededor del 30 al 40% de los pacientes con lupus presentan anticuerpos antifosfolipídicos, de los cuales un 20 al 50% llegan a presentar clínica compatible con síndromes antifosfolipídicos y problemas de trombosis. Por eso, es importante si las manifestaciones obstétricas del 5% al 20% de las mujeres tienen anticuerpos antifosfolipídicos, y tener presente, al momento de diferenciarlos del lupus, en casos de preeclampsia grave, que en la semana 34 tiende a aparecer, del cual el 11% al 17% de estas pacientes son positivas para anticuerpos, por lo que es crucial el manejo adecuado, la sintonía y comunicación del grupo multidisciplinario, además de un tratamiento adecuado que es crucial.

Pannain (2019) manifiesta que se realizó una revisión bibliográfica de artículos pertenecientes a las bases de datos de PubMed, SciELO y BIREME, donde se asocia una infertilidad primaria, además de efectos negativos por parte de los anticuerpos antifosfolipídicos directamente asociados a la placentación, insuficiencia placentaria y pérdida fetal. Además, comenta que, según los criterios de Sapporo 2006, se considera a una paciente con síndrome antifosfolipídico cuando presenta al menos un criterio clínico asociado a uno de laboratorio, haciendo un intervalo mínimo de 12 semanas desde el evento clínico.

Describe también Pannain (2019), un metaanálisis del 2006, donde menciona que el aborto recurrente es <13 semanas de edad gestacional; la prevalecía mundial de infertilidad es del 9%, siendo la prevalencia mundial de la infertilidad de 60 meses en Europa del 1,5%, teniendo una alta e importante asociación entre los antifosfolipídico y la infertilidad femenina, aunque se vio disminuida la tasa al 31%, cuando se asoció al anticoagulante lúpico.

Se hizo un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo, en una revisión de abortos espontáneos obstétricos, un tratamiento actual que constaba de 30 pacientes con síndrome antifosfolipídico (35 embarazos). Se observó que en el tratamiento preventivo de este síndrome se trataron con anticoagulación y antiplaquetarios, por lo que se realizó la aplicación de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular y aspirinas en dosis bajas, dando un buen resultado en recién nacidos, entre el 70% y un 80%, y se han sugeridos nuevos fármacos, como los

antipalúdicos, la pravastatina, la hidroxicloroquina, pero todavía no se cuenta con estudios que confirmen su respuesta farmacológica con este tipo de pacientes (Schreiber, 2019).

Según el autor Schreiber (2019), por otro lado, se menciona que la pérdida tardía en el embarazo se asocia a las diez semanas de gestación, y la muerte fetal se da después de las 20 semanas, por lo que OMS le da el significado a todo bebé que nace “sin signos de vida”. Cabe recalcar que toda mujer, quien se da cuenta de que se encuentra en estado de embarazo, debe tener todos los cuidados y asesoramiento para tener el mejor manejo y riesgos ante cualquier situación de riesgo; es por ello que influye y es de mucho cuidado el historial médico que la paciente presente, así como si ha tenido todos sus partos a términos, o bien, si ya ha tenido antecedentes accidentes cerebro cardiovasculares recurrentes.

Antecedentes Nacionales

Se indagó en la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas (UIA), en la Universidad Iberoamericana (UNIBE) y en la Universidad de Costa Rica, donde no se encontró ningún trabajo final de graduación relacionado con la presente investigación.

En un estudio realizado en Costa Rica, en el hospital México, en el servicio de obstetricia, en un periodo comprendido entre enero de 2002 y diciembre de 2004, se buscó determinar la asociación entre los anticuerpos antifosfolipídicos y las complicaciones en la gestación, donde se tomó un mínimo de 80 pacientes, recolectando datos de 138 casos y 271 controles, el 39,9% en San José, en Heredia un 26,8%, y en Alajuela el 24,6%. Esto lo indica Roubier Rojas-Barahona (2007), donde se encontró evidencia de asociación entre los anticuerpos antifosfolipídicos y los fracasos de embarazos en mujeres en Costa Rica, dando un análisis no variado y multivariado, más un historial de embarazos previos y una alta relación entre anticuerpos antifosfolipídicos en los abortos o fracasos de embarazo.

Al no haber un perfil epidemiológico en Costa Rica, de pacientes que presentan este síndrome, se analizó el comportamiento clínico de la enfermedad, en el hospital San Juan de Dios; ahí se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes valorados entre abril del 2018 y abril 2019, donde, comenta Quintana (2019), la mayoría de mujeres, un 87% con promedio de 33 años, tuvo manifestaciones tromboticas venosas, y un 13% arteriales, y se observó que tenían un

perfil de anticuerpo más frecuente de tipo alto riesgo (Al positivo), y las complicaciones obstétricas más frecuentes fueron tardías, principalmente con pérdidas gestacionales, luego de diez semanas, con el 80%.

Se documentó un caso clínico con una paciente en Costa Rica, en el hospital San Juan de Dios, según comentan Calderón y Cordero (2020), que la necesidad del manejo obstétrico de la enfermedad se basa principalmente en el tratamiento farmacológico, y donde se observa que un grupo importante de pacientes presentan manifestaciones refractarias. Es por lo que, en un caso de una paciente de 24 años recientemente diagnosticada con el síndrome, se le realizaron exámenes de rigor para estas pacientes, y se obtuvieron resultados elevados en las pruebas específicas para estas pacientes, y presentaba preeclampsia, por lo que se procedió a una cesárea de emergencia. Se concluyó que el tratamiento se basa en el propósito de alcanzar un embarazo a término sin complicaciones, y se expone la necesidad de más estudios clínicos sobre tratamientos alternativos.

En un estudio de posgrado en la Universidad de Costa Rica, se hizo una revisión de 32 artículos con referencia a valoración inicial, factores pronósticos y tratamiento de pacientes con lupus asociado o no a síndrome antifosfolipídico que desean un embarazo, donde se realizaron varias revisiones: de 202 embarazos, 186 tuvieron anticoagulante lúpico negativo, con un total de pérdida gestacional del 9%, y en pacientes con anticoagulante lúpico positivo de un 36%, aun sin tener el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico previo, menciona Sattler (2016), donde concluyó que tanto en el lupus eritematoso sistémico como en el síndrome antifosfolipídico, asociados o no, afecta a mujeres durante la edad reproductiva, entre los 20 y 35 años.

PROYECCIONES

El presente trabajo de investigación pretende elaborar un protocolo interno sobre el uso en la administración, mediante una educación continua de la enoxaparina sódica, que es utilizado en el Hospital R.Á. Calderón Guardia en las pacientes que presentan el síndrome antifosfolipídico, ya que, a pesar de que el personal de enfermería es el que suele darles esa educación a las pacientes embarazadas que padecen esta enfermedad, pero no siempre, se logra llegar a todas, por lo que se les da el medicamento de aplicación en casa, donde la administración la realizan personas cercanas a ellas, pero por la falta de conocimiento de la forma correcta de administración y el modo adecuado de utilización, se provocan errores de medicación, que serán muy perjudiciales, desde

leves hasta graves, por lo que proporcionando una buena guía, a través de un protocolo interno, donde sirva para fortalecer el trabajo ya hecho, tanto de enfermería como farmacia, ayuda a la adecuada administración y conocimiento en educación del medicamento.

- Determinar las condiciones actuales de dispensación utilizada en la educación integral del personal de salud con el uso de la enoxaparina sódica en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, para el tratamiento en las pacientes gestantes con el síndrome antifosfolipídico.
- Identificar de los posibles errores de medicación encontrados durante la dispensación del despacho, y durante la aplicación de la enoxaparina sódica, que se efectúa tanto en el servicio de consulta externa como en las pacientes que son egresadas del servicio de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, de la CCSS.
- Elaborar de un protocolo interno de dispensación activa para el uso adecuado, mediante un modelo educativo que sirva de soporte y guía al personal multidisciplinario, tanto en el servicio de consulta externa como en las pacientes que son egresadas del servicio de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Sistema inmunológico

En un organismo vivo tiene un conjunto de diferentes relaciones entre órganos, sistemas, microorganismos en forma armoniosa, donde puede ser eventualmente interrumpida por cualquier agente que produce alguna amenaza de cualquier índole, en la cual el organismo como tal activa una serie de alarmas capaces de provocar un estado de alerta y, por detectar el peligro, procede a activar la defensa necesaria para combatir y promover la integridad del organismo completo. Menciona Boticario (2013), que este puede ser de tipo externo o interno, oportunista ante la eventual necesidad de aumentar su dominio, o con toda la intención de provocar daño en la parte que se encuentra. A esta defensa se le conoce como el sistema inmune.

Todos los organismos alojados en el interior del cuerpo humano deben ajustarse a la variabilidad de cantidad, estímulos, cambios internos, teniendo presente que estas variables no provoquen una alteración de la homeostasia del organismo. Este debe ir respetando el rango, ni por encima ni por debajo del mismo, ya que esto conllevaría a un equilibrio perturbado, provocando una activación de cambios al entorno, ocasionando una respuesta inmune de tipo humoral y celular, a manera de respuesta a estos estímulos (Sánchez, 2007).

Por otro lado, Ballerter (2003) argumenta que el sistema inmune debe proteger al organismo ante agresiones, agentes extraños, oportunistas, virus, bacterias o cualquier otro ser vivo que quiera alterar, ya sea su estructura como su equilibrio; este cuenta con una extraordinaria y compleja integración de diferentes órganos, desde estos, tejidos, células, moléculas que a pesar de que cada una tiene una función independiente en el organismo.

En lo que respecta al origen de los componentes, se explica que estos están localizados en zonas estratégicas, además mencionan Cedillo, López y Gutiérrez (2015), que entre las células del sistema inmunitario más fundamentales están los adenoides, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo, el timo y las amígdalas, muchos de ellos encargados en la duplicidad de células, además de ayudarlas a la maduración de las mismas.

Es de relevancia recalcar que el sistema inmunológico en el ser humano tiende a ser de gran variabilidad entre los individuos, tanto que se puede manifestar tanto a un nivel celular como a uno intracelular, en la capacidad funcional, dando como resultado que, si se compara con los desafíos inmunológicos que se dan en la aplicación de las vacunas, durante el proceso de la estimulación inmunológica (Liston, Carr y Listerman, 2016).

Es, por consiguiente, que en las primeras etapas se ve influenciado por las prácticas alimentarias y, a su vez, también el entorno, como son las ambientales, es por ello que la lactancia proporciona mayor inmunidad al lactante mediante los anticuerpos y citocinas, además de estimular la maduración del tejido linfoide asociado al intestino, tiene microbiota única y es rica en oligosacáridos bifidogénicos (HMO), por lo que se dice que la leche materna involucra la maduración del sistema inmunológico, y es por ello que los primeros años. (Childs, Calder y Miles, 2019).

Función del sistema inmune

Como se mencionó anteriormente, el sistema inmunológico es el responsable de propiciar la protección contra cualquier patógeno, u otra causa que provoque algún estado de alarma perjudicial a la salud humana, por lo que la función, durante dicha respuesta inmune ante cualquier peligro de amenaza, es lo que hace la diferencia entre este sistema y otros órganos diana del cuerpo, manifiestan Claus, Dychus, Ebel, Damaschke, Maydych, Wolf, Kleinsorge y Watzl (2016).

Por lo que su función primordial es mantener la salud en óptimas condiciones; sin embargo, deficiencias inmunitarias primarias (PID) provocarían resultados de disminución o pérdida de algunos tipos de células de inmunidad específicas, como lo son las células T, B o NK, por mencionar algunas, además de que también pueden verse influenciados por una gran variedad de factores, tanto endógenos y exógenos como otras características propias, entre ellas la edad, el género, la exposición a ciertas sustancias consideradas como tóxicas, el estilo de vida (estrés, alimentación, entre otras), generando factores que pueden ser a favor o en otras ocasiones en contra para la salud de cada individuo (Claus *et al.*, 2016).

Partes del sistema inmune

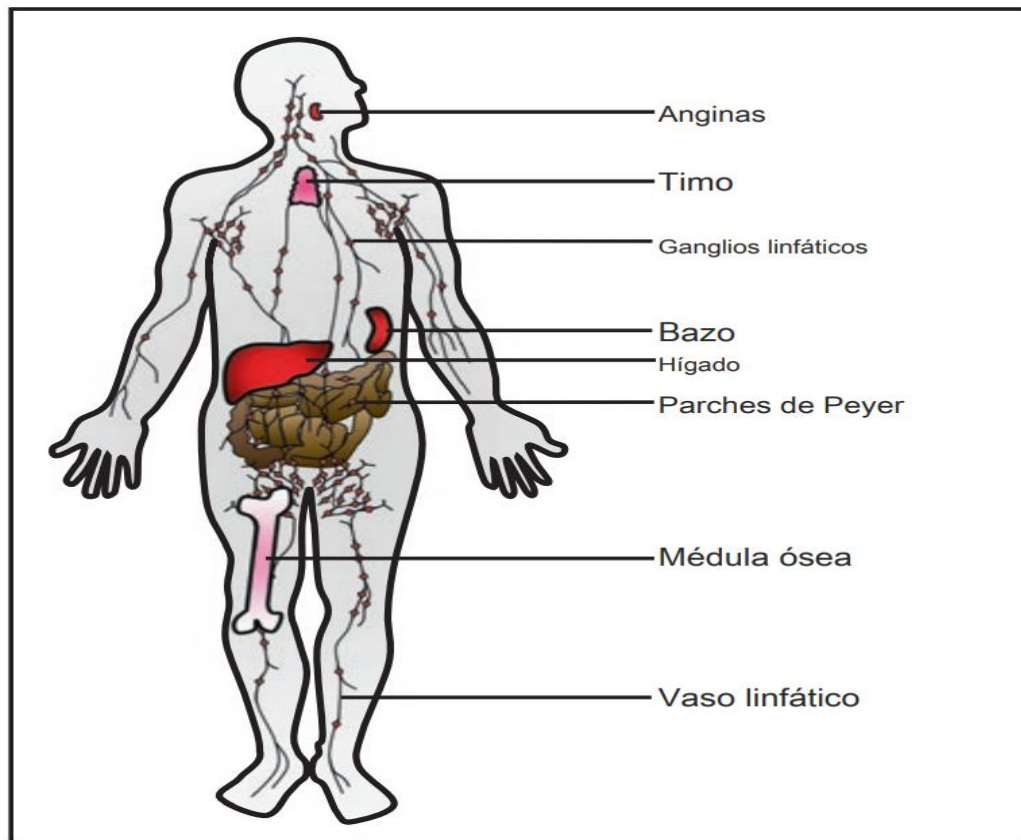
En cuanto a las células inmunitarias, ellas, por las funciones que realizan, se pueden encontrar en todo el cuerpo, ya que este posee una red especializada de órganos inmunes, permitiendo la respuesta inmunitaria, mediante una gran cantidad de células que pueden combatir cualquier patógeno o infección, donde se quiera propagar. Estas células dependen de estos órganos para producir células inmunes, desde las células precursoras, que usualmente se encuentran en la médula ósea, que es la productora de los componentes de la sangre y de células esenciales para el buen funcionamiento del sistema inmunitario (Mc Comb, Thiriot, Akache, Krishnan y Stark (2019).

Estas células se originan de las células llamadas células madre hematopoyéticas, que son las precursoras en la médula ósea, y ahí hay células del tipo de las inmunitarias innatas, que a su vez son sus sitios de maduración y almacenaje para ellas, residen en la sangre, además de los tejidos (Mc Comb *et al.*, 2019).

Comentan también, Mc Comb *et al.* (2019), que en las células del sistema inmunológico adquirido están también unas células llamadas células T y B, donde recombinan receptores también inmunes en el timo, que es un órgano pequeño ubicado en la parte superior del pecho, bajo el esternón, donde se elaboran los glóbulos blancos llamados linfocitos; el timo junto con la médula ósea son órganos llamados órganos inmunes primarios.

Cuando se hayan madurado estas células, proceden a residir en un tejido llamado linfático, y su función es tener mantenidos los líquidos corporales en equilibrio, y a su vez, defender al cuerpo de posibles infecciones. Esta linfa está compuesta por una red de vasos linfáticos que transportan este líquido, el cual contiene sales, glucosa y otras sustancias, por todo el cuerpo; a estos sitios se les conoce como órganos inmunes secundarios, donde se incluyen también los ganglios linfáticos, el bazo, las placas de Peyer, el apéndice, las amígdalas y otros tejidos linfoides (Mc Comb *et al.*, 2019).

Figura 1. Órganos grandes y sitios inmunes especializados



Tomado de: Mc Comb *et al.* (2019).

En la figura 1 se pueden apreciar las diferentes zonas en las que el sistema inmunológico tiene mayoría de órganos diana y las diferentes células de primera línea (Mc Comb *et al.*, 2019). La linfa, por ser un líquido que está en constante recorrido por todo el cuerpo, al igual que la sangre, transportan un líquido formado de proteínas del líquido intersticial de los tejidos corporales, acumulado en los capilares linfáticos, que son conductos vasculares recubiertos de células endoteliales que, a diferencia de los vasos sanguíneos, no tienen las uniones intercelulares herméticas ni membrana basal, que sí hay en los sanguíneos. Estos capilares linfáticos están por todos los tejidos, excepto en el sistema nervioso central; además, estos vasos solo permiten el paso de la linfa en un solo sentido hacia afuera, y estos conducen hacia el ganglio linfático por acción pasiva de las contracciones del músculo esquelético, y finalmente regresando a la sangre por las venas yugular interna y subclavia. (Mc Comb *et al.*, 2019).

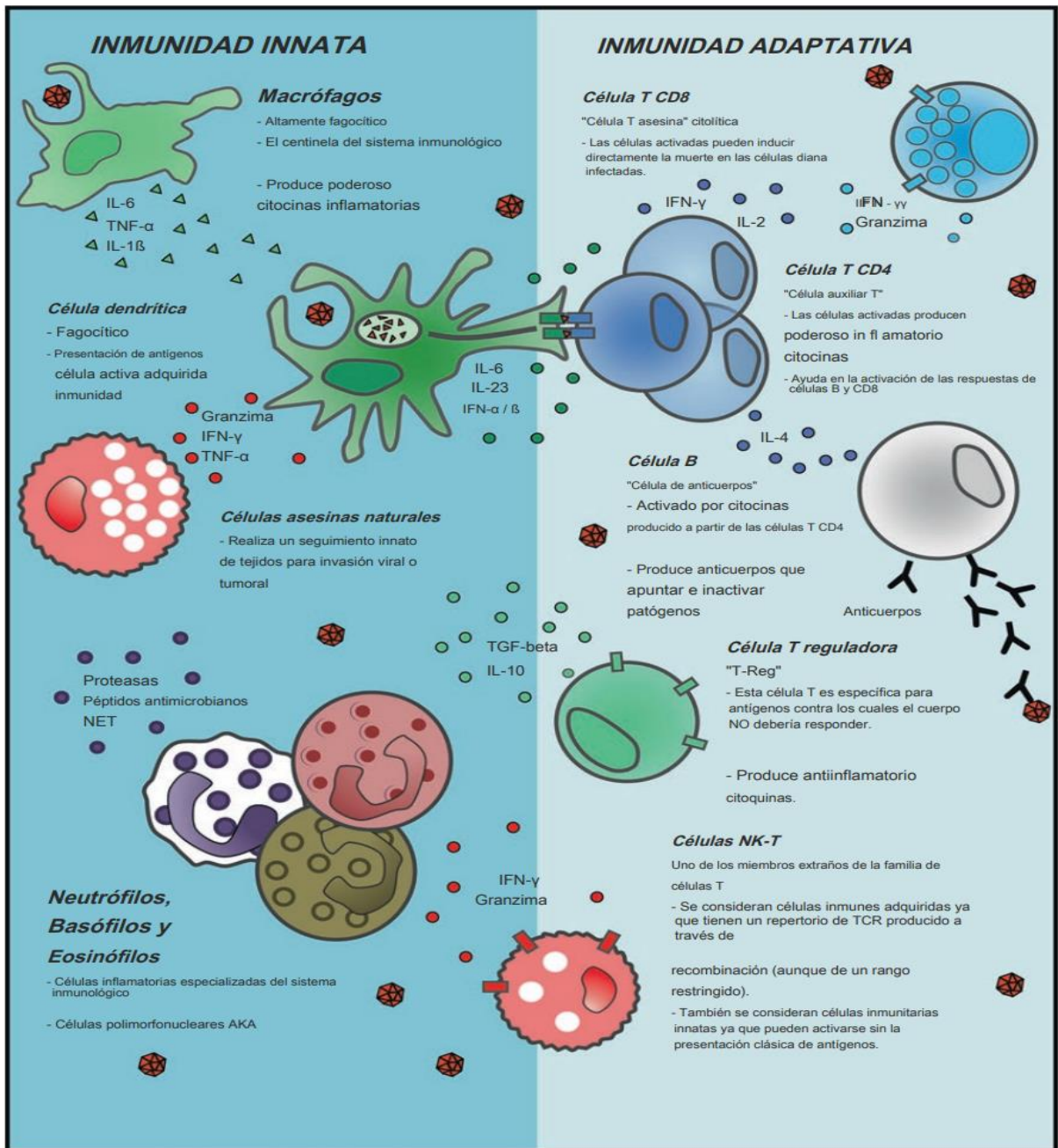
Al hacer la circulación, se presume que se realizan cada día alrededor de dos litros de linfa; es por ello que cuando se está con la presencia de tumores o alguna infección parasitaria, por

ejemplo, puede llegar a provocar tumefacción tisular grave. Estos vasos linfáticos recogen y transportan a los ganglios linfáticos, donde pueden estimular respuestas inmunitarias de tipo adaptativas. También están los mediadores inflamatorios de tipo soluble como las quimiocinas, citocinas (Elsevier Connect, 2019).

Tipos de inmunidad

Estas células del sistema inmune, al igual que las moléculas, se estratifican en dos grandes grupos; todo esto va en función del tiempo de respuesta que cada una de ellas hacen, como su reconocimiento. Influye también la recombinación genética, los tipos de receptores que utilizan como si es de presencia o de memoria. A este gran grupo se le puede clasificar si ellas son de tipo respuesta innata o si son de respuesta adaptativa Sanz, Gómez, Sosa y Prieto, (2017), por lo que se dice que el compartimiento linfoide es el terreno donde las células inmunitarias innatas y adaptativas inician la respuesta adaptativa.

Figura 2. Células comunes del sistema inmune



Tomado por: Mc Comb *et al.* (2019).

El sistema inmune innato es considerado la primera línea de defensa del huésped, ya que posee mecanismos considerados preexistentes, pues se activan de manera rápida. Es la primera línea, porque responde a diferentes estímulos y, a su vez, posee una especificidad limitada, o sea, que distingue estructuras comunes, y es considerado el más antiguo (Toche, 2012).

En este tipo de células inmunitarias de tipo innatas se incluyen los granulocitos, del tipo de los polimorfonucleares como los neutrófilos, eosinófilos, basófilos; además los mastocitos, monocitos, los macrófagos, las células dendríticas, y los linfocitos NK Sanz, Gómez, Sosa y Prieto, (2017). La respuesta que ellos proporcionan es de tipo rápido, y es muy importante para esos casos de inflamación y de cicatrización en heridas o en alergias.

Los neutrófilos son los más abundantes y de tipo defensivo; también constituyen una herramienta fagocítica, y son capaces de liberar grandes cantidades de citoquinas, quimiocinas, de línea mieloide, usando el precursor que genera el progenitor de los granulocitos, monocitos y megacariocitos. (Gallastegui, Bernárdez, Regueira, Dávila y Leboeiro, s.f.).

Por otro lado, también en este tipo están los eosinófilos, localizados en el torrente sanguíneo, las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias. Su papel más relevante es frente a la protección de infecciones producidas por parásitos, y más si son del tipo de los helmintos. En la médula ósea se diferencian por su precursor CFU-GEMM (Sanz *et al.*, 2017), donde tienen su propia línea mielocítica CFU-Eo, que son unidades de eosinófilos; esta presenta su membrana receptora específica para las inmunoglobulinas de tipo IgE y IgA.

En relación con los basófilos, en comparación con los anteriores, se encuentran en menor proporción, circulan en cantidades más pequeñas, y en casos de inflamación se pueden encontrar en los tejidos. A diferencia de los eosinófilos, los basófilos presentan un papel defensivo ante los parásitos, pero cuando se asocian a los mastocitos dan una respuesta inflamatoria tipo alérgica. Son del mismo precursor que el anterior, con la diferencia de que su propia línea mielocítica es de tipo CFU-B, que es su unidad formadora de colonias del basófilo, y lo que los diferencia es la citoquina IL-3 Sanz *et al.* (2017).

Por otro lado, los mastocitos o células cebadas son clasificados como células de primera línea y de respuesta rápida; estos se encuentran por lo general en el tejido conectivo, la dermis, cerca de los vasos sanguíneos, vasos linfáticos, mucosas, submucosas del tracto digestivo, alveolos y vías respiratorias Sanz *et al.* (2017).

En el caso de los monocitos y macrófagos, el primero se encuentra en sangre periférica; su función es iniciar la inflamación, pero también la eliminación de patógenos, como las bacterias,

hongos y parásitos, que son considerados críticos, se originan en la médula ósea; pertenecen a la línea mieloide CFU-GEMM, y tienen capacidad fagocítica. Sanz *et al.* (2017).

En relación con las células dendríticas, tienen la capacidad de internalizar y eliminar microbios invasores mediante la fagocitosis; estas tienen la tarea importante de dar aviso y activar el sistema inmunológico adaptativo, provocando un enlazamiento entre ambos sistemas (Mc Comb *et al.*, 2019). Estas células se encuentran principalmente debajo de la piel, mucosas, parénquima de los órganos y en el tejido linfático. Las primeras células dendríticas fueron las células de Langerhans; también estas células, al presentar los antígenos del patógeno, producen que se activen los linfocitos T.

En el caso de las células asesinas naturales o linfocitos natural killer (NK-T), al respecto Mc Comb *et al.* (2019) mencionan que: “el linfocito NK realiza una destrucción citolítica dirigida similar a las células T CD8 al secretar gránulos citotóxicos en la sinapsis inmunitaria. Sus receptores especializados (NKG2D, KIR, etc.) escanean las células vecinas en busca de signos de infección al reconocer la ausencia de MHC de superficie celular” (p. 9).

Se dice que del 5 al 15% de los linfocitos que hay en el cuerpo son de tipo asesinos naturales; estas células tienen la capacidad de reconocer células de tipo tumorales, también células infectadas por algún tipo de virus no reconocido, por lo que proceden a eliminar la célula para liberar las proteínas que vayan a ser un riesgo y destruir la membrana celular Hendry, Farley, McLafferty y Johnstone (2013).

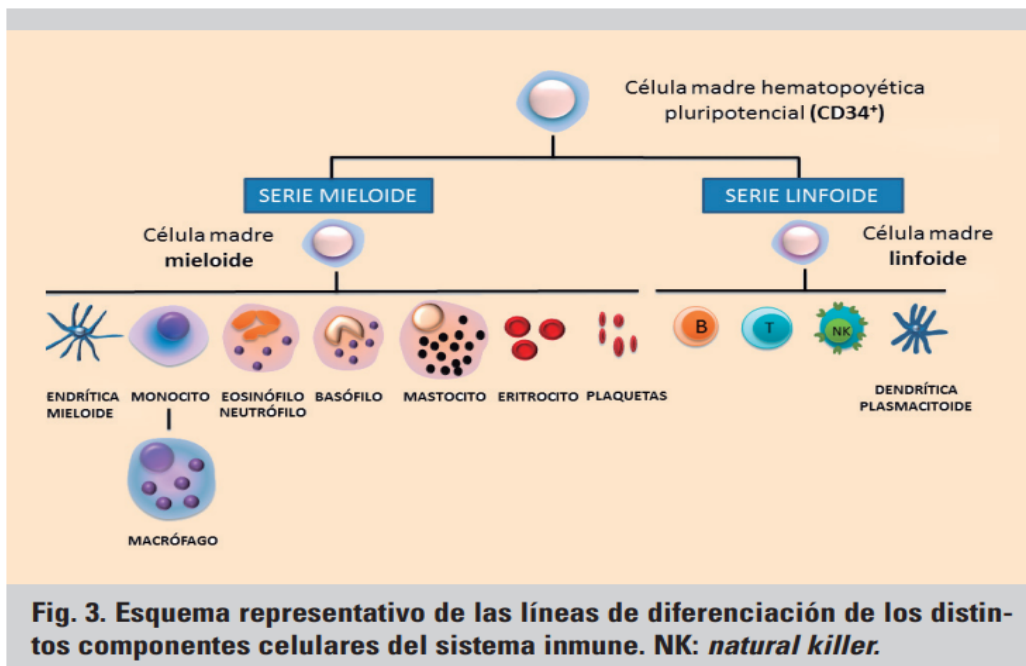
Los linfocitos son considerados como una de las partes celulares especializadas, que tiene el sistema inmunológico, donde presenta capacidades citotóxicas e inmunorreguladoras. Al igual que las células anteriores, está en la primera línea de defensa, en especial cuando se trata de infecciones congénitas víricas bacterianas intracelulares, células de tipo neoplásicas; en este tipo se ve involucrada cuando hay patologías de índole de inmunodeficiencias, autoinmunidad, o en el caso de algún tipo de trasplante Sanz *et al.* (2017).

Figura 3. Principales cambios en diferentes componentes del sistema inmune durante el embarazo.

Tabla 1. Principales cambios en diferentes componentes del sistema inmune durante el embarazo	
Componentes del sistema inmune	Mujer embarazada
Neutrófilos	Muestran una disminución en su quimiotaxis, en la adherencia, así como en la producción de los productos reactivos del oxígeno.
Macrófagos	Favorecen el perfil de citocinas Th2, tienen un papel fundamental en la protección contra las infecciones uterinas.
Células asesinas naturales	Cooperan con el trofoblasto extravascular, inician el remodelado vascular para formar arterias espirales.
Células dendríticas	Conforma el 1 a 2 % de la población leucocitaria decidual, incrementos en los niveles de esta población se asocia con patologías como HELPP.
Citocinas	Cambio a perfil Th2 durante el 1er trimestre.
Complemento	Existe incremento de anafilotoxinas C3a, C4a, C5a y permanece constante a lo largo de la gestación.
Péptidos antimicrobianos	Son sintetizados pro células de la placenta y del trofoblasto. Durante el último trimestre son sintetizadas por células de la decidua y del epitelio amniótico.
Linfocitos T	Aumento población periférica linfocitos en el primer trimestre y disminución durante el tercer trimestre.
Linfocito B	Disminución de niveles periféricos en 1er y 3er trimestres.

Tomado de: Martínez, Espinosa, Arroyo y Soto (2011)

Figura 4. Dos grandes estirpes de diferenciación: la estirpe mieloide y la estirpe linfoide



Tomado de: Sanz *et al.* (2017)

En la figura 4 se pueden observar los dos tipos de líneas de serie que el sistema inmunológico utiliza en una eventual defensa, según el microorganismo detectado y la caracterización que tiene cada célula, por su morfología en el núcleo para el que las tiene (Sanz *et al.*, 2017).

En cuanto a la inmunidad adaptativa, a diferencia de la innata, tiene una respuesta específica de patógenos y antígenos; esta involucra leucocitos de índole pequeña, donde se encuentran los linfocitos B y los linfocitos T, en la línea hematopoyética son precursores en la médula ósea fetal; algunos se desplazan a través de la sangre, para llegar a la glándula del timo, que es el área donde se desarrollan para convertirse en células T inactivas; en cambio las células B se mantienen inactivas en la sangre (Hendry *et al.*, 2013).

La inmunidad adaptativa es considerada como un componente del sistema protector, optando por una serie de evoluciones adaptativas, para dar las dos líneas de linfoides de estructura molecular mediante un impulso, con el fin de ayudar a mantener la homeostasia y supervivencia del individuo (Ruiz, Fernández y de Blas, 2003).

El sistema inmune adaptativo tiene más capacidad de reconocimiento, con más eficacia a un patógeno específico, y mantenerlo en la memoria, para una futura exposición con el mismo. Por ejemplo, las células T son más certeras al reconocer estos antígenos, microorganismos o toxinas, desencadenando una respuesta inmune (Hendry *et al.*, 2013), y estas células están presentes en una serie de subcategorías, para obtener diferentes tipos de respuestas inmunes.

En general, el tipo de inmunidad, la duración y el tipo de respuesta estarán en relación con el antígeno en el que se esté presente, así como la vía de entrada donde ingresó, teniendo también presente la información genética del hospedero. Es por eso que es vital que el sistema tenga una base de registros, para recordarlos en el momento en que el cuerpo sea nuevamente infectado, incrementando su velocidad y eficacia en relación con el número de exposiciones que se lleguen a presentar con el patógeno, y para ello se debe crear una memoria inmunológica (Cedillo *et al.*, 2015).

Al igual que la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa tiene sus células que las representan entre ellas; esta se puede dividir en inmunidad humoral e inmunidad celular; en ellas se halla, mencionan Rico y Vega (2018) que:

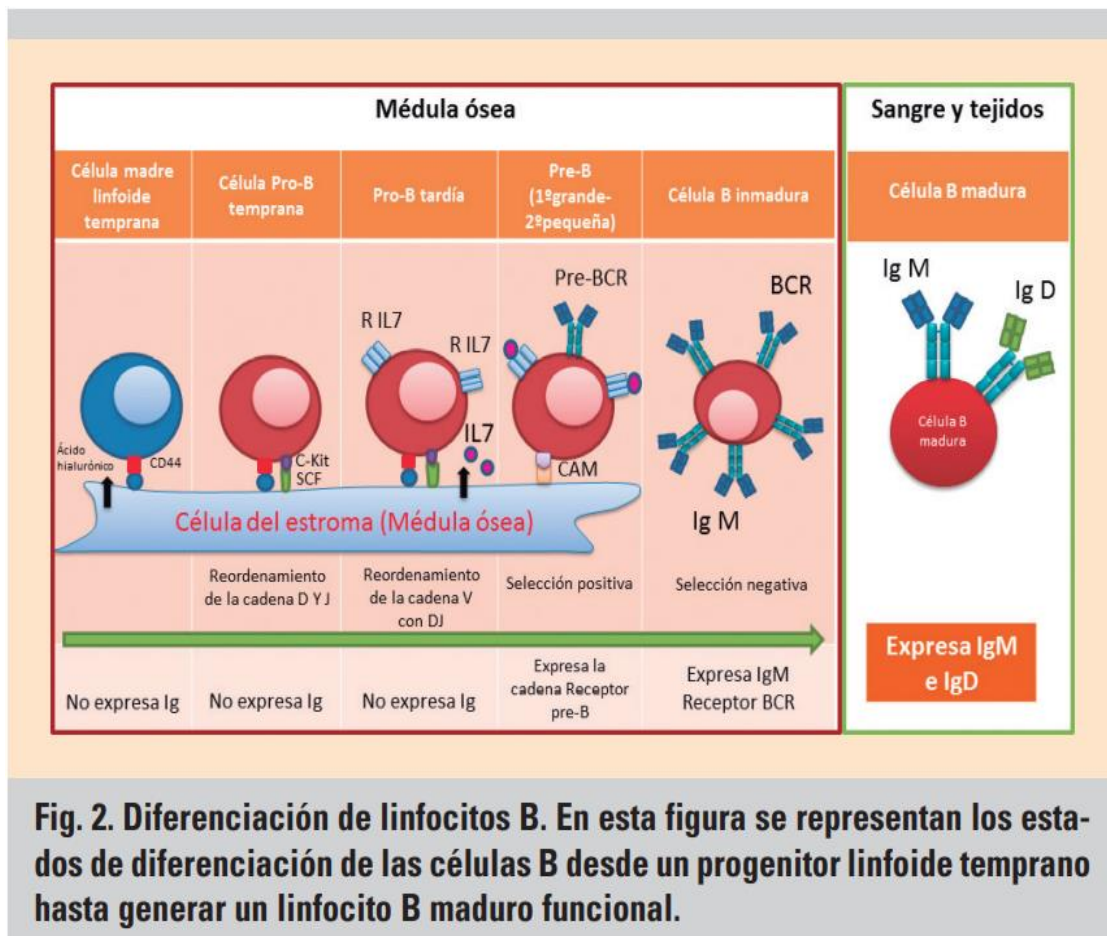
Los linfocitos T, los linfocitos B, las citoquinas y principalmente la presentación de antígenos, responden a estímulos que a su vez desembocará a reacciones que activan, proliferan y se diferencian entre ellas. mencionan Rico y Vega (2018) que: “Esta respuesta es regulada por numerosas citocinas, entre otras, proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF), activadoras (IL-2, IFN- γ) y antiinflamatorias (IL-10, factor de crecimiento transformante beta)” (p.162).

En el caso de las células B o linfocito B, tienen como función proteger contra la presencia de bacterias piógenas por vía humoral, para internalizar, procesar y presentar antígenos mediante inmunidad adquirida (Scully, Georgakopoulou y Hassona, 2017).

Por consiguiente, los linfocitos B tienen una inmunidad de tipo humoral, o sea del tipo de los anticuerpos; estos van reconociendo los antígenos para neutralizar la infección, para luego marcarlos, donde se eliminarán por fagocitosis; también pueden presentar estos antígenos los linfocitos T, los cuales, a su vez, cuentan con distintos isotipos, que se encuentran en todo el cuerpo y tienden a desencadenar funciones efectoras (Martín, Escudero, Rodríguez y Martín, 2013).

De los linfocitos circulantes en sangre periférica, se dice que del 5 al 20% son de tipo B, y se encuentran en gran cantidad en los órganos de tipo secundario y en la médula ósea. Estas células, ya sean de tipo B o T, son mononucleares, y esto se debe a la estructura de la célula que presenta núcleo, el cual es esférico; en el caso de los linfocitos B, son las únicas capaces de sintetizar las de tipo inmunoglobulina, además de secretar, por ser las responsables de la defensa humoral específica (Sanz *et al.*, 2017).

Figura 5. Estadios de diferenciación del linfocito B



Tomado de: Sanz *et al.* (2017).

Por otra parte, están los linfocitos T, que son células mediadoras del sistema inmune, en el timo y en la médula ósea. El timo es el órgano donde se va a llevar a cabo la parte de maduración; al darse este paso en el timo, permite que al salir lo realicen de una vez en la circulación linfocitos inmunocompetentes y, a su vez, que se eliminen las clonas autorreactivas. Cuando se eliminan en órganos linfoides primarios, se les va a conocer como tolerancia central. En algunos casos las

células autorreactivas son eliminadas y, por el contrario, salen a circulación, y podrían llegar a montar una respuesta de tipo autoinmune a nivel periférico (Chávez, Rojas, Fortoul y Tenorio, 2017).

Figura 6. Desarrollo de los linfocitos T en el timo

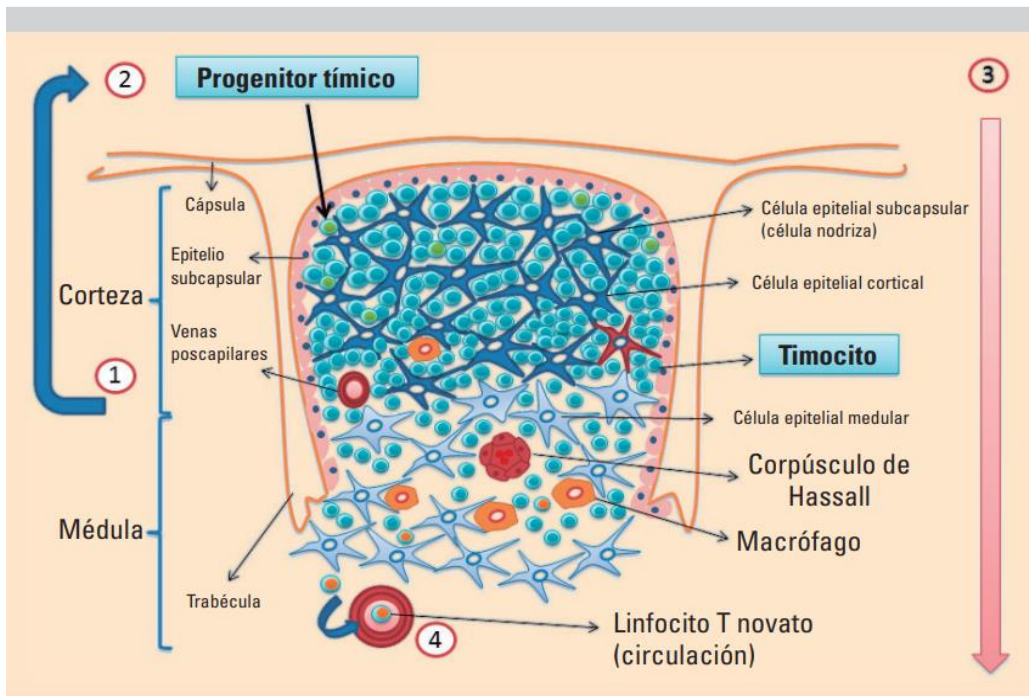


Fig. 3. Desarrollo de los linfocitos T en el timo. En esta figura se representa la estructura anatómica y celular necesaria para que se genere un linfocito T a partir de progenitores tímicos tempranos que, a su vez, proceden de la médula ósea. Primero migran al timo a través de las vénulas poscapilares (1). A continuación se desplazan hacia la corteza externa (2). En ella proliferan y migran hacia la médula (3). Por último, serán liberadas a la circulación general (4).

Tomado de: Sanz *et al.* (2017).

En la figura 6 se puede observar el recorrido anatómico que realiza la célula para generar la formación de los linfocitos T en el timo; ahí empieza primeramente en la médula ósea, y transportándose se desplaza hacia la corteza mediante las vénulas, para proliferarse y migrar hacia la médula, donde se madurarán, con el fin de liberarse en la circulación (Sanz, Gómez, Peral y Prieto, 2017).

Estas células también tienden a producir sustancias muy parecidas a las de los anticuerpos, para poderse pegar a la cubierta de la célula T y poder actuar como receptoras de un antígeno específico. Las células T tienen un proceso clonal, donde se expanden cuando se encuentran con el impulso adecuado; esto se da con la ayuda de los macrófagos cuando presentan el antígeno a la célula T, ayudando a sensibilizarlas, para posteriormente efectuar una mitosis, para crear un clon Hendry *et al* (2013).

Así mismo, en los linfocitos T, dentro de sus otras funciones está la de mediadores de respuestas inmunes, muy comunes y necesarias en la vida cotidiana, como son la hipersensibilidad de tipo retardada, cuando se debe realizar un injerto y, por ser ajeno al cuerpo, haya la posibilidad de rechazo al mismo, cuando hay presencia de posibles células con caracterización de que sean células neoplásicas. Entre las células hay de tipo cuantitativo y funcionales; entre ellas se encuentran las células CD4 y CD8 (Kircher y Marquardt, 2005).

Mencionan también, Kircher y Marquardt (2005), que las células CD4 son las que más predominan en la sangre, en comparación con las de tipo CD8. En el caso de las CD4, se dan en forma de señales de colaboración a través de varias citoquinas; a su vez, participan en los actos de las acciones CD8; también las CD4 envían señales inductoras para las de los macrófagos, con el fin de ayudar a que se dé un incremento de sus capacidades citotóxicas. Estas células están comprendidas por dos tipos: las células Th1 y Th2.

En relación con este tema, las células CD8 pueden detener la producción de inmunoglobulinas producidas por los linfocitos B, cuando son influidas por las células CD4 (Kircher y Marquardt, 2005). También son conocidas como células citotóxicas, haciendo funciones tanto de células supresoras como de mediadoras de posibles reacciones de hipersensibilidad retardada.

Ahora bien, con las citoquinas, estas varían según el tipo de péptido, y de este será la señalización, el tipo de proteína y glicoproteína que se va utilizar a nivel celular; en esta categoría ha sido difícil caracterizarlas, ya que, eventualmente, se descubren nuevas de ellas; es por lo que se ha utilizado nombrarlas por su origen celular, o las interleuquinas, y se usa este término para mencionar las descubiertas recientemente, que son producidas por los leucocitos y el factor de necrosis tumoral. Además, está el término quimiocinas, que son las que atraen otras células; las

linfoquinas son las producidas por linfocitos, y los interferones son los que combaten la cárcel y la infección viral (Mc Comb *et al.*, 2019).

A continuación, se mencionan, en la figura. 4, algunas citoquinas de la célula de referencia, la función que realizan como tales y el tamaño que presentan.

Figura 7. Citoquinas comunes, su fuente celular, función y tamaño

Citocina	Producido por	Comportamiento	Tamaño (kDa) _{un}
IL-2	Células T	Proliferación de células T	16, monómero
IL-4	Células T, mastocitos	Activación de células B y diferenciación de células Th2	16 y 18 ^{segundo} , monómero
IL-6	Células T, macrófagos, células endoteliales	Crecimiento y diferenciación de células T y B	24, monómero
IL-7	Células del estroma tímico, endotelial linfático células	Proliferación homeostática de T 15 y 20 ingenuos ^{segundo} , células y células T CD8 de memoria	monómero y dímeros
IL-10	Monocitos, linfocitos T Th2	Supresión de macrófagos y Treg inhibición de la diferenciación de células Th1	21, homodímero
IL-12	Macrófagos y células dendríticas	Activación de células NK Diferenciación de células Th1	37 y 25 ^{segundo} , heterodímero
IL-15	Mononuclear fagocitos	Estimulación del crecimiento de células T y NK 15 y 18 ^{segundo} , y promoción de la memoria CD8 T supervivencia celular	monómero
IL-17	Células T y macrófagos	Inducción de células epiteliales, endoteliales y fibroblastos para producir citocinas proinflamatorias	18, homodímero
IL-21	Células T Th2 y Th17	Inducción de la proliferación de células T, B y NK	17 y 18 ^{segundo} , monómero
CD40 L (CD154)	Células T y mastocitos	Activación de células B y cambio de clase.	29, monómero, dimer y trimer
Linfotoxina (LT, TNF β)	Células T Th1 y CD8	Activación de macrófagos y neutrófilos e inhibición de células T y tumores	22, 33 ^c , trimer
Interferón α	Leucocitos y células dendríticas	Antivírico	19, monómero
Interferón β	Fibroblastos	Antivírico	19, monómero
Interferón γ	Células T Th1, CD8 y células NK	Activación de macrófagos y células NK. Inhibición de Th2 diferenciación	19, 25 ^{segundo} , dímero y tetrámero
G-CSF	Fibroblastos y monocitos	Promoción de neutrófilos desarrollo	22, monómero

Tomado de: Mc Comb *et al.* (2019).

Problemas del sistema inmune

Existen muchos factores que, a pesar de las numerosas cantidades de defensa, tanto innata como adaptativa, pueden en ciertas circunstancias ayudar a que se evada esta barrera de defensa, provocando que a largo plazo este microorganismo, patógeno o virus, aproveche la oportunidad de perjudicar en gran magnitud el organismo humano, provocando que se salga de control la patología, a tal grado de ser en algunos casos irreversible; es por lo que los expertos insisten en controlar estados de estrés prolongados, dietas inadecuadas o insuficiente la calidad de descanso, pues todo esto hace que sean muy probables las causas de provocarle problemas al sistema inmunológico (Villaplana, 2015).

Células del sistema inmunitario

Como se ha explicado en los apartados anteriores, las células del sistema inmunitario, que lo integran, se localizan en muchas partes del organismo, en especial en ciertos tejidos como la médula ósea, entre otros. Estas células son de tipo mieloide o linfoide, y también están presentes en órganos secundarios, o también llamados periféricos, ayudando a conectarse entre sí, donde el desarrollo de las mismas da el complejo de histocompatibilidad (MCH) (Gallastegui, Bernárdez, Regueira, Dávila y Leboeiro, s.f.).

Argumenta Lomonte (2009), que la homeostasia juega un papel muy importante en función de integrar un equilibrio interno, ya que, en lo que se refiere a las células, lo anterior va a influenciar en el reconocimiento, la eliminación, la producción de nuevas células. Indica que, por mencionar alguna de las características que tiene una de las tantas células, por ejemplo, en el caso de los glóbulos rojos, su vida media es aproximadamente de 120 días.

En el caso del síndrome antifosfolípido, por ser parte de una de las tantas enfermedades autoinmunes, presenta una posible citopenia hematológica, que consiste en tener una posible complicación de carácter frecuente, o en algunos casos grave, como en este síndrome que afecta la coagulación, provocando trombosis en la mayoría de los casos; es de ahí la reiterada recomendación de la importancia en el abordaje sistematizado y periódico en estas pacientes, ayudando a mejorar el diagnóstico etiológico correcto, y sobre todo en su tratamiento (Servioli, Facal, Consani, Maciel y Fernández, 2014).

Algunas de las causas autoinmunes de citopenias tienen como base alguna de estas enfermedades; en algunos casos suele ser un diagnóstico de exclusión, en otros las hemocitopenias de causa inmunológicas se dan por destrucción de células sanguíneas periféricas, que son mediadas por anticuerpos y el daño de la médula ósea de tipo primario (Servioli *et al.*, 2014).

Linfocitos

Como se ha comentado en los apartados anteriores, el sistema inmune de tipo adaptativo está integrado por tipos de linfocitos, de tipo B, T y células nulas, que tienen receptores específicos clonales, además de etapas que marcan diferenciación, ya que, según el órgano donde se encuentran, puede ser de caracterización primaria. En el caso de los linfocitos B, se originan en el hígado fetal y después en la médula ósea; en cambio los linfocitos T se desarrollan en el timo y son originarios de la médula ósea (Sanz *et al.*, 2017).

Estas células son del tipo de los agranulocitos, y constituyen entre el 20 y el 25% del total de los leucocitos circulantes en la sangre periférica. Aunque también pueden tener características polimorfas cuando se dirigen al tejido conjuntivo, tienen ciertas diferencias, como los linfocitos T, y pueden durar años, en comparación con los B, en que su vida útil es de meses. Los linfocitos B son los encargados del sistema inmune a través de anticuerpos; en cambio los linfocitos T son responsables por sus células, y los linfocitos no tienen función en el torrente sanguíneo (Elsevier, 2018).

Los linfocitos son conocidos por su característica de memoria inmunitaria. Aunque no participen en la respuesta, ellos se clasifican también como células efectoras o inmunocompetentes, o sea, que pueden eliminar antígenos o células extrañas o cualquier amenaza reconocida. En el caso de los linfocitos T, se pueden dividir en linfocitos T citotóxicos, linfocitos citolíticos naturales o natural killer; en el caso de las células nulas, son las células madres circulantes, que son el antecesor de los elementos formes de la sangre, y en el caso de los linfocitos NK pueden eliminar posibles amenazas por ellos mismos sin intermediarios (Elsevier, 2018).

En el caso de las linfopenias, los anticuerpos linfocito-tóxicos son muy frecuentes cuando hay enfermedades autoinmunes; en muchos casos en la parte patogénica son inciertos y dudosos en la determinación; por otro lado, está el déficit en la expresión linfocitaria con proteínas de

superficie, con mayor probabilidad a la lisis, provocada por el complemento y la producción endógena (Servioli *et al.*, 2014).

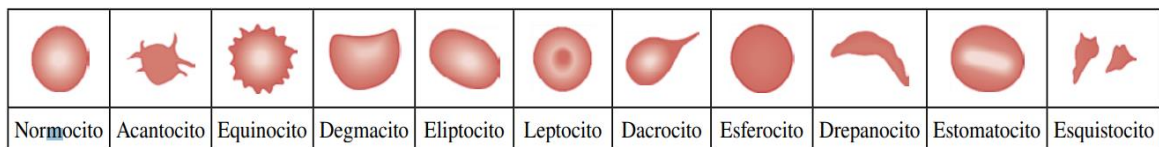
Glóbulos rojos

Los glóbulos rojos o también llamados eritrocitos además de ser una de las células más importantes son altamente especializadas, tiene una función muy importante en el cuerpo que es el transporte de oxígeno a todas las demás células y eliminar el dióxido de carbono que se da por la oxidación celular (Mejía y Alzate, 2015).

Los eritrocitos representan gran parte del volumen de la sangre; su forma y tamaño puede variar en ocasiones, cuando se está en presencia de alguna patología en especial, si estos se encuentran con la presencia de parásitos que infectaría al glóbulo rojo, como es el caso de una leishmaniasis, por dar un ejemplo, y a su vez no solo infectaría una pequeña proporción, sino que hasta donde pueda abarcar el parásito. Es por ello que la observación en que se clasifican los eritrocitos es importante, normalmente en tres clases: normales, elongados y otras deformaciones (Mejía y Alzate (2015).

Cuando se clasifican como normales, o también dicho de otra manera normocítica, es cuando todas sus características son de una forma esperada, como su forma de disco ovalado, bicóncavo con diámetro 7 a 9 μm , color rojo-anaranjado, esto desde luego con la ayuda de una tinción en una lámina para observación al microscopio; este tinte es el Wright, pero de no presentarse estas básicas características, se modifica su forma.

Figura-8. Tipos de eritrocitos



Tomado de: Mejía y Alzate (2015).

La figura anterior muestra los diferentes tipos de eritrocitos que se pueden observar mediante sangre periférica con la tinción de Wright. Como se mencionó anteriormente, la normocítica es la forma ideal en su forma, pero cuando se observa acantocito es irregular. El equinocito lo constituyen proyecciones más pequeñas, el degmacito es cuando hay una pérdida del

borde de la célula, el eliptocito -o también llamado codocito- es más ovalado, con un anillo pálido (Mejía y Alzate, 2015).

Siguen comentado Mejía y Alzate (2015) que, en el caso del dracrocito, tiene una elongación puntuda, o también se le caracteriza como una lágrima; en el esferocito es mucho más redondo y no tiene su central pálida; el drepanocítico, o también célula de hoz, tiene una forma de luna en cuarto creciente; el estomatocito tiene una palidez un ovalada o rectangular, parece como una boca por la pérdida en sus bordes; y por último, el esquistocito tiene forma irregular tanto fragmentada como dentada, y no tiene región central, como la mayoría de los anteriores.

Estas células se observan mediante un examen de uso clínico, cuyo fin es realizar mediciones en valores absolutos, y en algunos casos en porcentaje, para valorar el aspecto morfológico en general de las células sanguíneas en tres principales grupos, leucocitos, eritrocitos y plaquetas, donde se puede dar una visualización general de los parámetros reales de un paciente en estudio, la conformación de las células de la médula ósea y, por ende, de presencia de enfermedades o modificaciones patológicas (Torrens, 2015).

Wintrobe, en los años 30, estableció índices eritrocitarios en cuanto a la morfología de las células, en las que hay rangos de referencia para una mejor interpretación; entre ellos se mencionan el Volumen Corpuscular Medio (VCM), que corresponde al promedio del volumen que tiene cada eritrocito donde su rango anda en promedio entre 80.0-96.1; el otro parámetro es la Hemoglobina corpuscular media (CHCM), expresada en porcentaje, e indica la concentración media de hemoglobina de cada eritrocito, que va de 33.4-35.5 (Torrens, 2015).

Como dato crucial, se debe mencionar que a la producción de glóbulos rojos jóvenes con RNA residual se le llama reticulocitos, que permiten ya sea si dan un valor aumentado o disminuido en clasificar las anemias en regenerativas o arregenerativas, dejando verificar si se está en la presencia de una anemia, o también si hay falla medular, como las aplasias o anemias secundarias, a destrucción periférica, como lo es la hemólisis (Torrens, 2015).

Es importante que, antes de que el profesional médico diagnostique que se está ante un paciente con una alteración morfológica de los eritrocitos, se deba realizar mediante un análisis de sangre, y este procesado en un equipo especializado de analizador de células, al presentar una

alarma de irregularidad, se confirme mediante un profesional en microbiología que certifique en un microscopio el recuento dicha anomalía, donde se puede encontrar presencia de esquistocitos causantes de anemias hemolíticas microangiopáticas, anillos de Cabot o cuerpos de Howell Jolly (Torrens, 2015).

Glóbulos blancos

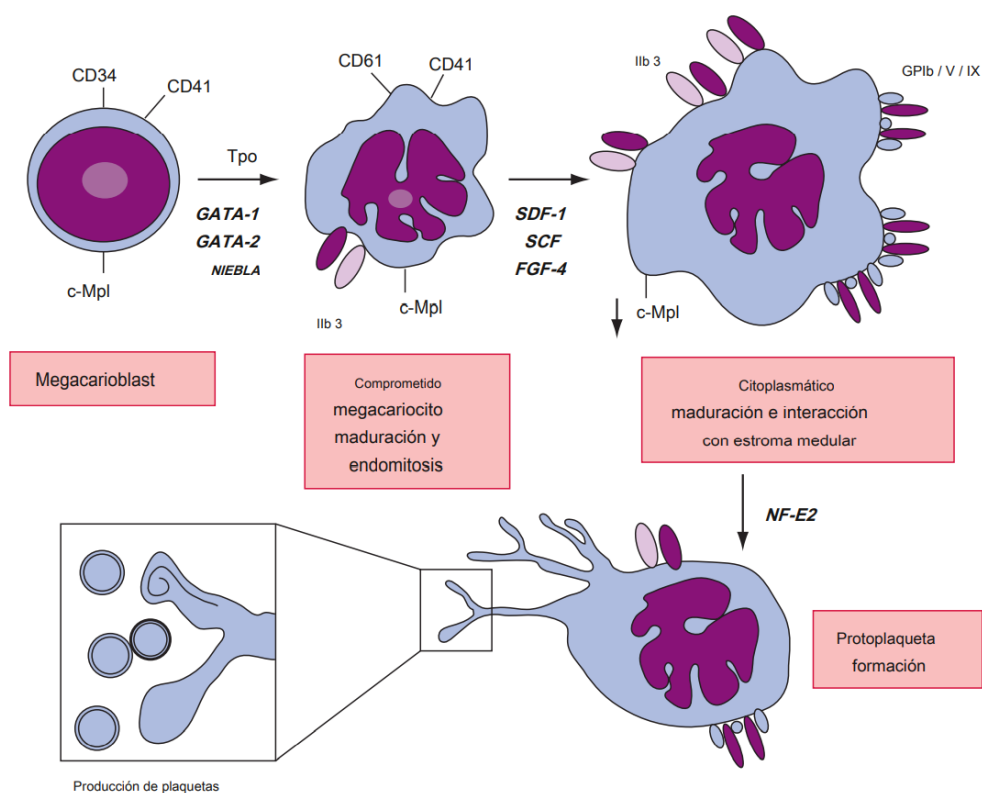
En lo que respecta a los glóbulos blancos, o también llamados leucocitos, se encuentran en la primera línea de defensa y además son de las principales células; el rango normal en que se hallan es en concentraciones de 5000 a 10000 leucocitos por μl . Sin embargo, cuando se salen del rango, principalmente aumentados, es por la presencia de infecciones u otros estímulos que hace la producción de leucocitos en la médula ósea (Lomonte, 2009).

Son células heterogéneas en sus funciones y morfologías: es por eso que hay analizadores electrónicos que pueden hacer separación y diferencia de estas, muy semejantes a las que se realizan al microscopio; estas se encuentran dadas en porcentajes y también en valores absolutos, y ahí ayudan a identificar una linfocitosis, eosinofilia, linfocitopenia, monocitosis entre otras. También hay que hacer la salvedad de que estos equipos no sustituyen al profesional que hace su observación a un microscopio, ya que, a pesar de que hay equipos modernos que separan las diferentes células, no es tan preciso discernir en un frotis todos los tipos (Torrens, 2015).

Plaquetas

Con los equipos automatizados y la variedad de células que registran, se incorpora otro tipo de células precursoras de los megacariocitos, que son fragmentos citoplasmáticos, irregulares, sin núcleo; a este tipo se le llama el de plaquetas o trombocitos. Las características son de presentar volumen pequeño, y la adhesión les presentó, a los equipos, una dificultad, en años pasados, para encontrar la forma de un conteo plaquetario, y solo en frotis se podían visualizar (Torrens, 2015).

Figura-9. Proceso de maduración plaquetaria



Tomado de: Rogers, Nakashima y Kottke (2021).

Dice la literatura que la función y disfunción de las plaquetas podrían ser secundarias a trastornos hereditarios y adquiridos; aunque la función plaquetaria no está todavía muy clara, como dato básico se dice que son células sanguíneas de la hemostasia, y son las causantes cuando se dan los procesos trombóticos, hereditarios o adquiridos, y los trastornos hemorrágicos (Gómez, Rodríguez y Díaz, 2018).

Es crucial conocer que la trombopoyetina es una hormona, cuya función es permitir el desarrollo adecuado de las plaquetas, que difiere de la eritropoyetina (sintetizada en el músculo liso), la médula ósea, y no solo del riñón o el hígado. Por lo tanto, a mayor destrucción plaquetaria mayor es la concentración de trombopoyetina, ya que se elimina por las mismas plaquetas (Gómez, Rodríguez y Díaz, 2018).

Si se toma en cuenta que las plaquetas son células, estas principalmente se encontrarán en ciertos organelos contenidos en las mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, gránulos alfa y densos;

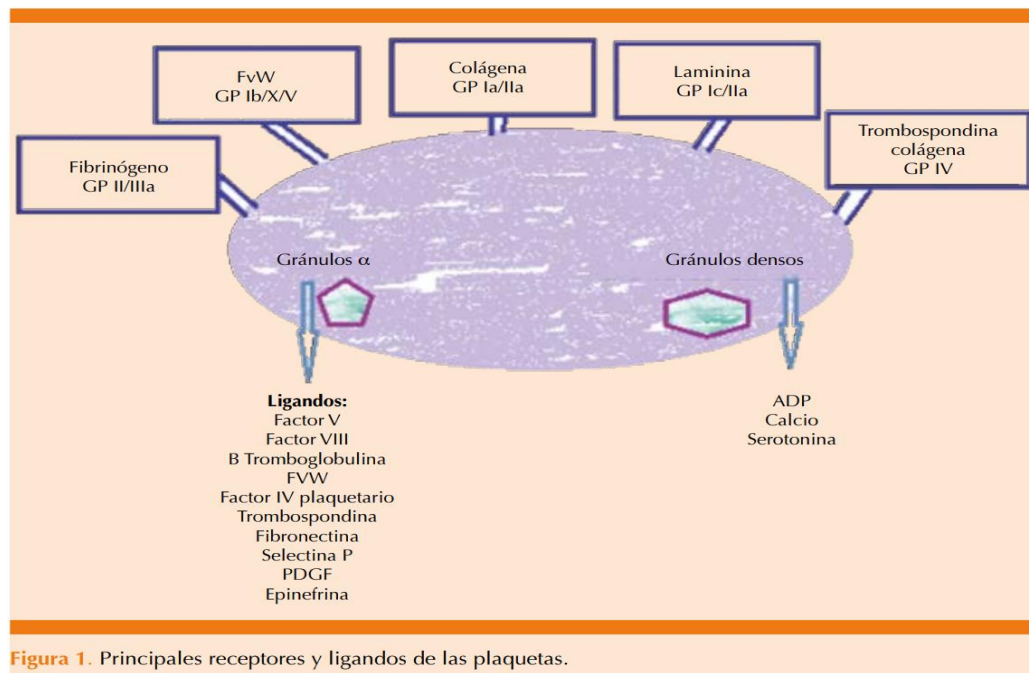
estos últimos son más importantes, ya que contienen una gran cantidad de factores que van a influir en la coagulación (Gómez *et al.*, (2018).

En el caso de los gránulos alfa, tendrán la selectina P, el factor V, factor VII, factor de von Willebrand, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor 4 plaquetario, la β -tromboglobulina, el fibrinógeno, y otros. Los gránulos densos se encargarán de almacenar el adenosín difosfato, el calcio y la serotonina; el citoplasma, por otra parte, contiene serotonina, epinefrina, norepinefrina, óxido nítrico y citocinas (Gómez *et al.*, 2018).

Estas células tienen participación en la hemostasia, pero también en la trombosis; esta última por medio de adherencia al endotelio, donde está el daño vascular. También interactúan con factores ambientales y otras plaquetas para crear procesos complejos, originando la superficie de la membrana plaquetaria, proporcionando una interfase reactiva entre plaquetas y el exterior de los receptores, que son primordiales para la transducción de señales y estímulos externos (Gómez *et al.*, 2018).

Una particularidad que tienen estas células es que pueden cambiar de forma, como pseudópodos, para poder tener facilidad a las extensiones y sean más fáciles de adherirse al endotelio u otras células, y así también con la interacción con otras plaquetas. Esta agregación se da por medio de múltiples estímulos, para poder generar una secuencia de eventos; estos estímulos se dan con la ayuda de trombina, tripsina, colágena, ADP, epinefrina, metabolitos del ácido araquidónico, factor activador de plaquetas y epinefrina (Gómez *et al.*, 2018).

Figura-10. Principales receptores y ligandos de las plaquetas



Tomado de: Gómez *et al.* (2018).

Es por ello que es considerado el proceso inicial de la coagulación en la hemostasia, y su objetivo es crear un tapón plaquetario, en respuesta a un posible daño endotelial vascular; ella va a tener tres fases, la adhesión, la activación, la secreción y agregación plaquetaria, por lo que normalmente no va a tener contacto con la matriz de tejido conjuntivo del subendotelio vascular (Gómez *et al.*, 2018).

La interacción entre los factores de coagulación y las plaquetas es fundamental para la formación de trombos. La generación inicial de la trombina, la vía del factor VII es muy importante para estimular las plaquetas, de estar inactivas a un estado activo, el vWF subendotelial cuando hay daño endotelial se une a las plaquetas Gplb-IX-V; esto da como resultado la adhesión de las plaquetas a la superficie dañada endotelial (Nimjee, Crofton, Oh, Krisch, Haglund y Grant, 2021).

Cuando se habla de trombocitopenia, se refiere a la disminución del conteo plaquetario del rango normal que, según lo establecido, es de 150.000; esta condición se puede deber a varias causas, ya sea por un trombopoyesis ineficaz, como se da en varios tipos de anemias, drogas antineoplásicas, radiación, entre otras. También se puede presentar la destrucción no inmune o sobreconsumo, que corresponde a los casos de infección por HIV, sepsis, o de tipo inmunológico,

por presencia de anticuerpos, como en casos de púrpura trombocitopénico inmune, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Evans y síndrome antifosfolípido (Torrens, 2015).

Coagulación

En condiciones ideales y normales de la hemostasia, el mantener bien regulado el estado libre de coágulos en los vasos sanguíneos de la sangre es vital; sin embargo, cuando existen lesiones vasculares, el papel de la coagulación es primordial; esta se inicia produciendo la formación rápida de un tapón hemostático en el área de la lesión, lo que crea un entorno trombogénico en que las plaquetas se adhieren en el endotelio y se activan, para liberar gránulos secretores, para inducir una agregación plaquetaria y formar un tapón hemostático (Nimjee *et al.*, 2021).

Lo anterior se va a presentar por dos mecanismos de hemostasia, uno es el paradigma clásico que presenta la coagulación, la cual tiene dos vías distintas, para luego encontrarse en una vía en común, como lo es la cascada de la coagulación, y el otro es por medio de las plaquetas, donde la coagulación se produce por una superficie del factor tisular; a esta, al presentar las células y las plaquetas, se le conoce como el modelo de coagulación basado en células (Nimjee *et al.* (2021).

Cuando se habla del sistema de la coagulación, este se encuentra integrado por una serie de proteínas plasmáticas, que tienen asignado un número romano, según el orden de descubrimiento; estas proteínas o factores de coagulación están bajo condiciones fisiológicas de modo inactivo, como en el caso de la zimógenos, que se convierten en enzimas activas por ruptura, ya sea de uno o de dos peptídicos (Guerrero y López, 2015).

A estas proteínas de la coagulación, cuando se encuentran en su forma activa, se les asigna una letra “a” y después el número romano que se les asignó. Según las funciones que realizan o/y las características bioquímicas, se clasifican de diferentes formas: cuando se habla de factores de contacto, son las que se representan por los factores XI, XII, PK y QAPM, y esos son relacionados con la activación del FXII, o también llamado factor Hageman, por estar en contacto con cargas negativas, como es el caso del colágeno (Guerrero y López, 2015).

Cuando hay deficiencia, esto provoca alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa); su deficiencia es asociada a riesgo de trombosis, la cual tiene una participación de estos factores en la fibrinólisis, con la activación del plasminógeno de manera directa por FXIIa, o indirecta por activación de la prouroquinasa mediada por la calicreína (Guerrero y López, 2015).

En el caso de los factores dependientes de la vitamina K, estos son proteínas que comparten características bioquímicas y ciertas estructuras, entre ellas la carboxilación de los residuos de ácido glutámico. Como resultado de esta carboxilación, estas proteínas poseen una región amino-termina llamada dominio Gla, favoreciendo la formación de complejos enzimáticos (Guerrero y López, 2015).

Estos son sintetizados en el hígado; entre estos factores se encuentran los factores II o protrombina y los factores VII, IX y X, o también llamados los dos últimos factor Christmas y factor Stuart-power, las proteínas C, S y Z. Cuando hay deficiencia de vitamina K, estos factores son sintetizados, pero al carecer de residuos ácido γ -carboxiglutámico no suelen ser funcionales (Guerrero y López, 2015).

Por consiguiente, con los cofactores, estos son complejos enzimáticos que no poseen actividad catalítica; estos, al ser catalíticos, aceleran la velocidad de reacción de la enzima que está en el complejo. Entre ellos se encuentran los QAPM, los factores V, VIII, la proteína S, la trombomodulina y el factor tisular (Guerrero y López, 2015).

Las proteínas zimógenos o sustratos se sintetizan como proenzimas; después de activadas se convierten en proteasas de tipo serina; en ellas se halla la protrombina, que se transforma en trombina. El FXIII y el fibrinógeno son dos excepciones, ya que el FXIII, cuando se activa, se transforma en transglutaminasa plasmática, cuando ya está de modo FXIIIa cataliza la reacción del entrecruzamiento de la fibrina, y en el caso del fibrinógeno que, con la ayuda de la trombina, se convierte en fibrina, la cual carece de función catalítica (Guerrero y López, 2015).

La mayoría de los inhibidores de la coagulación están vinculados a superfamilias de proteínas llamadas serpinas o inhibidores de proteasas de serinas; estos también regulan procesos como la angiogénesis, fibrinólisis e inflamación. Entre los que se encuentran con estas características están la antitrombina o ATIII, la que, junto con el heparán sulfato, inhiben a la

trombina, así como a los factores VIIa, IXa, Xa, Xia, XIIa, y a la calicreína. En el caso del cofactor II de la heparina, es una serpina que inhibe a la trombina en presencia de heparán o dermatán sulfato (Guerrero y López, 2015).

Figura-11. Características bioquímicas y función de los factores de coagulación

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y FUNCIÓN DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Nombre	PM (kDa)	Concentración Plasmática (mg/dL)	Tiempo de vida media (horas)	Función
<i>Factores de contacto</i>				
Factor XI	160	0,4-0,6	45-80	En su forma activada es el activador intrínseco del FIX
Factor XII	80	1,5-4,5	50-70	Iniciador de la vía intrínseca
Precalicroína	85	1,5-4,5	36	Precursor de la Calicroína
Quinínógenos de alto peso molecular (QAPM)	120	8 - 9	144-156	Cofactores en la activación de Precalicroína, FXI y FXII
<i>Factores dependientes de vitamina K</i>				
Factor II	72	10-12	60-72	Precursor inactivo de la trombina
Factor VII	48-50	0,05-0,06	4-6	Junto al Factor Tisular inicia la vía extrínseca
Factor IX	55-57	0,4-0,5	18-25	En su forma activa es la enzima del complejo tenasa intrínseco
Factor X	58,9	0,7-1,2	24-40	En su forma activa es la enzima del complejo protrombinasa.

Tomado de: Guerrero y López (2015).

Continuación de la figura 11

Nombre	PM (kDa)	Concentración Plasmática (mg/dL)	Tiempo de vida media (horas)	Función
Proteína C	62	0,39-0,59	8-14	En su forma activa inactiva al FVa y FVIIIa
Proteína S	69	2,5	40-60	Cofactor de la PCa
Proteína Z	62	0,22	60	Incrementa la inhibición del FXa por el Inhibidor de la Proteína Z
Cofactores				
Factor V	330	0,4-1,4	12-36	Cofactor del complejo protrombinasa
Factor VIII	330	0,5-1	8 - 12	Cofactor del complejo tenasa intrínseco
Trombomodulina	74	0		Cofactor de la trombina
Factor Tisular	35-46	0		Inicia la vía extrínseca al unirse al FVIIa
Cimógenos o Sustratos				
Fibrinógeno	340	200-400	90	Precursor de la fibrina
Factor XIII	320	1-2	168-288	Transaminasa que entrecruza la fibrina
Inhibidores				
Antitrombina III	58	15-20	68	Serpina que inhibe a la trombina y a los factores VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa y calicreína.
Cofactor II de la heparina	66,5	6,1-8,2	60	Serpina que inhibe a trombina
Inhibidor de la Proteína C	57	0,5	23,4	Serpina que inhibe PCa, trombina, calicreína, FXIa, FXIIa y al componente C1
Inhibidor de la proteína Z	72	0,1-0,16		Serpina que inhibe FXa y FXIa
TFPI o Inhibidor de la vía del factor tisular	40	0,006	1-2	Inhibidor tipo Kunitz de los complejos TF/ FVIIa/FXa y del PS/FXa

Tomado de: Guerrero y López (2015).

En lo que respecta a los órganos complejos, como las venas, al igual que las arterias, son muy adaptables a los propósitos fisiológicos, pero cuando hay enfermedades venosas, son de suma relevancia, pues por la causa, normalmente de tipo genética, las condiciones adquiridas o el medio, se vuelve primordial controlar y resolver con terapias efectivas, seguras, ya que los trombos dentro de las venas más profundas, en especial las extremidades inferiores, podrían provocar síntomas muy característicos, dolor, hinchazón, sensibilidad, decoloración, enrojecimiento (Díaz y Henke, 2021).

En el padecimiento de las pacientes con síndrome antifosfolipídico, o la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, no necesariamente se relaciona con trombosis; sin embargo, en la mayoría de los casos, las pacientes presentan trombosis o complicaciones del embarazo, y lo

respalda la evidencia clínica que se obtiene con las pruebas de laboratorio en la sangre, independientemente si es de carácter primario, en que la única afectación es de una enfermedad autoinmune, o secundario con asociación con lupus eritematoso sistémico, donde debe presentar hallazgos médicos, como trombosis en el embarazo y presencia de uno de los antifosfolipídicos (Oprea, 2021).

Según menciona (Santamaría, 2013):

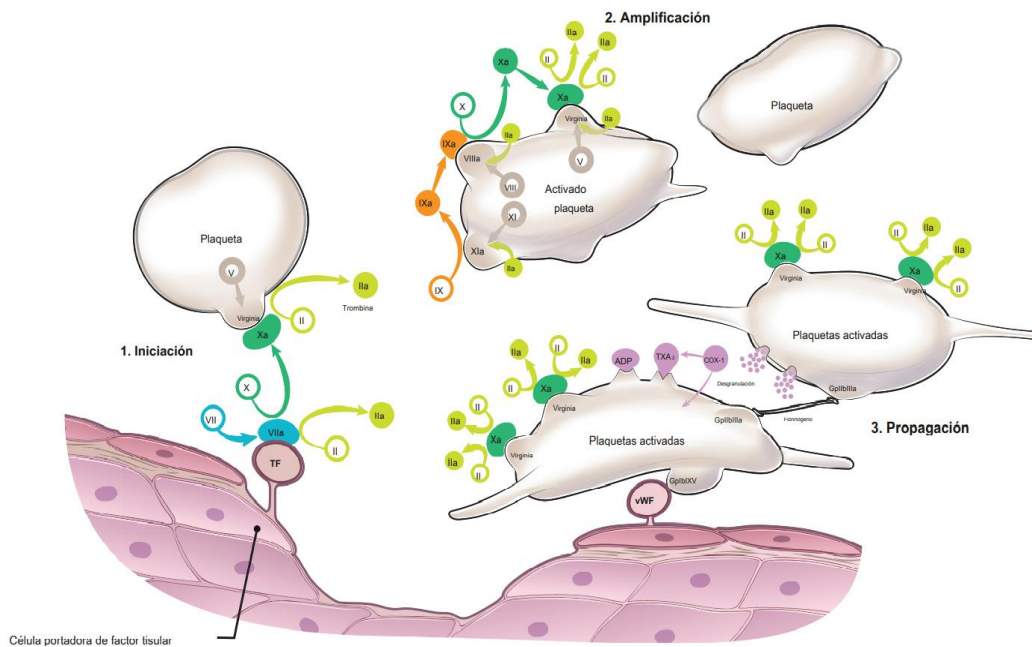
El mecanismo de acción de los anticuerpos antifosfolípidos no se ha dilucidado completamente. Sin embargo, una de las teorías más aceptadas hasta el momento dice que los anticuerpos se dirigen a los fosfolípidos cargados negativamente, localizados en las membranas celulares de cierto tipo de células como células endoteliales, monocitos y plaquetas en momentos claves del ciclo celular como en la apoptosis o en la activación, cuando se habla de plaquetas. Luego, por medio de receptores se hace una vía de señalización que culmina con la expresión de moléculas de adhesión que a su vez aumentan la adhesión celular y formación de factor tisular que lleva al paciente a un estado protrombótico (p,44)

Cascada de la coagulación

El modelo de la cascada de la coagulación es el mecanismo que explica el funcionamiento enzimático en secuencia, y limitado sobre la superficie de las plaquetas, favoreciendo la generación de trombina. Este modelo radica en dos vías principales, que son la vía intrínseca y la vía extrínseca (Guerrero y López, 2015).

Este modelo depende de las reacciones y secuencias para la activación de los zimógenos en enzimas, y también de los procofactores inactivos de los cofactores; ya con haber generado trombina, se produce la fibrina para formar el tapón plaquetario; esta fibrina producida es controlada por asas de retroalimentación, que impiden que continúe formándose fibrina (Genga y Russell, 2021).

Figura-12. Modelo de la coagulación basado en células que incluyen el papel de las plaquetas en la trombosis y los factores de coagulación en la generación de un trombo estable



Tomado de: Nimjee *et al.* (2021).

Rogers *et al.* (2021) mencionan que varias características de la cascada de la coagulación son inexactas cuando se ocupa describir la hemostasia *in vivo*, pero de la forma tradicional sigue siendo muy útil, en especial en la interpretación de las pruebas de laboratorio que se utilizan para este fin, que son el tiempo de protrombina TP, muy usado en el tratamiento con warfarina, y el tiempo de tromboplastina activada o TTPA, muy usado para guiar en el tratamiento de heparina (Rogers *at al.*, 2021).

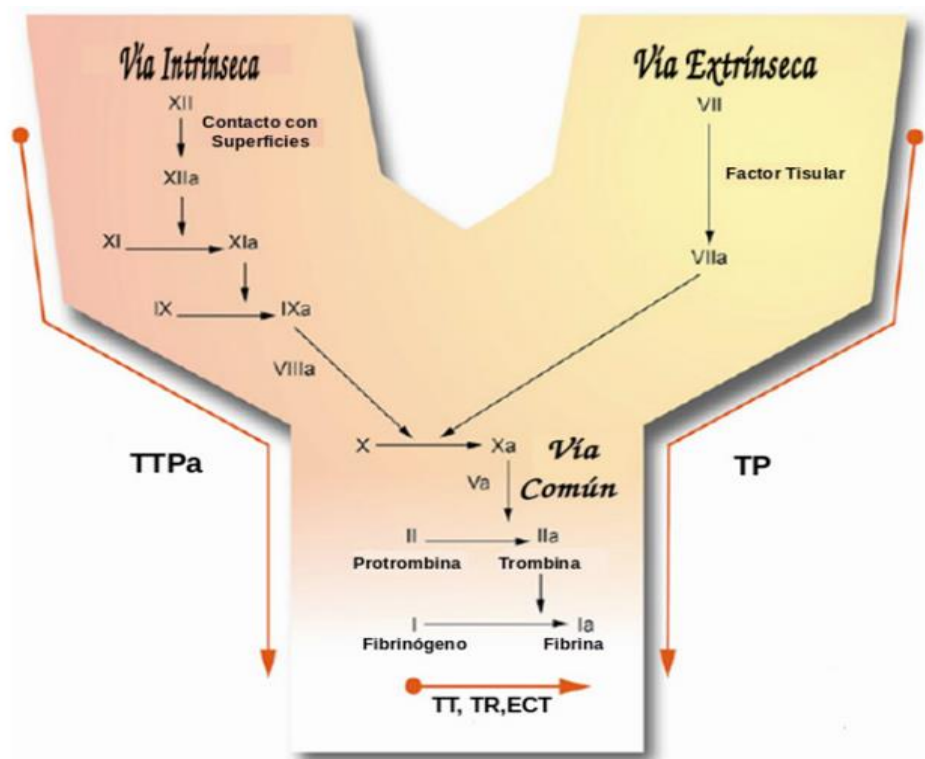
Para comenzar en estas vías es necesario explicar cada una de ellas; la vía intrínseca se inicia tras haber ocurrido un daño vascular, con cargas negativas que van a interactuar con los factores FXII, FXI, PK y QAPM respectivamente; esto va a provocar una activación de tipo secuencial, donde el FXII será el iniciador del proceso, ya que posee una actividad catalítica, y además de ser proenzima, esta activará a la PK, convirtiéndola en calicreína (Nimjee *et al.*, 2021).

Agregan Nimjee *et al.* (2021), que esta calicreína está potenciada por los QAPM que actúan sobre el factor XII, con el fin de convertirlo en XIIa, haciéndola más eficiente sobre el factor XI y

propiciando que se genere FXIa, y con la ayuda del calcio activa al FIX. Por otro lado, el factor IXa, junto con el FVIIIa y los iones calcio, fosfolípidos, formarán el complejo “Tenasa Intrínseco”, el cual asegura la eficacia catalítica del FX, con la velocidad que se necesita para activar el proceso de coagulación.

A su vez, la vía extrínseca, integrada por el complejo “Tenasa Intrínseco” que se mencionó anteriormente, donde está el factor tisular o FT, el FVIIa circulante, los iones de calcio y los fosfolípidos, activan tanto al FX como al FIX, para llegar a una vía en común para ambas, a nivel del FXa y con el FVa, la protrombina, los iones calcio y los fosfolípidos, que le dan al complejo protrombinasa, el encargado de producir trombina y este, a su vez, sobre el fibrinógeno que luego se transforma en fibrina, estabilizándose con FXIIIa para formar los elementos formes de la sangre, el tapón o coágulo (Nimjee *et al.*, 2021).

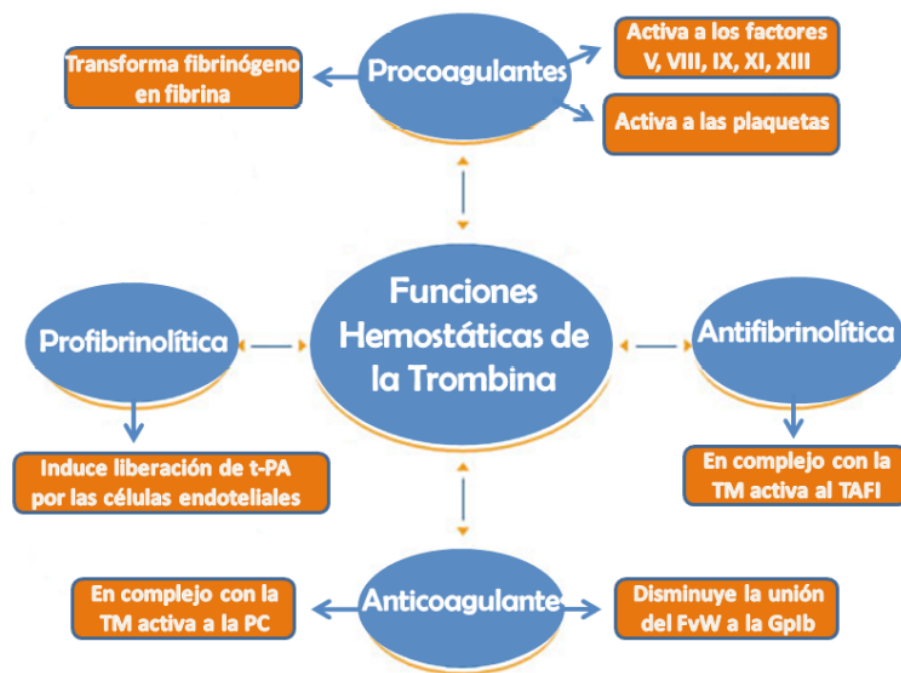
Figura-13. Cascada de la coagulación



Tomado de: Guerrero y López (2015).

Como se ha mencionado anteriormente, la trombina, además de generar el fibrinógeno, también tiene otras funciones, como es el caso de procoagulantes, como la conversión del fibrinógeno a fibrina, la activación de factores X, XI y XIII, anticoagulantes, profibrinolíticos, que inducen a la agregación plaquetaria, presentan una retroalimentación positiva que favorece a la producción de más trombina y antifibrinolíticos, y también tienen efectos pleiotrópicos sobre varias células endoteliales, y estos están mediados por receptores (Guerrero y López, 2015).

Figura-14. Funciones de la trombina



Tomado de: Guerrero y López (2015).

En el caso de la vía del factor tisular y la vía de la proteína C, son los principales factores encargados de finalizar cuando hay presencia de trombosis; estos complejos de antitrombina se unen de forma reversible a varios factores de la coagulación, entre ellos la trombina, Xa, IXa, XIIa y IXa para poder neutralizar. Estos procesos, cuando se usan anticoagulantes, pueden ser intensificados hasta cuatro mil veces, por ejemplo, con el uso de heparinas (Genga y Russell, 2021).

Hay anticoagulantes naturales, donde ellos localizan la actividad trombótica en el sitio de la lesión vascular. Existen tres principales, que ayudan con este objetivo, entre ellos está la AT, la proteína anticoagulante central, que se une a la trombina e interfiere en la coagulación ayudando,

mediante diferentes procesos, en el frenado de la cascada de la coagulación, en el caso de estar en presencia de heparina la inhibición acelerada de trombina por AT, dando como resultado una anticoagulación sistemática (Echenagucia, 2019).

El segundo anticoagulante natural es la proteína C activada, que se produce en el endotelio intacto, cuando la trombina se une al receptor, a la trombomodulina, y en el endotelio, y como tercer anticoagulante está el TFPI, que se une a TF-VIIa, inhibiendo la activación de X a Xa y la protrombinasa (Echenagucia, 2019).

Fármacos que mejoran la coagulación

En el mercado farmacéutico se busca la forma de idear el anticoagulante ideal, de la mano de la tecnología, para seguir implementando las buenas prácticas de manufactura y desarrollo en que no se pierda la línea de seguro, bioequivalente y eficaz, donde sea demostrado en su mecanismo de acción, fácil administración hacia el paciente; idealmente, que sea de formulación por vía oral, que además pueda ser prescrita a una dosis fija, e inicio de acción más rápido, para que cause la menor cantidad de efectos secundarios, que no tenga interacción con otros medicamentos; es de esta manera que surge la necesidad de crear anticoagulante orales, en que su función sea inhibir la trombina (Echenagucia, 2019).

En el laboratorio son muy utilizadas las pruebas que ayudan a vigilar el comportamiento de estos fármacos o posibles regulaciones de las dosis a las pacientes; estos anticoagulantes orales directos dependen de si se usa el método cualitativo, esto quiere decir con presencia o ausencia del fármaco, o de método cuantitativo, midiendo la concentración de sangre por ng/ml (Echenagucia, 2019).

Hay ciertos requerimientos de la muestra, para poder evaluar estos anticoagulantes orales directos; es por eso que, con el consenso de diferentes guías, se basa en puntos fundamentales, como son el plasma tomado en un tubo con citrato de sodio 3,2%, usado en el método cuantitativo, con base en la coagulación o pruebas cromogénicas, intervalos de toma de muestra de forma seriada, por lo general cada seis horas si la dosis es alta, pero si es baja, se podría medir cada semana, o según lo considere el médico. Las muestras se deben medir en el equipo analítico en un margen no mayor a cuatro horas (Echenagucia, 2019).

Es por ello que todavía no se han establecido, terapéuticamente hablando, intervalos más precisos a los anticoagulantes orales, por lo que los expertos recomiendan evaluar las concentraciones, de la mano con los valores esperados por el fabricante, o estudios de algunas publicaciones (Echenagucia, 2019).

Tabla 1. Fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes y agentes reversibles

Droga	Objetivo	Agente de revisión	Dosis
Aspirina.	Ciclooxigenasa 1.	Transfusión de plaquetas DDAVP.	Aféresis o plaquetas del pool (>3 x10 plaquetas/L)1 unidad DDAVP 0.3 µg/kg IV, lento cada 12 h aféresis o plaquetas de grupo (>3 x10 plaquetas/L)1 unidad.
Dipiridamol.	Fosfodiesterasa tipo 5.	Transfusión de plaquetas DDAVP.	DDAVP 0,3µg/kg IV lento cada 12h aféresis o plaquetas del grupo (>3 x10 plaquetas/L)1 unidad DDAVP 0.3 µg/kg IV, lento cada 12 h aféresis o plaquetas de grupo (>3 x10 plaquetas/L)2 unidades.
Cilostazol.	Fosfodiesterasa tipo 3.	Transfusión de plaquetas DDAVP.	DDAVP 0.3 µg/kg IV, lento cada 12 h aféresis o plaquetas de grupo (>3 x10 plaquetas/L)2 unidades.
Clopidogrel.	Receptor P2 y 12.	Transfusión de plaquetas DDAVP.	DDAVP 0.3 µg/kg IV, lento cada 12 h aféresis o plaquetas de grupo (>3 x10 plaquetas/L)2 unidades.
Prasugrel.	Receptor P2 y 12.	Transfusión de plaquetas. DDAVP	
Ticagrelor.	Receptor P2 y 12	Transfusión de plaquetas DDAVP.	
Abciximab.	Glicoproteína IIB-III A.	Transfusión de plaquetas DDAVP.	Aféresis o plaquetas pool (>3 x10 plaquetas/L)1 unidad DDAVP 0.3 µg/kg IV, lento cada 12 h aféresis o plaquetas de grupo (>3 x10 plaquetas/L)1 unidad DDAVP 0.3 µg/kg IV, lento cada 12 h FFP 1 unidad.

Eptifibatida.	Glicoproteína Iib-IIIa.	Transfusión de plaquetas DDAVP FFP PCC.	DDAVP 0.3 µg/kg IV, lento cada 12 h FFP 1 unidad PCC 50UI/kg
Tirofiban.	Glicoproteína Iib-IIIa.	Transfusión de plaquetas DDAVP FFP PCC.	DDAVP 0.3 µg/kg IV, lento cada 12 h FFP 1 unidad PCC 50UI/kg.
Enoxaparina.	Factores Xa-IIa.	Protamina	Protamina 1mg por 1mg LMWH (máx.50mg).
Heparina.	Factores IIa-Xa.	Protamina.	Protamina 1mg por 100U de heparina durante las últimas4h (máx. 50mg).
Fondaparinux.	Factor Xa directo.	rFVIIa.	rFVIIa 80µg/kg.
Rivaroxabán.	Factor Xa directo.	PCC.	PCC 50UI/kg.
Bivalirudina.	Factor directo IIa.	Ninguno.	
Lepirudina.	Factor directo IIa.	Ninguno.	
Desirudin.	Factor directo IIa.	Ninguno.	
Dabigatrán	Factor directo IIa.	Ninguno.	
Warfarina.	Factor II, VII, IX, X; proteína C, S.	Vitamina K.	Vitamina K IV 1-2mg o VO 2,5-10mg cada 12h.
		FFP.	Administrar hasta corregir.
		PCC.	PCC 25-50 U/kg IV.

DDAVP, desmopresina; PFC, plasma fresco congelado; HBPM, Heparina de bajo peso molecular; PCC, concentración de complejo de protrombina; rFVIIa, recombinante.

Tomado de: Nimjee *et al.* (2021).

Anticoagulante lúpico

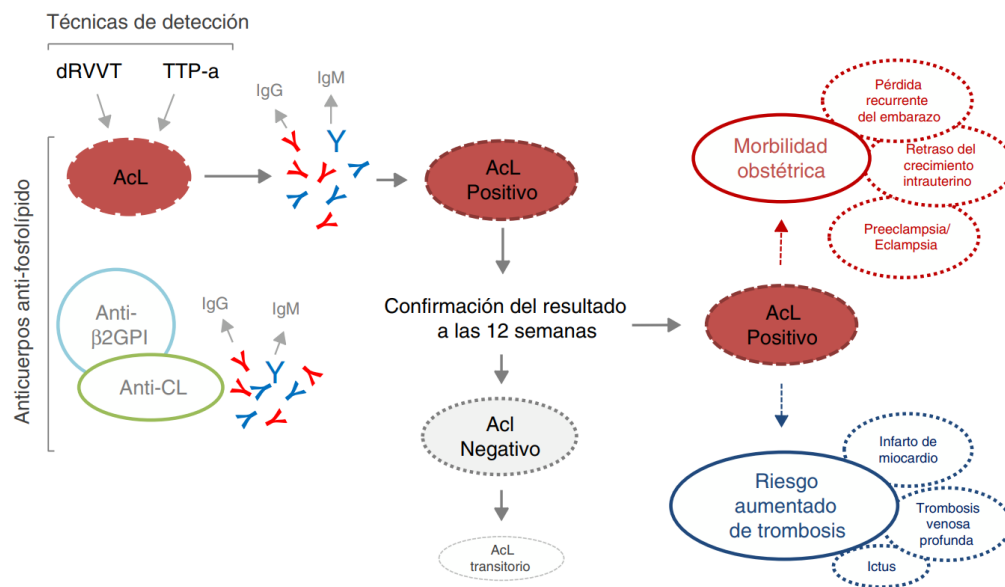
Las guías internacionales han ayudado a tener criterios para el diagnóstico de muchas patologías, en especial la del síndrome antifosfolipídico; entre ellos se incluye la importancia de la detección de anticuerpos antifosfolipídicos mediante pruebas de anticardiolipina, anti- β 2 glucoproteína de isotipos G/M y el anticoagulante lúpico, pruebas muy importantes para determinar la presencia de este síndrome en estos pacientes, y con más énfasis en las mujeres embarazadas con antecedentes de trombosis, o posibles complicaciones con el mismo (Valor, Hernández, Martínez y López, 2018).

El anticoagulante lúpico está constituido por inmunoglobulinas de tipo IgG/IgM, que de forma *in vitro* inhiben las reacciones de la coagulación dependientes de los fosfolípidos; este anticoagulante está relacionado con procesos de tipo hipercoagulabilidad, trombosis arterial y venosa; o sea, con la evidencia se puede conocer que el anticoagulante lúpico está constituido por un grupo de anticuerpos, pero del todo todavía no está caracterizado (Valor *et al.*, 2018).

Este anticoagulante consiste en ensayos funcionales, que demuestran un alargamiento del tiempo de coagulación; esto depende del fosfolípido: como hay dependencia del fosfolípido con algunos cofactores en la cascada de la coagulación, esto prolonga el tiempo parcial de tromboplastina activada, y es importante mencionar que se ha querido cambiar el nombre (Valor *et al.*, 2018).

Si bien es cierto que el mecanismo patológico aún no está descrito, la presencia del anticoagulante lúpico es relacionada con accidentes cerebrovasculares, isquemias, trombosis adquiridas, eventos obstétricos, provocando pérdidas precoces en recurrentes embarazos; estas últimas están asociadas a los anticuerpos antifosfolipídicos con el síndrome, lo cual se revela más evidente con la utilización del anticoagulante lúpico tanto para la trombosis, como con la morbilidad en el embarazo (Valor *et al.*, 2018).

Figura-15. Detección, interpretación y posibles consecuencias clínicas de la positividad del anticoagulante lúpico



Tomado de: Valor *et al.* (2018).

Problemas de coagulación

En lo que respecta a problemas de coagulación, es muy amplio desde el punto de vista que se enfoque, como se vio anteriormente, su fisiología de comportamiento es muy compleja y, como bien se menciona en el apartado anterior, es de forma de cascada en cómo se da el proceso, donde una parte de esa cascada, según lo que se quiere lograr, tiende a activarse, o de forma inversa si es al contrario, pero cuando se da un problema en algunos de esos pasos, puede ocasionar resultados no esperados; esto puede darse por un síndrome adquirido o por una causa secundaria a una patología subyacente, donde desencadena problemas mayores, como la coagulación intravascular diseminada (Hernández y Martínez, 2018).

La coagulación intravascular diseminada en el embarazo puede afectar a 12,5/10.000 embarazos; esta es considerada la segunda causa más severa, ya que provoca morbilidad en las admisiones obstétricas; esta puede ser de complicaciones no asociadas o también asociadas, entre ellas sepsis, trauma, hemorragia, periparto agudo, preeclampsia, eclampsia, síndrome hemólisis, trombocitopenia, entre otras (Hernández y Martínez, 2018).

En los trastornos hipercoagulantes sus causas son variadas, pero se dividen por lo general en dos tipos principales, entre ellos, las causas hereditarias de hipercoagulabilidad; estas tienen, por su herencia, que tienden a predisponer al tromboembolismo venoso; también está la trombofilia, debido a la disminución de proteínas antitrombóticas, y esta condición es una deficiencia hereditaria de antitrombina, trombofilia, debido al aumento de proteínas protrombóticas, como pasa con el factor V Leiden, por mencionar algunas de esta clase (Oprea, 2021).

La segunda causa adquirida de hipercoagulabilidad se puede encontrar en los trastornos mieloproliferativos; este caso se da en pacientes con policitemia vera, las malignidades como las neoplasias como el adenocarcinoma de páncreas, colon, estómago y ovarios, que tienen episodios tromboembólicos. También en esta categoría encajan el embarazo y el uso de anticonceptivos orales; esta tiende a aumentar, en el primer año de uso, el riesgo de trombosis, y en el caso de embarazadas, el riesgo de una embolia pulmonar es mayor en el primer trimestre (Oprea, 2021).

Todas las mujeres con síndrome antifosfolipídico tienen el derecho de dar a luz de forma natural, a menos que su condición requiera lo contrario; es por eso, que deben ser evaluadas por sus factores de riesgo tromboembolismo venoso, y deben recibir trombopprofilaxis durante el parto y posparto (Schreiber, Radin y Sciascia, 2017).

En una mujer gestante y de padecimiento de síndrome antifosfolipídico, el factor de riesgo más importante es el tromboembolismo venoso; en esta etapa los especialistas se basarán en los antecedentes individuales de cada paciente de trombosis; el aumento de un tromboembolismo venoso es de tres a cuatro veces de lo normal, donde el 25% de todos los casos en el embarazo suelen ser eventos recurrentes (James, Birsner y Kaimal, 2011).

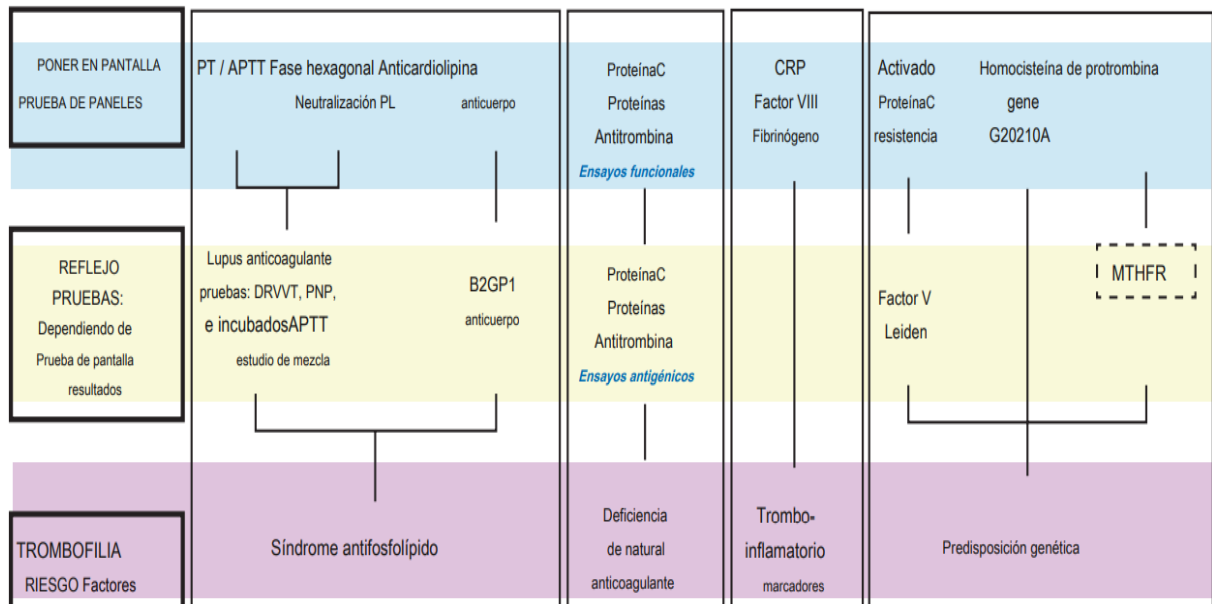
Tabla 2. Cambios en el funcionamiento normal del sistema de coagulación durante el embarazo

Factores coagulantes	Cambios en el embarazo
Procoagulantes	
Fibrinógeno.	Aumentado.
Factor VII.	Aumentado.

Factor VIII.	Aumentado.
Factor X.	Aumentado.
Factor de von Willebrand.	Aumentado.
Inhibidor 1 del activador del plasminógeno.	Aumentado.
Inhibidor 2 del activador del plasminógeno.	Aumentado.
Factor II.	Ningún cambio.
Factor V.	Ningún cambio.
Factor IX.	Ningún cambio.
Anticoagulantes	
Proteína libre S.	Disminuido.
Proteína C.	Ningún cambio.
Antitrombina.	Ningún cambio.

Tomado de: James *et al.* (2011)

Figura-16. Algoritmo de diagnóstico integral para la evaluación de una trombofilia



Tomado de: Rogers *et al.* (2021).

En este tipo de problemática encaja el síndrome antifosfolipídico, donde una de sus manifestaciones radica en la trombosis, ya sea arterial, venosa o microvascular; una de sus complicaciones radica en la morbilidad obstétrica, que es asociada a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos persistentes, entre ellos el anticoagulante lúpico, provocando trombosis refractaria de leve a potencial morbilidad, pero en este caso su coagulación es adecuada (Cohen, Efthymiou y Senberg, 2018).

Tipos de enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes sistémicas, por lo general son causadas por una alteración adaptativa específica, donde se cree que se debe a una pérdida de la autorregulación, que puede llegar a afectar múltiples órganos que no tienen cura, pero sí, con un acertado diagnóstico y un buen manejo en el tratamiento, se lograría una buena calidad de vida (Cruz, Graña, Gaudiano y Pérez, 2020).

Según comenta el *American College of Rheumatology* (s.f.), hay alrededor de 100 tipos de enfermedades reumáticas y autoinmunes, donde algunas de ellas son muy similares, y por eso tienden a confundirse; estas presentan diferentes características que pueden afectar algunos órganos exclusivos.

Figura-17. Enfermedades asociadas con la presencia de AAF y SAF

Tabla 2: **Enfermedades asociadas con la presencia de AAF y SAF**

Autoinmunes	LES, síndrome lupus-like, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis sistémica, dermatomiositis, polimiositis, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, polimialgia reumática, arteritis de la temporal, enfermedad de Behçet, poliarteritis nodosa, poliangéitis microscópica, policondritis recidivante, vasculitis leucocitoclástica, otras vasculitis, púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, miastenia gravis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Degos y hepatitis crónica activa.
Infeciosas	Sífilis, lepra, tuberculosis, Mycoplasmas, enfermedad de Lyme, fiebre Q, leptospirosis, leishmaniasis, fiebre botonosa mediterránea, fiebre tifoidea, Legionella, endocarditis, sepsis bacteriana, Klebsiella, malaria, Toxoplasma, Pneumocystis jirovecii, infección por HIV, hepatitis A, B y C, herpes virus, virus varicela-zóster, adenovirus, parvovirus B19, rubéola, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del sarampión y de la parotiditis.
Hematológicas	Síndromes linfoproliferativos crónicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no-Hodgkin, leucemias, mieloma múltiple, gammopatías monoclonales, macroglobulinemia de Waldenström, síndromes mieloproliferativos crónicos, micosis fungoides, púrpura trombocitopénica trombótica, mielofibrosis, policitemia vera, enfermedad de von Willebrand, anemia perniciosa, anemia de células falciformes.
Neoplasias sólidas	Adenocarcinomas de pulmón, ovario, mama, cervix, gástricos, esofágicos, colónicos, renales, de próstata, melanomas, mesoteliomas, mixomas, timomas, colangiocarcinomas y otros.
Fármacos y tóxicos	Clorpromacina, clozapina, otras fenotiacinas, fenitoina, hidralazina, procainamida, quinidina, quinina, isoniacida, propiltiouracilo, interferón alfa, estreptomina, talidomida y cocaína.
Otras	Síndrome de Sneddon, esclerosis múltiple, migraña, hepatopatía alcohólica, cirrosis criptogenética, enfermedad de Crohn, pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, síndrome de Down.

Tomado de: Castellano, Fernández, Pérez, Blanes, Sánchez, Monzó y López. (s.f.).

En los trastornos asociados a otras enfermedades autoinmunes, en que también son hallados los anticuerpos antifosfolipídicos, este síndrome antifosfolipídico se caracteriza por tener una familia heterogénea de autoanticuerpos contra proteínas, que son asociadas a los fosfolípidos. Todavía no se sabe la causa, pero sí se plantea que es multifactorial, ya que puede llegar a comprometer más de un órgano, aunque en los criterios actuales solo se mencionan la trombosis vascular y las pérdidas del producto en forma recurrente (Pouymiró, Pouymiró y Pouymiró, 2012).

Síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico está clasificado como una enfermedad o trastorno autoinmunitario sistémico; entre las afectaciones más recurrentes se encuentra la trombosis arterial,

venosa o de vasos de calibre pequeño, acompañadas de pérdidas recurrentes y tempranas en el embarazo, y el grado de riesgo se encuentra asociado al tipo de anticuerpo antifosfolípido (Sammaritano, 2019).

También es conocido como síndrome de la sangre pegajosa o síndrome de Hughes, quien fue su descubridor alrededor de 1983; es clasificado como una enfermedad rara, sistémica y autoinmune, lo que causa un estado trombolítico, debido a los anticuerpos que se encuentran en sangre y atacan el complejo protombina-fosfolípidos, o también contra el factor de coagulación-fosfolípidos, que lo que produce es afectar la etapa de conversión de la trombina (Zanazzi, 2014).

Menciona Zanazzi (2014), que este síndrome es más dado en mujeres que en hombres; en ellas se puede presentar alrededor de los 20 y 40 años de edad; en etapas de embarazos es frecuente, y los abortos espontáneos por lo general se producen en el primer trimestre. Dentro de sus complicaciones se encuentran la trombosis venosa profunda, principalmente en las extremidades inferiores, podría presentar embolia pulmonar y trombocitopenia, y en la parte diagnóstica serológicamente hablando, se presentan anticuerpos antifosfolípidos y/o anticoagulante lúpico.

En los estudios realizados a estas pacientes, se ha visto que la mitad de las que la padecen lo portan como enfermedad primaria; sin embargo, la otra mitad lo tiene como una enfermedad autoinmune sistémica concomitante, como lo es el lupus eritematoso sistémico, agravando o complicando más la condición por la artritis, livedo reticularis, enfermedad en las válvulas cardiacas, trombocitopenia y leucopenia (Erkan y Zuily, 2015).

Epidemiológicamente hablando, en este síndrome y en quien lo padece, se pueden encontrar diferentes escenarios, ya sea que sean portadores asintomáticos de anticuerpos antifosfolípidos clásicos, donde se presenta trombosis arterial, venosa recurrente. No obstante, son mujeres sanas, pero sí tienen antecedentes de pérdidas recurrentes en el embarazo: está el otro tipo de pacientes con anticuerpos positivos no trombóticos, pero que presentan trombocitopenia, anemia hemolítica, livedo reticularis, y en otro escenario está un grupo pequeño, pero no menos importante, que presenta una forma mortal por el desarrollo de microtrombosis, que tiende a tener fallo multiorgánico; este último es el que se denomina síndrome antifosfolípido catastrófico (Cervera, 2017).

La fisiopatología de este síndrome es compleja, ya que compromete un estado de hipercoagulabilidad que, como bien se ha expuesto a lo largo de esta investigación, principalmente es manifestada por trombosis arterial, venosa y en los pequeños vasos sanguíneos, provocando alteraciones en el embarazo que, por supuesto, atenta con la vida del feto y el de la madre. Como han mencionado los expertos, en los criterios para poder diagnosticarle a una paciente esta enfermedad, es crucial que presente al menos un criterio clínico acompañado con uno de laboratorio (Santamaría, 2013).

Anticuerpos

En lo que respecta a los anticuerpos, estas son proteínas de clase globulinas, por lo cual reciben el nombre de inmunoglobulinas; se identifican con las letras Ig y son producidas por las células plasmáticas; están formadas por cadenas de aminoácidos, que son dos cadenas largas y una corta, donde se une al antígeno, de modo que cada molécula de anticuerpo tiene dos sitios para unirse. A la parte del tallo de la Y se le llama región Fc (Reiriz, s.f.).

Los anticuerpos son parte de la respuesta humoral contra antígenos, además de que ellos son glicoproteínas capaces de unirse de modo específico a un epítipo, que son los reconocidos por los linfocitos B y los que están producidos por el mismo, donde están localizados en regiones más reconocibles, y a este epítipo del antígeno se unirían los anticuerpos. La forma de este anticuerpo, que es una inmunoglobulina, es de “y” (Lomonte, 2009).

La función de los anticuerpos consiste básicamente en unirse a los antígenos específicos cuando estos están en los líquidos o tejidos corporales; ellos tienen lugares específicos para la combinación con los antígenos, ya que estos deben coincidir como si fuese una llave con su respectiva cerradura, llamada complejo enzima sustrato, y eso es cuando el anticuerpo se une al antígeno para formar un complejo antígeno-anticuerpo (Reiriz, s.f.).

Clase de anticuerpos

Dentro de este tipo de inmunoglobulinas, se han identificado cinco tipos de anticuerpos, que son IgA, IgD, IgM, IgE e IgG; en el caso de esta última, o gammaglobulina, son las de mayor cantidad, y en una persona en general constituyen el 75% de los anticuerpos (Reiriz, s.f.).

Figura 18. Las diversas formas de anticuerpos y sus funciones

Las diversas formas de anticuerpos y sus funciones.

Función (es) del anticuerpo		Ubicación (es)
IgM	<ul style="list-style-type: none"> • BCR ingenuo • Producción temprana de anticuerpos • Activa el sistema del complemento 	Atado a la membrana, lanzado como un pentámero
IgD	<ul style="list-style-type: none"> • BCR ingenuo 	Unida a la membrana
IgG	<ul style="list-style-type: none"> • Neutralizar directamente las proteínas diana Dianas Mark más comunes para la fagocitosis • Marcar objetivos para neutrófilos desgranulación • Ayuda en la activación del complemento 	anticuerpo en el fluidos corporales Encontrado en monomérico formar Niveles bajos en los sitios de la mucosa
IgA	<ul style="list-style-type: none"> • Especializado en neutralización de objetivos: induce débilmente fagocitosis o complemento 	El principal anticuerpo encontrado en la mucosa sitios (por ejemplo, intestino y pulmón) en un forma dimérica
IgE	<ul style="list-style-type: none"> • Especializado en la activación de mastocitos que pueden inducir respuestas rápidas, como en las alergias. 	Atado a la superficie receptores en mastocitos

Tomado de: Mc Comb *et al.* (2019).

Estructura de los anticuerpos

En lo que respecta a la estructura de los anticuerpos, ellos presentan una lineal; se dividen en dos fragmentos idénticos como fragmento de unión al antígeno conocido como Fab; su función es unir al antígeno, y en una parte que sea fácil como cristalizable, se le llama fracción cristalizable. En la parte de los puentes de disulfuros internos, que están en las cadenas, producen la obtención de dominios proteicos globulares, que es una característica de la familia de las inmunoglobulinas (Bermúdez, Hidalgo, Mora, Rodríguez, Acle y Mora, 2019).

Figura 19. Estructura general de los anticuerpos

Los fragmentos Fab se obtienen cuando las

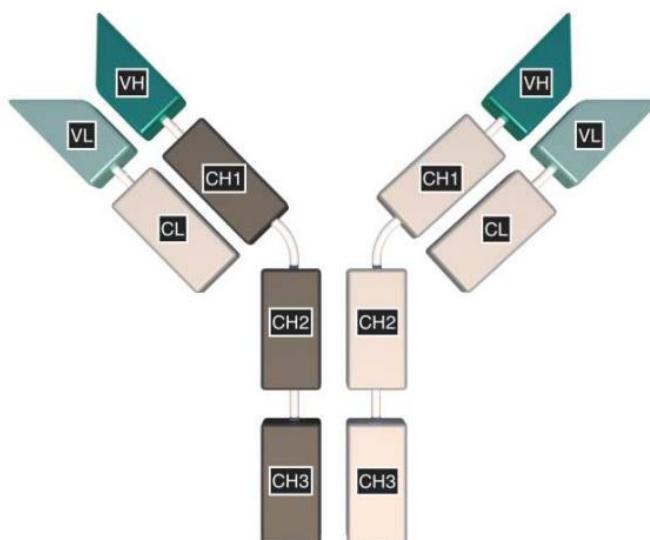


Figura No. 1. Estructura general de los anticuerpos. Se aprecia la fracción cristalizable o Fc (constituida por CH2 y CH3), así como la fracción de unión a antígeno o Fab (formada por CH1, VH, CL y VL).

Tomado de: Bermúdez *et al.* (2019),

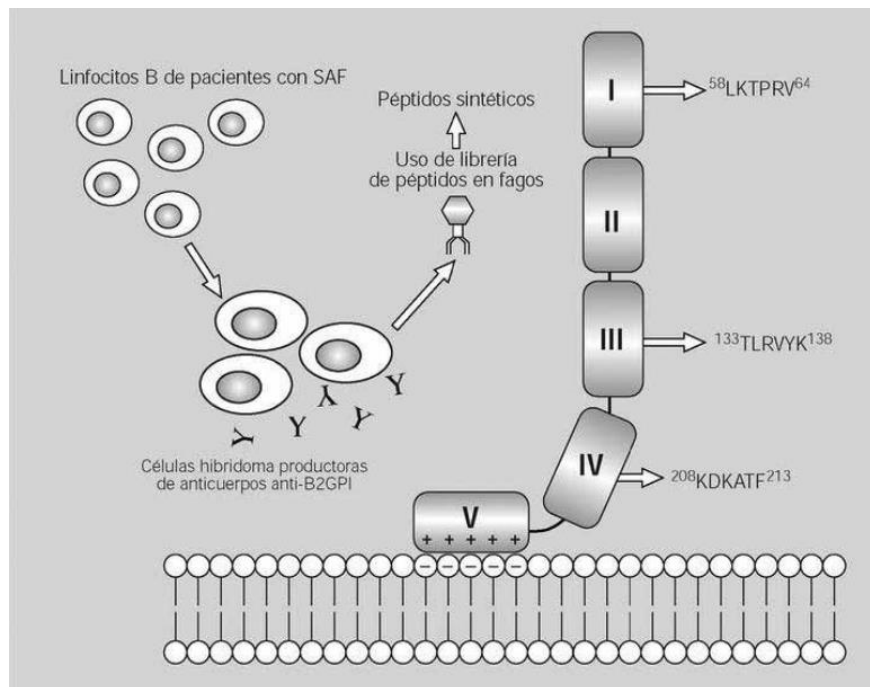
Antígenos antifosfolípidicos

Los anticuerpos antifosfolípidicos corresponden a un grupo heterogéneo de anticuerpos, que están dirigidos contra proteínas de unión a fosfolípidos por lo que un embarazo en presencia de estos anticuerpos puede ser muy resistente en el síndrome antifosfolípido; estos anticuerpos son de hallazgos de laboratorio y están incluidos en los criterios de diagnóstico. Entre ellos se encuentran anticuerpo cardiolipina IgG/IgM, anticuerpos anti- β 2-glicoproteína 1 IgG/IgM y anticoagulante lúpico (Erkan y Zuily, 2015).

El anticuerpo anti- β 2-glicoproteína 1 IgG/IgM es de tipo proteína de cadena única altamente glicosilada; está formado por 326 aminoácidos, que se unen a fosfolípidos de carga negativa, como lo son la cardiolipina, la fosfatidilserina y el fosfatidilinositol, donde, a la fecha, todavía no tiene una función conocida, y los que la padecen no presentan manifestación clínica. Cuando esta proteína se ha unido a los fosfolípidos, la β 2-glicoproteína hace cambios

conformacionales en la estructura, lo cual expone los epitopes, que son transitorios y no tienen manifestaciones; cuando estos están expuestos, es cuando los anticuerpos anti β 2-glicoproteína entran en acción, por su afinidad (Santamaría, 2013).

Figura 20. Los anticuerpos anti beta 2 glicoproteína interactuando con receptores de la superficie de la membrana

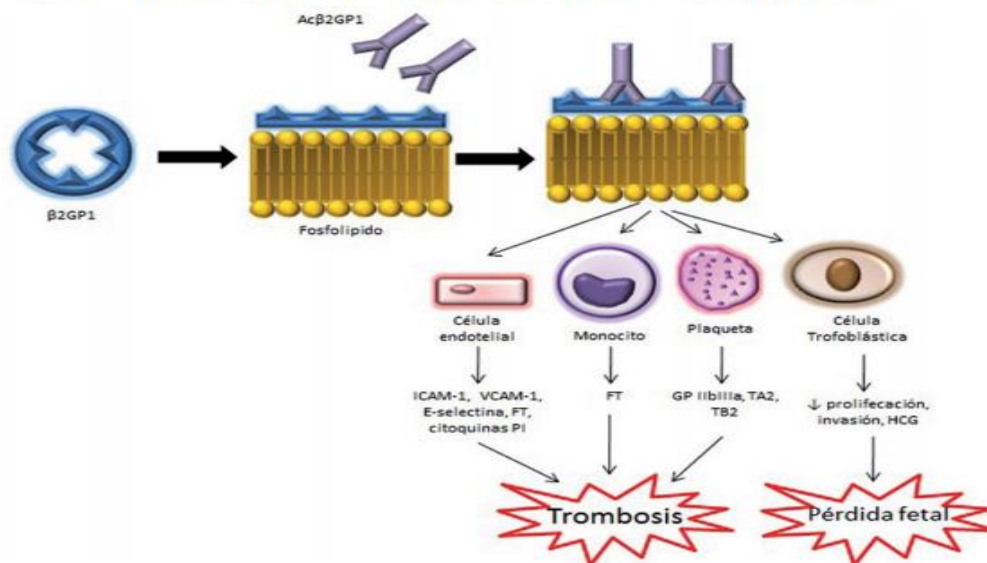


Tomado de: Zanazzi (2014).

El complejo anti β 2-glicoproteína, en presencia celular, activa los monocitos a través de los mismos receptores por donde activa las células endoteliales, como el caso de las plaquetas que son activadas por el complejo antígeno-anticuerpo, con la ayuda de las lipoproteínas de baja densidad. En la actualidad, se ha llegado a demostrar que los anti β 2-glicoproteína, en las membranas celulares de las células trofoblásticas, integran el especial trofismo hacia la placenta que presentan las pacientes con síndrome antifosfolipídico (Santamaría, 2013).

Figura 21. Mecanismo del anticuerpo anti beta 2 glicoproteína 1

Figura 1. Mecanismo del anticuerpo antibeta2 glicoproteína 1.



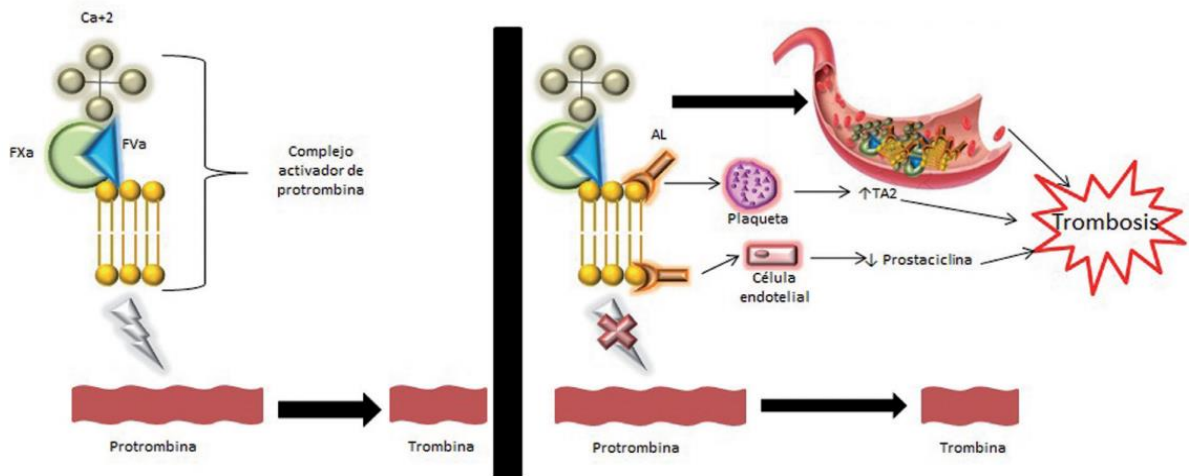
Tomado de: Santamaría (2013).

El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina de tipo IgG/IgA, que interfiere con las reacciones de coagulación que son dependientes de fosfolípidos; estos no están dirigidos contra los factores de coagulación, sino que contra los epitopes de los fosfolípidos de tipo aniónicos; se pueden encontrar en las enfermedades autoinmunes, consumo de drogas y antibióticos. El anticoagulante lúpico no se correlaciona con procesos hemorrágicos, sino con los procesos trombóticos (Santamaría, 2013).

En presencia del anticoagulante lúpico, este lo que hace es unirse a los fosfolípidos del complejo activador de la protrombina, y produce que parcialmente funcione, provocando una inhibición adquirida de la coagulación, provocando una prolongación de la coagulación de los fosfolípidos y, por ende, al depositarse en el lecho vascular produce los eventos trombóticos, además de que se les ha acreditado el aumento de producción de tromboxanos A2 plaquetario, que también favorece la aparición trombótica (Santamaría, 2013).

Figura 22. Mecanismo del anticoagulante lúpico

Figura 2. Mecanismo del anticoagulante lúpico.



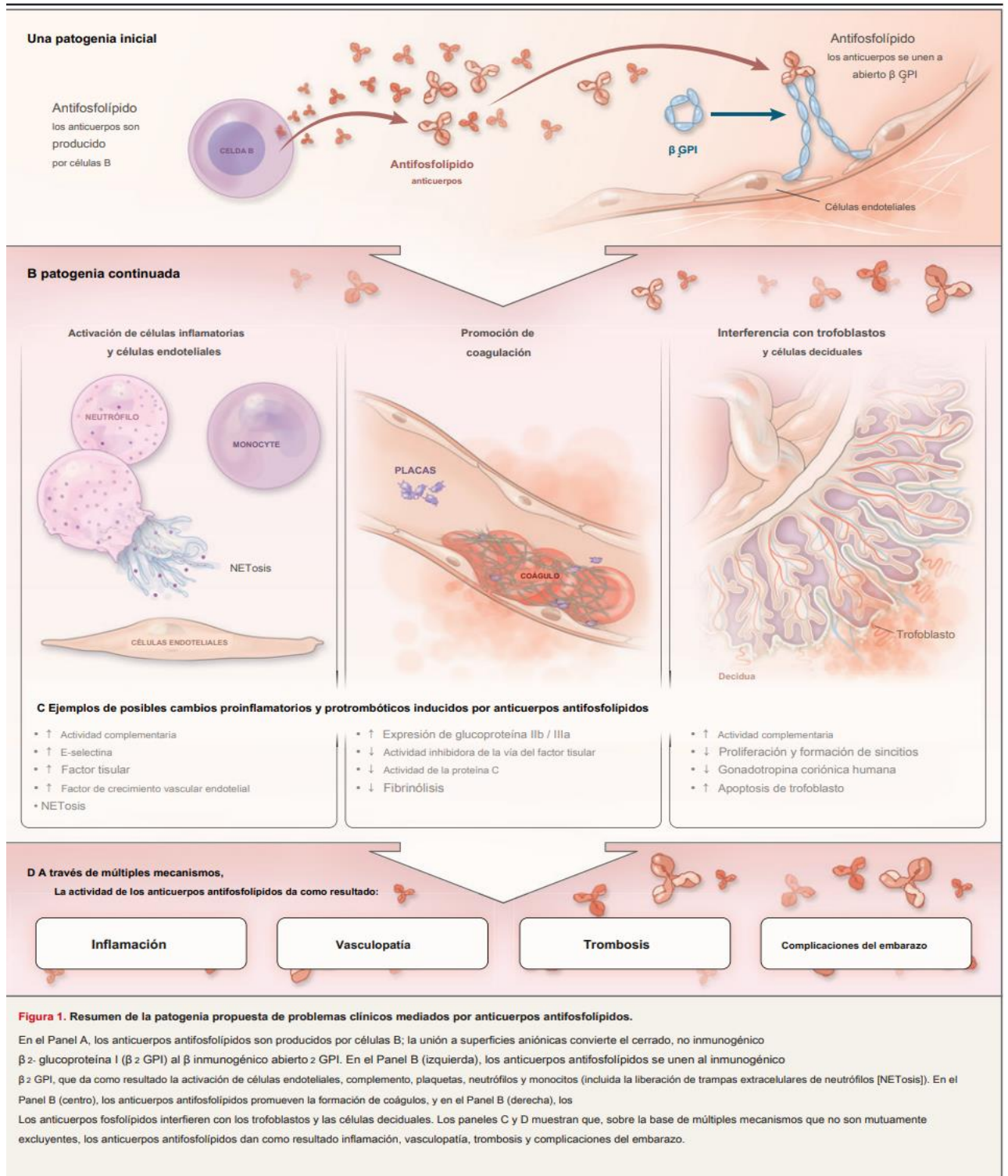
Tomado de: Santamaría (2013).

En lo que respecta a los anticuerpos anticardiolipinas, constituyen un lípido aniónico, está en las membranas celulares y a su vez en las lipoproteínas, formadas por cuatro ácidos grasos con carga negativa. Es muy importante en la mitocondria, al interactuar en el proceso de la fosforilación oxidativa; este anticuerpo es autoanticuerpo dirigido contra los complejos fosfolípidos-proteínas de la membrana celular, y estos anticuerpos requieren la presencia de la β 2-glicoproteína (Santamaría, 2013).

En los comienzos se había descrito como un antigénico blanco que está presente en pacientes con sífilis, pero estudios demostraron que no todos los pacientes que presentaban anticuerpos cardiolipina presentaban el diagnóstico de sífilis, pero sí eventos trombóticos y abortos recurrentes. Después, los anticuerpos cardiolipina se relacionaron más con pruebas de coagulación de pendientes de fosfolípidos; la cardiolipina es un componente esencial de la membrana mitocondrial, y estos pueden hacer reacción cruzada con otros anticuerpos aniónicos (Orozco, Rubio y Nava, 2015).

Fisiopatológicamente, este interfiere con la producción endotelial de prostaglandinas, trombomodulina, ya sea para la modulación de la proteína C o amplificación de la modulación proteína S, interferencia antitrombótica, activación de las plaquetas mediada por fosfolípidos o interferencia en el paso de prekalikreína a kalikreína (Santamaría, 2013).

Figura 23. Resumen de la patogenia propuesta de problemas clínicos mediados por anticuerpos antifosfolípidos



Tomado de: García y Erkan (2018).

Tipos de síndrome antifosfolipídico

En lo que respecta al síndrome antifosfolipídico, al ser una enfermedad autoinmune, se va a clasificar según la manifestación clínica presentada, si es trombótica, obstétrica o afectación multiorgánica (Erkan, Ortel, 2018); es por esta razón que es importante y relevante hacer énfasis en cada una de ellas.

El síndrome antifosfolipídico catastrófico es una forma rara y muy grave del síndrome antifosfolipídico, y se caracteriza por su gravedad y rápida evolución en los pacientes, que conduce por lo general a falla multiorgánica, producto de la trombosis en la microvasculatura. Este se presenta en un 1% de las pacientes, en su mayoría en mujeres jóvenes o de muy avanzada edad; la mortalidad se da en un 40% de las que lo padecen, y presenta índices elevados de anticuerpos antifosfolipídicos (Guerra, García, López y Arenas, 2019).

Por otra parte, está el síndrome antifosfolipídico obstétrico, donde las condiciones la hacen llamar de morbilidad obstétrica, con evidencia de que presenta uno o varios criterios de Sídney, hay abortos recurrentes antes de la semana diez, pérdidas fetales de igual forma antes de la semana diez, preeclampsia, eclampsia, síndrome de hemólisis, retraso de crecimiento fetal, trombocitopenia, placenta abrupta, entre otros (Esteve, Ferrer y Alijotas, 2015).

Además, dentro de la literatura se encuentra otro tipo llamado síndrome antifosfolipídico trombótico, usado para describir pacientes según una trombosis arterial o venosa, donde hay trombocitopenia, valvulopatía cardíaca, que también pueden ser acompañadas de manifestaciones cutáneas como úlceras, lívido reticularis y tromboflebitis superficial, nefropatía asociada al síndrome, trombosis de las arterias renales, entre otras (García, 2016).

También se encuentra el síndrome antifosfolipídico microangiopático, que ha sido clasificado recientemente en comparación con los anteriores, y se refiere a los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos, con manifestaciones de microangiopatías trombóticas, donde se encuentran la púrpura trombocitopénica trombótica, la hemólisis, las enzimas hepáticas elevadas y la trombocitopenia, que por lo general está acompañada por anemias hemolíticas, trombocitopenia severa, y sus eritrocitos son en forma de esquistositos (Pouymiró *et al.*, 2012).

Diagnóstico del síndrome antifosfolípido y el embarazo

La clasificación más conocida, en relación con el diagnóstico, es la de Sapporo, que fue propuesta en 1998, en un congreso internacional sobre anticuerpos fosfolípidicos, la cual se dio en Sidney en el 2006; su finalidad es definir una cohorte uniforme de pacientes con síndrome antifosfolípido, por medio de estudios clínicos, con el fin de proporcionar un sistema para el diagnóstico clínico y de laboratorio (Chaturvedi y Mc Crae (2017).

Figura24. Resumen de la declaración de consenso de Sidney

<p>El síndrome del anticuerpo del antifosfolípido (APS) está presente si por lo menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios del laboratorio se cumplen.</p>
<p>CRITERIOS CLÍNICOS</p>
<p>1. Trombosis vascular</p> <p>Uno o más episodios documentados de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños en cualquier tejido. La trombosis debe confirmarse mediante criterios objetivos validados. Para la confirmación histológica, la trombosis debe estar presente sin la inflamación significativa de la pared del recipiente.</p>
<p>2. Morbilidad del embarazo^{un}</p> <p>i. Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal en o más allá de los 10^{ésimo} semana de gestación, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o examen directo del feto, o</p> <p>ii. Uno o más nacimientos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal antes de los 34^{ésimo} semana de gestación debido a eclampsia o preeclampsia diagnosticada por definiciones estándar, o características reconocidas de insuficiencia placentaria, o</p> <p>iii. Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de los 10^{ésimo} semana de gestación, con anomalías maternas u hormonales, y causas cromosómicas maternas y paternas excluidas.</p>
<p>^{un} Aconsejan los investigadores fuertemente clasificar temas con morbilidad obstétrica según los grupos a, b, y c en poblaciones de pacientes con más de un tipo de morbilidad del embarazo.</p>
<p>CRITERIOS DE LABORATORIO^B</p>
<p>1. Anticoagulante lúpico (AL) presente en plasma, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, detectado según las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.</p> <p>2. Anticuerpo anticardiolipina (aCL) de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, presente en título medio o alto (>40 GPL o MPL, o > el 99^{ésimo} percentil), en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medidas por un ELISA estandarizado.</p> <p>3. Anti-β₂ anticuerpo de la glicoproteína-I (anti-β₂GPI) de IgG y/o isotipo IgM en suero o plasma con un título > los 99^{ésimo} percentil, en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medido por un ELISA estandarizado.</p>

Tomado de: Chaturvedi y Mc Crae (2017).

Es de suma importancia el reconocimiento y el diagnóstico temprano, ya que al proceder con el tratamiento temprano, se hace la diferencia entre reducir la mortalidad y morbilidad; sin embargo, como se ha visto a lo largo de la investigación, la variabilidad clínica y la falta de consenso hacen la diferencia, entre no tomar las mejores decisiones desde el inicio del embarazo, y los criterios clínicos hasta la fecha utilizados son herramientas útiles para los médicos como guía para definir un diagnóstico (Negrini, Indiveri, Pappalardo, Puppo y Murdaca, 2017).

Figura25. Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico: al menos un criterio clínico debe acompañar a los criterios de laboratorio

Cuadro 1. Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de APS: al menos un criterio clínico debe ir acompañado de criterios de laboratorio.

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
1 Trombosis (vasos arteriales, venosos o pequeños)	1 Positividad repetida (título medio a alto o >40 unidades o por encima del percentil 99) de anticuerpos aPL con 12 semanas de diferencia
2 Evento obstétrico adverso un ≥3 pérdidas consecutivas del embarazo <10 semanas de gestación	un Anticoagulante lúpico
B ≥1 muerte fetal ≥10 semanas de gestación	B Anticuerpo anticardiolitina (IgG y/o IgM)
C ≥1 parto prematuro para la preeclampsia grave y/o insuficiencia placentaria	C Anticuerpo anti-β2-glicoproteína-I (IgG y/o IgM)

Tomado de: Arlsan (2020).

La literatura, desde 1983 hasta la fecha, ha ido incrementado de forma exponencial su variedad de informes y documentación, desde el descubrimiento del síndrome antifosfolipídico, que empezó con una triada clínica de abortos espontáneos recurrentes, trombosis venosa profunda recurrente, en especial si va acompañada de lupus eritematoso sistémico. Desde entonces las manifestaciones y hallazgos clínicos y de laboratorio son amplios, y hay más de su clasificación, por lo que desde sus múltiples reuniones, desde Sapporo 1998, Sidney 2004 hasta el consenso internacional, para tener siempre claro el objetivo de promover la comprensión y manejo de la enfermedad (Uthman, Hassan, Ruiz y Khamashta, 2018).

Figura 26. Lista completa de las manifestaciones clínicas de criterio del **síndrome antifosfolípido basadas en órganos y sistemas**

Box 1 A comprehensive list of organ system-based, criteria clinical manifestations of antiphospholipid syndrome

Criteria clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome.

Neurological:

- ▶ Cerebral venous thrombosis
- ▶ Multi-infarct dementia
- ▶ Stroke
- ▶ Transient ischaemic attack

Ophthalmic:

- ▶ Amaurosis fugax
- ▶ Optic neuropathy
- ▶ Retinal artery/vein thrombosis

Endocrine:

- ▶ Adrenal infarction

ENT:

- ▶ Nasal septum ischaemia/perforation

Cardiac:

- ▶ Intracardiac thrombus
- ▶ Myocardial infarction

Obstetrical:

- ▶ ≥1 unexplained fetal* death ≥10 WG
- ▶ ≥1 premature birth* at or <34 WG due to:
 - Severe pre-eclampsia
 - Eclampsia
 - Severe placental insufficiency
- ▶ ≥3 unexplained consecutive spontaneous abortions† at or <10 WG

Pulmonary:

- ▶ Pulmonary embolism
- ▶ Pulmonary artery thrombosis

Gastrointestinal:

- ▶ Budd-Chiari syndrome
- ▶ Oesophageal ischaemia
- ▶ Hepatic vein thrombosis
- ▶ Mesenteric ischaemia
- ▶ Pancreatic infarction
- ▶ Splenic infarction

Renal:

- ▶ Renal artery/vein thrombosis

Dermatological:

- ▶ Digital gangrene

Vascular‡:

- ▶ Arterial/Venous thrombosis (upper extremity)
- ▶ Arterial thrombosis (lower extremity)
- ▶ Deep vein thrombosis
- ▶ Jugular vein thrombosis
- ▶ Subclavian vein thrombosis
- ▶ Superficial venous thrombosis/thrombophlebitis

*Confirmed normal morphology.

†Absence of maternal anatomical/hormonal and maternal/paternal chromosomal abnormalities.

‡Any other vessel is at risk of developing thrombotic disease.
ENT, ear, nose and throat; WG, weeks of gestation.

Tomado de: Uthman *et al.* (2018).

En el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, según indican Castillo y Navarro (2013), basados en el ACOG y en el The American College of Obstetricians and Gynecologists, que son las bases más consultadas con enfoque de actualización, es como actualmente se hace su manejo hacia las pacientes que presentan enfermedad tromboembólica en el embarazo y puerperio, que como bien se ha estado mencionando, comprende la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar.

Aunque en los últimos años su incidencia en el hospital es poca, pero no deja de ser importante estar a la vanguardia sobre cómo abordar a estas pacientes, por lo que al referirse al diagnóstico es importante conocer, en primer lugar, identificar a las pacientes con riesgo e individualizar los casos, tomar en cuenta los posibles factores de riesgo:

- Antecedentes personal o familiar de enfermedad tromboembólica.
- Trombofilias (déficit de antitrombina III, déficit de proteína S y C, mutación del factor V de Leiden, mutación del gen de protrombina).
- Síndrome de hiperestimulación ovárica.
- Várices.
- Otros: en los que se deben tomar en cuenta obesidad, infecciones, neoplasias, adicción a drogas parenterales, traumatismos, enfermedades autoinmunes/inflamatorias, enfermedades cardiacas, síndrome nefrótico, trastornos mieloproliferativos, etc. (Castillo y Navarro, 2013).

En una posible paciente con trombosis venosa profunda, la característica en clínica más frecuente es el edema distal, posibles acompañamientos con otros síntomas de dolor, cordón profundo palpable, impotencia fundamental, signo de Homans (Castillo y Navarro, 2013).

Por lo que realizar una prueba de laboratorio para medir en sangre es el dímero D, que suele elevarse en el embarazo; sin embargo, con el resultado se puede apreciar un panorama, y si el resultado es negativo, tiene caso el 100% que su valor sea de esa manera, pero si es positivo, dependerá del trimestre donde se encuentre el embarazo, y si es falso positivo o no, por eso se hará lo siguiente:

Figura 27. Algoritmo de diagnóstico y manejo del TVP

El diagnóstico se confirma con ecografía Doppler.

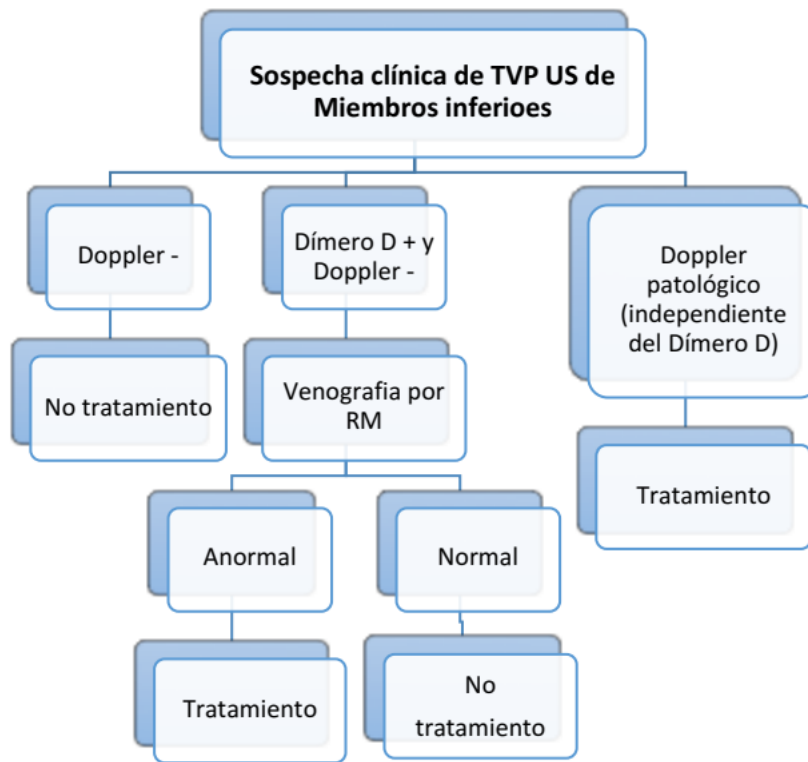


Fig 1. Algoritmo de Diagnóstico y Manejo del TVP

Tomado de: Castillo y Navarro (2013).

Si se está por otro lado ante una posible paciente con tromboembolismo pulmonar, los síntomas a referir más frecuentes serán: taquipnea, disnea, dolor pleurítico, tos, taquicardia, hemoptisis, fiebre; en lo que respecta a la clínica y exploración es sugestivo, principalmente en pacientes con factores de riesgo, alteraciones en el hemograma, dímero D, hallazgos inespecíficos en la radiografía de tórax, y otros. Por lo que de igual forma el manejo que se realiza será por el siguiente algoritmo (Castillo y Navarro, 2013):

Figura 28. Algoritmo de diagnóstico y manejo del TEP



Fig 2. Algoritmo de Diagnóstico y Manejo del TEP

Tomado de: Castillo y Navarro (2013).

Tratamiento del síndrome antifosfolipídico

En relación con el enfoque terapéutico, por lo general es muy indispensable el manejo con anticoagulantes, que no son infalibles en la aparición de trombosis recurrente mediada por los anticuerpos y la pérdida del embarazo, pero por lo general la probabilidad de ofrecer una protección es alta y suficiente contra las diversas manifestaciones (Vreede, Brockenstedt y Knight. (2017).

En lo que respecta al tratamiento del síndrome antifosfolipídico trombótico, ha sido en forma de consenso; cuando se llega a la determinación de tratar la patología mediante medicamento en el caso de la trombosis, este se basa en una anticoagulación, que puede ser sola o en combinación con otro tratamiento como la antivitamina K(AVK) de larga duración. Esta anticoagulación será medida mediante un examen de laboratorio de coagulación, pero en especial verificar el INR que se considera aceptable en este artículo, con un valor de 2-3,5 (Costedoat, 2019).

Por consiguiente, en el tratamiento del síndrome antifosfolipídico obstétrico, cuando esté en ausencia de trombosis y excepto de embarazo, en estos casos se sugiere administrar aspirina como antiagregante, como prevención primaria de la trombosis, pero cuando es en etapa gestante se añade Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) preventiva. El tratamiento se trata de realizar por el riesgo en decisión multidisciplinaria para optimizar ese tratamiento. La dosis del antiagregante puede variar según los antecedentes de la paciente; si el síndrome antifosfolipídico es puramente obstétrico es preventivo, pero si es trombótico sería eficaz (Costedoat, 2019).

La duración terapéutica que se tenga durante el trabajo de parto dependerá de los antecedentes que tenga la paciente, pero se recomienda que debe ser corta, alrededor de las 24 a las 48 horas, para disminuir el riesgo posparto (Costedoat, 2019).

Por lo que en las embarazadas el tratamiento las pautas del tratamiento no está muy definido, por lo que cada grupo aplica estrategias de acuerdo con la experiencia clínica, estudios y personal, sin embargo, se ha visto que los principales fármacos a utilizar son dosis de aspirina de 75-100mg/día en conjunto con las heparinas de bajo peso molecular y como segunda opción todo varía según las complicaciones que se vayan presentando. Castellano *et al.* (s.f)

Figura 29. Tratamiento del síndrome antifosfolipídico durante el embarazo

Cuadro 5.

Tratamiento del SAF durante el embarazo [39].

	Tratamiento fuera del embarazo	Tratamiento durante el embarazo
Determinación antifosfolipídica significativamente positiva sin antecedente trombótico u obstétrico	Aspirina + HBPM preventiva en las situaciones de riesgo trombótico (encamamiento, vuelo de largo recorrido, cirugía, etc.)	Continuación de aspirina ^a sola (100 mg/día) En caso de presencia de un anticoagulante circulante, se puede discutir la adición de una HBPM preventiva HBPM preventiva durante 6 semanas en el posparto y después cambio por aspirina a largo plazo
SAF con antecedente de trombosis	AVK	Cambio de AVK por aspirina a dosis baja (100 mg/día) asociada a una HBPM eficaz (p. ej., enoxaparina 100 UI anti-Xa/kg cada 12 h subcutánea). Puede discutirse una adaptación regular a la actividad anti-Xa Reintroducción de las AVK en el posparto
SAF sin antecedente de trombosis pero con AE de repetición	Aspirina (100 mg/día)	Continuar con el aspirina ^a a dosis baja (100 mg/día) con adición de una HBPM a dosis profiláctica (p. ej., enoxaparina 0,4 ml/día subcutánea) HBPM preventiva durante 6 semanas en el posparto y después cambio por aspirina a largo plazo
SAF sin antecedente de trombosis pero con antecedente de MFIU, preeclampsia, síndrome HELLP u otra manifestación de insuficiencia placentaria	Aspirina (100 mg/día)	Continuar con el aspirina ^a a dosis baja (100 mg/día) con adición de una HBPM a dosis preventiva (p. ej., enoxaparina 0,4 ml/día subcutánea) HBPM preventiva durante 6 semanas en el posparto y después cambio por aspirina a largo plazo

SAF: síndrome antifosfolipídico; AE: aborto espontáneo; MFIU: muerte fetal in utero; HELLP: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AVK: antivitamina K (los tratamientos propuestos se asocian al uso de medias de contención).

³ El tratamiento con aspirina se inicia antes de la concepción y se detiene hacia las 35-36 semanas de amenorrea. La toma se realiza preferentemente por la noche.

Tomado de: Costedoat (2019).

En el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, como abordaje en el tratamiento de profilaxis tromboembólico venosa, hay que hacer énfasis en evaluar el riesgo al inicio del embarazo, en la pertenecía en el hospital o en posibles complicaciones; es por eso, que la profilaxis se debe usar en forma de prevención, donde la heparina de bajo peso molecular es el fármaco de elección, y por recomendación, se debe mantener la profilaxis de forma posnatal como mínimo durante seis meses, de la mano con otras indicaciones (Castillo y Navarro, 2013).

Tabla 3. Manejo esquemático, pacientes con trombofilias sin tratamiento prolongado

Trombofilia	Anteparto
Bajo Riesgo.	Factor V o protrombina heterocigota, Proteína S y C.
Alto Riesgo.	Factor V o protrombina homocigota y deficiencia Antitrombina III.
Bajo Riesgo sin TVE.	Vigilancia.
Bajo riesgo con historia familiar de TVE.	Vigilancia.
Bajo riesgo con TVE previa.	Profilaxis.
Alto riesgo sin TVE previa.	Profilaxis.
Alto riesgo con TVE previa o familiar afectado.	Profilaxis.

Nota: Castillo y Navarro (2013).

Tabla 4. Pacientes con historia de trombosis que sí requieren tratamiento

Trombosis sin trombofilia evento aislado transitorio y no presente.	Vigilancia NO terapia.
Trombosis sin trombofilia debido a embarazo o estrógenos.	Profilaxis.
Trombosis idiopática sin trombofilia.	Profilaxis.
>2 trombosis con o sin trombofilia.	Profilaxis.
>2 trombosis con o sin trombofilia con tx anticoagulante prolongado.	Tratamiento anticoagulante.

Nota: Castillo y Navarro (2013).

Con respecto al manejo cercano a la labor de parto, es independiente del uso, ya sea de tipo profiláctico o de tipo meramente terapéutico, pero es necesario que a todas las pacientes deba

administrársele heparina no fraccionada a la semana 36, con el fin de iniciar la anticoagulación lo más rápido posible (Castillo y Navarro, 2013).

Tabla 5. Manejo cercano al parto

Ruta	Referencia	Dosis de Bolo	Dosis de mantenimiento
Infusión continua Dosis fija. Dosis por peso.	Hull <i>et al.</i> Raschke <i>et al.</i>	5000-1000 unidades 80 unid/kg	1250-1280 unid/h 18 unid/kg/h
Subcutánea Dosis fija. Dosis ajustada.	Kearon Prandoni <i>et al.</i>	333 unid/kg 5000 unid	250 unid/kg cada 12h 17500 unid/c 12h ajustado al Ttap

Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* (2006) 41: 165-186.

Tomado de: Castillo y Navarro (2013).

Figura 30. Definiciones del régimen de anticoagulación

Tabla 2. Definiciones del régimen de anticoagulación

Régimen de anticoagulación	Dosis de anticoagulación
LMWH profiláctica *	Enoxaparina, 40 mg SC una vez al día Dalteparina, 5000 unidades SC una vez al día Tinzaparina, 4500 unidades SC una vez al día Nadroparina, 2850 unidades SC una vez al día
LMWH de dosis intermedia	Enoxaparina, 40 mg SC cada 12 horas Dalteparina, 5000 unidades SC cada 12 horas
HBPM (terapéutica) de dosis ajustada †	Enoxaparina, 1 mg / kg cada 12 horas Dalteparina, 200 unidades / kg una vez al día Tinzaparina, 175 unidades / kg una vez al día Dalteparina, 100 unidades / kg cada 12 horas Apuntar a un nivel anti-Xa en el rango terapéutico de 0,6 - 1,0 unidades / ml 4 horas después de la última inyección para el régimen de dos veces al día; Es posible que se necesiten dosis ligeramente más altas para un régimen de una vez al día.
UFH profiláctica	UFH, 5,000 - 7.500 unidades SC cada 12 horas en el primer trimestre UFH, 7.500 - 10,000 unidades SC cada 12 horas en el segundo trimestre UFH, 10,000 unidades SC cada 12 horas en el tercer trimestre, a menos que el aPTT esté elevado
UFH de dosis ajustada (terapéutica) †	UFH, 10,000 unidades o más SC cada 12 horas en dosis ajustadas para diana aPTT en el rango terapéutico (1.5 - 2.5 3 control) 6 horas después de la inyección
Anticoagulación posparto	Dosis profiláctica, intermedia o ajustada HBPM durante 6 - 8 semanas como se indica. Los anticoagulantes orales pueden considerarse posparto según la duración planificada de la terapia, la lactancia y las preferencias de la paciente.
Vigilancia	Vigilancia clínica e investigación objetiva adecuada de mujeres con síntomas sospechosos de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La evaluación del riesgo de TEV debe realizarse antes del embarazo o al principio del embarazo y repetirse si se desarrollan complicaciones, particularmente aquellas que requieran hospitalización o inmovilidad prolongada.

Abreviaturas: aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada; INR, razón internacional normalizada; HBPM, heparina de bajo peso molecular; SC, por vía subcutánea; UFH, heparina no fraccionada; TEV, tromboembolismo venoso.

* Aunque en los extremos del peso corporal, puede ser necesario modificar la dosis.

† También se conoce como dosis de tratamiento completa ajustada al peso.

Tomado de: James *et al.* (2011).

A nivel institucional, la Caja Costarricense de Seguro Social hace mención, según circular CCF-1171-05-09, de que el uso de anticoagulación con enoxaparina-heparina sódica tiene lineamientos para el uso en pacientes que así lo ameriten, como con procesos trombóticos y tromboembólicos para el manejo en el contexto de la CCSS, siendo de forma complementaria en la profilaxis. (Caja Costarricense Seguro Social [CCSS], s.f.).

Según se menciona en la LOM, en el caso de utilizar anticoagulación parenteral, se dispone de heparina sódica 5000 U/1ml, así como frascos de 1000U/1ml en el caso de pediatría, pero en la condición que se necesite la aplicación por vía subcutánea, se cuenta con enoxaparina sódica 40mg (4000 UI) (Caja Costarricense Seguro Social [CCSS], s.f.).

Con base en las referencias internacionales para la regulación oficial de medicamentos, guías clínicas de tratamiento, información con evidencia científica, se menciona una relación riesgo/beneficio más favorable con la enoxaparina y su utilización en las siguientes condiciones (Caja Costarricense Seguro Social [CCSS], s.f.):

Figura 31. Condiciones de anticoagulación con enoxaparina sódica

Condición-Diagnóstico	Dosis	Duración
Infarto agudo de miocardio con elevación ST que reciben fibrinólisis para reperfusión, menores 75 años con función renal conservada (más aspirina por tiempo indefinido y el clopidogrel por un máximo de 14 días con 1 dosis de carga de 300 mg).	Bolo inicial de 30 mg IV + 1 mg/kg/12 hs SC, la 1º dosis SC se aplica 15 minutos después del bolo IV.	Mínimo 48 hs, preferible extender a 8 días o antes si hay egreso.
Infarto agudo de miocardio con elevación ST que han recibido fibrinólisis para reperfusión, mayores de 75 años con función renal conservada (más aspirina por tiempo indefinido y clopidogrel por un máximo de 14 días).	No bolo IV. 0.75 mg/kg/12 hs SC¹	Mínimo 48 hs, puede extender hasta 8 días o antes si hay egreso.
Trombosis venosa profunda en pacientes ambulatorios² (según protocolo local previamente autorizado por CCF).	1 mg/kg SC c/12 hs ó 1.5 mg/kg SC c/24 hs más warfarina VO	Máximo 10 días, para estabilizar INR y continuar con warfarina.
Trombosis venosa profunda en embarazadas, para manejo ambulatorio.	1 mg/kg SC c/12 hs, más warfarina postparto.	Durante el embarazo y hasta 2 (dos) semanas después del parto (para estabilizar INR y continuar con warfarina).
Paciente embarazada que requiere anticoagulación plena (trombofilias, prótesis válvula cardiaca), manejo ambulatorio.	1 mg/kg SC c/12 hs, más warfarina postparto.	Durante el embarazo y hasta 2 (dos) semanas después del parto (para estabilizar INR y continuar con warfarina).
Para niños con cáncer que desarrollan trombosis.		Hasta 3 meses mientras se resuelve el factor precipitante.

Se mantiene el lineamiento para uso prioritario de la heparina sódica en:

¹ Guía AHA 2007, ACCP 2008 -indicaciones oficiales.

² Guía ACP-2007- Guía FMSD 2006 -indicaciones oficiales.

En las condiciones de trombosis venosa profunda en pacientes que se encuentren hospitalizados, ya sean niños o adultos, en el manejo de tromboembolismo pulmonar, en el síndrome antifosfolípido en embarazadas hospitalizadas, no se tiene sobredicha la eficacia en cuanto a ventaja con la enoxaparina sobre la heparina convencional, La dosis a sugerir es la heparina sódica bolo 5000 UI IV, seguida de 1300 UI/h en infusión, y ajustar según pruebas de coagulación (Caja Costarricense Seguro Social [CCSS], s.f.).

Como dato de contraindicaciones relativas para la anticoagulación, se debe proceder a documentarse en el expediente clínico, más que el resultado es individualizado para la valoración riesgo/beneficio derivado, ya sea la heparina convencional, enoxaparina o warfarina (Caja Costarricense Seguro Social [CCSS], s.f.).

Figura 32. Contradicciones específicas

Contraindicaciones específicas para:	
Enoxaparina	Heparina convencional
<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia asociada con prueba <i>in vitro</i> positiva por Ac antiplaquetarios a la presencia de enoxaparina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad a la heparina o alguno de sus componentes. • Sangrado activo mayor.
<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad conocida a la enoxaparina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Incapacidad para monitorizar niveles de anticoagulación al usar dosis plena.
<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad conocida a la heparina o derivados de productos porcinos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administración por vía IM. • Trombocitopenia severa (anotar los rangos).
<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado activo mayor. 	

Tomado de: Caja Costarricense Seguro Social (CCSS) (s.f.).

En el caso del abordaje con el tratamiento con enoxaparina en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el caso de las mujeres embarazadas con antecedentes de tromboembolismo pulmonar, se les dará de tratamiento de la siguiente manera (Castillo y Navarro, 2013):

Tabla 6. Tratamiento de dosis profiláctica y terapéutica

<p>Dosis:</p> <p>Profilaxis: HPBM 40mg SC x día.</p> <p>Heparina no fraccionada 5000-10000U SC c/12h IT</p> <p>Heparina no fraccionada 5000U SC c/12h IT</p> <p>Heparina no fraccionada 7500U SC c/12h IIT</p> <p>Heparina no fraccionada 10000U SC c/12h IIIT</p>
--

Terapéutico: HPBM 1mg/kg SC c/12h.

Heparina no fraccionada c/12h SC ajustar TTP 1.5-2.5 después de 4-6horas post-inyección.

Bajo peso el factor antiXa debe 0,6 a 1U/ml 4 horas post-inyección.

Tomado de: Castillo y Navarro (2013).

Cuando se debe anticoagular a una paciente completamente, se debe lograr llegar a un tiempo de tromboplastina parcial activado de 1,5 a 2,5 veces lo normal, seis horas después de la dosis administrada. Si no se llegara aumentar a 2unidades/kg/hora (1200unidades cada 12 horas), en el caso que se deba administrar antes del parto, debe realizarse 24 horas antes del mismo, para evitar más sangrado durante el trabajo de parto. En el caso de la heparina de bajo peso molecular, se puede bloquear de forma espiral después de 12 horas profiláctico o 24 horas terapéutico (Chest, 2012, citado por Castillo y Navarro, 2013).

Figura 33. Datos clínicos de interés en los pacientes con síndrome antifosfolipídico tratados con heparina de bajo peso molecular a largo plazo

Tabla 4 Datos clínicos de interés en los pacientes con SAF tratados con HBPM a largo plazo

Razones para el cambio a HBPM

Ausencia de respuesta a warfarina (%)	9 (39)
Ausencia de mejoría neurológica (%)	6 (26)
Sangrado mayor (%)	4 (17)
Otros efectos secundarios de warfarina (%)	2 (9)
Preferencia del paciente (%)	2 (9)
Duración del tratamiento con HBPM (meses)	36 (25-44)

Tipo de HBPM

Enoxaparina (%)	16 (69)
Otra (%)	7 (31)

Resultados

Mejoría clínica completa y no retrombosis (%)	9 (39)
Mejoría clínica parcial y no retrombosis (%)	11 (48)
No mejoría clínica y/o retrombosis (%)	3 (13)

Efectos secundarios de HBPM

Ninguno (%)	18 (77)
Osteoporosis (%)	5 (23)

HBPM: heparina bajo peso molecular; SAF: síndrome antifosfolípido.

Tomado de: García y Khamashta (2012).

En la figura anterior, el 69% de los pacientes recibió enoxaparina y el resto dalteparina o tinzaparina, donde se observó una buena respuesta, además de que las respuestas a dosis de largo

plazo son una buena opción para las pacientes que no tengan buena terapia con anticoagulantes orales, por lo que el tratamiento es eficaz y seguro para estos pacientes (García y Khamashta, 2012).

Tratamiento con enoxaparina sódica en el embarazo

La terapia con anticoagulantes es muy conservadora y de mucho monitoreo en todo paciente, pero en el caso de embarazadas requiere una consideración especial y de su producto; es por esta razón que la anticoagulación participa en la selección de un régimen de tratamiento. Estas pacientes, por iniciar este tratamiento, deben mantenerlo durante y después del embarazo (James *et al.*, 2011).

Ya por su estado fisiológico, la gestación es procoagulante; por ello, en los casos de tratamiento trombotoprolifáctico, las guías internacionales sugieren prolongarla hasta seis semanas después del parto, ya que la tendencia a un evento trombotico es más probable, y más en los casos en que se tienen antecedentes familiares o por diagnóstico. Es por ello que la enfermedad trombotica venosa es considerada un problema de salud pública, por su alto riesgo en la mujer gestante y su producto (Montano *et al.*, 2018).

Cuando existe la prevalencia de trombofilias de tipo hereditaria, esto hace que se incremente aún más el riesgo de trombosis materna, con un planteamiento que menciona que una de las causas en la interfase materno-placentaria causa trombosis, dando como resultado complicaciones placentarias, entre ellas abortos espontáneos, deterioro del crecimiento fetal, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, muerte fetal, entre otras. Ferrer y Oyarzún (2014) mencionan, además, que el síndrome antifosfolipídico es considerado la única trombofilia asociada a efectos en el embarazo, por lo que las guías internacionales recomiendan el uso de dosis bajas de aspirina, primeramente, acompañadas o no de heparinas de bajo peso molecular, en la mayoría de los casos detectados.

Es considerado el tratamiento en la mujer embarazada cuando así se requiera el uso de administración de la heparina no fraccionada, o la heparina de bajo peso molecular, porque no atraviesan placenta; además, en esta patología, el uso de terapia anticoagulante durante el embarazo hace un aumento del volumen de sangre materna, aumentando la filtración glomerular; por lo tanto,

hay una mayor excreción renal de compuestos de heparina, y a su vez aumenta la unión a proteínas de la heparina (James *et al.*, 2011).

Lo anterior, según James *et al.* (2011), proporciona, ya sea la heparina no fraccionada o la heparina de bajo peso molecular que, al tener vidas medias cortas y concentraciones plasmáticas máximas bajas, realiza una administración de dosis más altas y frecuentes para mantener dosis efectivas.

Esto hace que en ambos medicamentos la dosis se ajuste en función del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), mientras que, si se utilizaran las dosis profilácticas o intermedias, se tenga que preespecificar según el medicamento utilizado. Es por lo que James *et al.* (2011) mencionan que tiene mayor confiabilidad y facilidad de administración, y se recomienda de las dos la heparina de bajo peso molecular, para el tratamiento y prevención dentro y fuera del embarazo.

Es por ello que la elección farmacológicamente más adecuada, en el caso de las mujeres embarazadas en quienes, por indicación médica, se deba iniciar la tromboprofilaxis, se recomiendan las heparinas, ya que, por no atravesar la barrera hematóplacentaria no representaría un riesgo al feto, por lo que son consideradas de primera línea en el manejo profiláctico, entre ellas se encuentran las de bajo peso molecular (HBPM), en especial las de tipo no fraccionadas (HNF), siendo las primeras más estables, con una eficacia más predecible, y no requieren un estricto control en análisis de laboratorio (Montano, Quemba, González, Meza y Vega, 2018).

Figura 34. Uso de heparinas durante el embarazo

TABLA 7. USO DE HEPARINAS DURANTE EL EMBARAZO	
TIPO DE ANTICOAGULACIÓN	DOSIS
Profiláctica HBPM*	Enoxaparina, 40 mg SC diaria Dalteparina, 5000 unidades SC diaria Tinzaparina, 4500 unidades SC diaria
Terapéutica HBPM†	Enoxaparina, 1 mg/kg c/12 horas Dalteparina, 200 unidades/kg diaria Tinzaparina, 175 unidades/kg diaria Dalteparina, 100 unidades/kg cada 12 horas
Mini dosis profiláctica UFH	UFH, 5000 unidades SC cada 12 horas
UFH Profiláctica	UFH, 5000-10000 unidades SC cada 12 horas UFH, 5000-7500 unidades SC cada 12 horas en el primer trimestre UFH, 7500-10000 unidades SC cada 12 horas en el segundo trimestre UFH, 10000 unidades SC cada 12 horas en el tercer trimestre, a menos que TTPa esté elevado
UFH† Terapéutica	UFH, 10000 unidades o más SC cada 12 horas in dosis ajustadas para lograr TTPa en rango terapéutico (1.5-2.5) 6 horas después de la inyección
Anticoagulación postparto	Profilaxis con HBPM/UFH por 4-6 semanas o antagonistas de vitamina K por 4-6 semanas para lograr INR de 2.3-3.0, con terapia inicial con UFH o HBPM superpuestas hasta tener INR de 2.0 o más por 2 días
Vigilancia	Vigilancia clínica e investigación objetiva de mujeres con síntomas sospechosos de TVP o TEP

TTPa: Tiempo Tromboplastina Parcial Activado; INR: International Normalized Ratio; HBPM: Heparina Bajo Peso Molecular; SC: Subcutáneo; UFH: Unfractionated Heparin.

**Pueden requerirse modificaciones de dosis en pesos extremos.*

†Pueden requerirse modificaciones de dosis según peso.

Tomado de: Ferrer y Oyarzún (2014).

Administración de enoxaparina sódica

Los anticoagulantes se encuentran disponibles por lo general por dos vías de administración, que son por vía oral y por vía parenteral. En el caso de la enoxaparina sódica, pertenece a los de vía subcutánea; además, esta solo se encuentra en su forma inyectable, por ser la más nueva, en comparación con la heparina no fraccionada y la warfarina, que son más antiguas. Las heparinas de bajo peso molecular son de tipo sintético, y su estructura molecular es más pequeña. En el caso de la enoxaparina y la dalteparina, actúan de forma muy similar a la heparina, con la diferencia de que son mucho más específicas al factor X activado (Xa) que del factor II activado (IIa o trombina), y ahí se explica la respuesta predecible que da como respuesta este

anticoagulante, por lo que el control analítico no es tan necesario, como en el caso de la heparina no fraccionada (Line, Rainforth y Snyder, 2020).

Durante mucho tiempo se han utilizado como anticoagulantes las heparinas de bajo peso molecular, en lo que se refiere a las pacientes embarazadas, ya que las heparinas no fraccionadas, como las heparinas de bajo peso molecular, no tienden a atravesar la barrera placentaria, por lo que esto no tiene efectos teratogénicos en el feto, considerándolas de uso de primera línea de terapia farmacológica en estas pacientes (Camacho, Méndez y Martín, 2019).

Sin embargo, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular, en comparación con la heparina no fraccionada, cuando deba utilizarse en la prevención, y sobre todo, el tratamiento de tromboembolismo venoso, en especial cuando se refiere a embarazadas, a pesar de que se carece de más estudios comparativos, pero sí hay evidencia de menos resultados de tipo adverso con este tipo de fármaco, del cual los episodios de sangrados son menores, la respuesta es más predecible, hay menor riesgo de trombocitopenia producto de la heparina, y menos pérdida de densidad ósea (Camacho *et al.*, 2019).

Tabla 7. Esquema de dosificación de heparina en pacientes embarazadas

Dosis profiláctica	Dosis terapéutica
Heparina de bajo peso molecular	
Enoxaparina, 40mg subcutáneo 1 vez por día.	Enoxaparina 1,5mg/kg 1 vez al día o 1 mg/kg cada 12 horas subcutáneo.
Dalteparina, 5000 unidades subcutáneo 1 vez por día.	Dalteparina 200 unidades/kg 1 vez al día o 100 unidades/kg cada 12 horas.
Heparina no fraccionada	
HNF 5000-7500 unidades subcutáneo cada 12 horas durante el primer trimestre.	HNF en una dosis inicial de 250 unidades/kg subcutáneo cada 12 horas, ajustado posteriormente para alcanzar un TPT dentro del rango terapéutico 6 horas después de la inyección.
HNF 7500-10000 unidades subcutáneo cada 12 horas durante el segundo trimestre.	

HNF 10000 unidades subcutáneo cada 12 horas durante el tercer trimestre.	
--	--

Fuente: Fogerty, A. E. Challenges of anticoagulation therapy in pregnancy. *Curr Treat Options Cardio Med.* 2017; 19(10), 1-13.

Tomado de: Camacho *et al.* (2019).

Es importante considerar, primero, las recomendaciones del proveedor y de la casa farmacéutica, ya que pueden indicar la forma de administración más adecuada; por otro lado, las heparinas de bajo peso molecular se deben administrar por vía subcutánea de preferencia, o en algunos casos el resto se administra por vía intravenosa; es por ello que la administración intramuscular se encuentra contraindicada, porque tiende a causar grandes hematomas en el lugar de la inyección (Line *et al.*, 2020). También se añade que la enoxaparina viene en presentaciones de jeringas precargadas en diferentes rangos de dosificación y concentraciones, y como por mencionar alguna, está la de 40mg en 0,4ml; la ventaja de estas jeringas es porque son de un solo uso y protegen la aguja después de haberla utilizado.

Es importante tener presente una serie de indicaciones, tanto de uso, administración como descarte durante y después del proceso; por ejemplo, que en este tipo de jeringas precargadas la burbuja de aire no debe ser expulsada, ya que este es su diseño del fabricante, y el mantenerse junto al émbolo garantiza que se administre la dosis completa (Line *et al.*, 2020).

Además, también adicionan Lazo y Cadena (2017), este tipo de jeringas evitan que haya reutilización de material; el disminuir el riesgo biológico en accidentes de punzocortantes con las agujas, al inyectar la burbuja de aire, se tiene como finalidad evitar la pérdida de medicamento, favorece el sellado y, no menos importante, esquiva errores de medicación al evitar agregar medicación adicional a la recomendada en capas más superficiales, pues la aspiración previa aumenta la probabilidad de hematomas por micro desgarros.

En lo que respecta a la zona de elección al momento de la administración, esta debe ser por vía subcutánea, por lo que se inyecta debajo de la epidermis; esto se realiza entre la grasa y el tejido conectivo subyacente a la dermis, porque el flujo sanguíneo es menor en comparación con otras áreas, por lo que ocasiona que la absorción va a ser más lenta, y así es de vital importancia que la persona que administre dicho medicamento esté debidamente capacitada en el conocimiento

del mismo y la técnica, porque, de no ser de ese modo, conllevaría a la administración accidental en una área errónea como es el tejido muscular, con consecuencia de afectar la absorción y, por ende, causándole daño al paciente (Jareño, Sánchez, Fraile, García, Barba, Bermejo, Sánchez, Sánchez, López y Arias, 2018).

Es por eso que se ha estudiado cuál es la técnica más adecuada donde se debe administrar la enoxaparina, y es por ello que en un ensayo clínico aleatorio se realizaron cuatro técnicas diferentes, para poder valorar el comportamiento en relación con la presencia de hematomas abdominales; estas fueron hechas por cuatro personas: la primera la efectuó un profesional de la salud, con la enoxaparina cargada, pero sin aspiración al inyectar; la segunda fue con la enoxaparina precargada, también sin aspiración al inyectar; la tercera, la enoxaparina cargada por el profesional, pero con aspiración al inyectar; y en la cuarta la enoxaparina estaba precargada con aspiración al inyectar, donde el resultado de equimosis fue bastante menor, en comparación con las otras técnicas en que hubo manipulación (Preevid, 2019).

Otro aspecto importante, que se evaluó en otro ECA, es la técnica de inyección subcutánea que, como se ha mencionado anteriormente, es la vía más adecuada, pero sí hubo que evaluar si se administraba con formación de pliegue o sin él, en relación con la mayor presencia de hematomas en la zona de punción. Según Preevid (2019) menciona que en el ensayo realizado se administró en un hemiabdomen diferente; por ejemplo, en el derecho se hizo con formación de pliegue y en el hemiabdomen izquierdo fue sin formación de pliegue, sin importar la contextura del paciente en relación de obesidad o no, por lo que se pudo apreciar que en el caso del paciente obeso es más adecuada sin formación de pliegues, donde la aparición de hematomas es menor o nula, pero en el caso de pacientes no obesos es más idónea la formación de pliegue, porque es más protector a la formación de hematomas.

Además, esto también permitió visualizar el tiempo de administrador más acorde en cuanto a duración de la aplicación del mismo, por lo que se concluyó que en la administración de la inyección de 30 segundos y con una espera de 10 segundos, antes de retirar la aguja del área de punción, es más baja la presencia de hematomas; por consiguiente, el insertar la aguja a un paciente delgado, en ángulo de 45° y no de 90°, es más recomendado. En el caso de sangrado posterior a la administración, se recomienda usar gasa seca, con el fin de aplicar una suave presión para que se detenga el sangrado (Preevid, 2019).

La ficha técnica de Clexane recomienda la utilización subcutánea de la enoxaparina, y además Preevid (2019) sugiere que:

- El paciente deberá estar en decúbito supino.
- La administración de enoxaparina debe ser realizada mediante inyección subcutánea profunda, normalmente en la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral, alternativamente del lado derecho y del lado izquierdo.
- La aguja deberá introducirse verticalmente en toda su longitud, en el espesor de un pliegue cutáneo tomado entre el pulgar y el índice del operador.
- Cuando se usan jeringas precargadas de 20mg y 40mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco.
- Este pliegue cutáneo se debe mantener mientras se administra la inyección.
- No frote el sitio de inyección después de la administración (p. 1).

Es de suma importancia, como con cualquier medicamento, leer, previo a la administración, el prospecto del fabricante, y más cuando sea administrado por personas no profesionales de salud, por lo que, para agregar a lo anterior, cuando la cantidad de medicamento que se va a administrar se le deba realizar un ajuste, teniendo presente el peso del paciente, lo recomendado es utilizar la forma precargada, pero cuando se desea graduar, se debe tomar muy en consideración que cuando exista exceso del mismo, se debe descargar o eliminar antes de inyectarlo y no al contrario; además, deber ser redondeado hasta obtener la graduación a la que se desea llegar (AEMPS, 2018).

Entre los datos primordiales, que también en administración se debe tener en cuenta, es en el caso de la situación de una sobredosis de forma accidental con enoxaparina sódica por la vía subcutánea, por lo que cabe destacar que en el caso de anticoagulantes, su antídoto a utilizar es la protamina intravenosa de forma lenta; su dosis a utilizar es 1mg, que neutraliza el efecto anticoagulante de 1mg de enoxaparina sódica administrada en las primeras 8 horas; en el caso que hayan transcurrido más de 8 horas, se debe administrar una infusión de 0,5mg de protamina por cada mg de enoxaparina sódica; además, como dato relevante, es tener presente que la actividad de anti Xa de enoxaparina sódica nunca llega a neutralizarse completamente (AEMPS, 2018).

Tabla 8. Farmacocinética: enoxaparina

Vía	Inicio de la acción	Concentración plasmática máxima	Semivida de eliminación	Duración de la acción
SC	3-5h	4-5h	4.5h	12h

Tomado de: Line *et al.* (2020).

Menciona en el dato de la farmacodinámica la ficha técnica del Clexane: “la enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular con peso molecular medio de aproximadamente 4,500 daltons. En el sistema purificado in vitro la enoxaparina sódica tiene una alta actividad anti-Xa (aproximadamente 100 U.I./mg) y baja actividad anti-IIa o anti-trombina (aproximadamente 28 U.I./mg). “(p.1)

Dispensación activa de medicamentos

La dispensación es un proceso que se realiza en la farmacia diariamente, y está asociado en la entrega o despacho de los medicamentos a entregar al paciente; este proceso es un acto de competencia propio del farmacéutico, utilizado desde tiempos muy remotos y del cual, a lo largo de la historia, se ha ido mejorando la adecuada seguridad y correcto uso de los medicamentos, donde, al hacer entrega del mismo, ya sea por el farmacéutico o por su personal técnico a cargo, se está validando con este acto profesional de la dispensación (Rodríguez, García, Alonso y León, 2017),

Esta dispensación es considerada un control de calidad del proceso de la prescripción hecha por el médico prescriptor, información médica disponible del paciente, dosis y vía de administración recomendada, por lo que la corroboración y asesoramiento, en caso de hablar con el médico por algún motivo de consulta, es fundamental sobre la medicación antes de entregar (Rodríguez, García, Alonso y León, 2017).

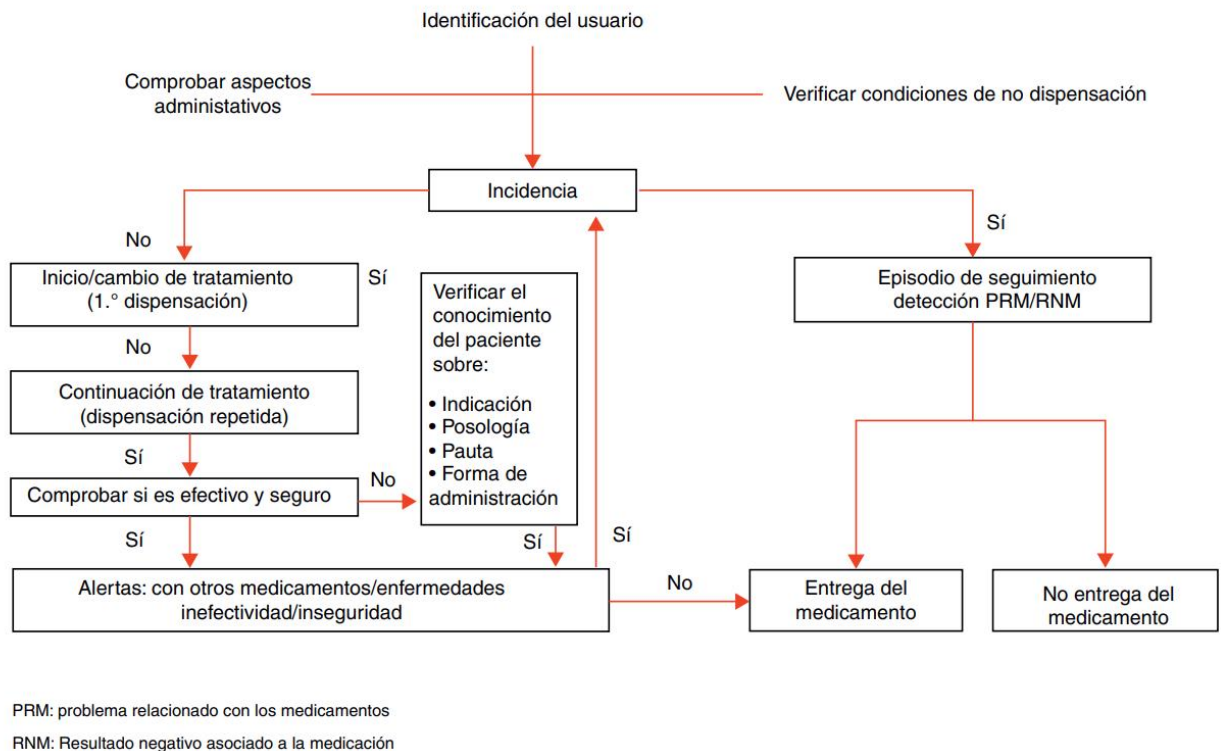
Lo anterior es fundamental para obtener la farmacoterapia deseada del paciente, por lo que el farmacéutico debe realizar el acto de sugerir y/o indicar, dada su facultad de conocimiento y fundamento científico, al médico prescriptor, en caso de que haya alguna inconsistencia que se deba discutir con el profesional médico para que el tratamiento sea óptimo y efectivo (Valinoti, 2015).

Por consiguiente, la dispensación activa va más allá de la entrega del medicamento, porque también es garantizar que el paciente comprenda su tratamiento, el motivo por el que debe utilizarlo, cómo hacerlo de la forma correcta, la dosis sugerida, la cantidad a utilizar, el tiempo en el cual debe usarlo, el almacenamiento donde debe guardarlo en su casa, todo esto con la explicación más sencilla, clara, y evacuar toda duda del mismo para verificar que tanto la estabilidad, la calidad como la seguridad sean las correctas para un exitoso tratamiento (Yaucén, 2019).

Es importante tener presente que el servicio de dispensación no es solo una transacción de entrega, sino que abarca muchas otras implicaciones, en las que el farmacéutico pone en marcha controles que mejoran la seguridad, utilización de los medicamentos; a su vez, se debe recalcar que es el último profesional de salud con quien el paciente interactúa, por lo que un adecuado abordaje hace la diferencia en la respuesta de la terapia farmacológica (Abaurre, García, Maurandi, Arrebola, Gastelurrutia y Martínez, 2014).

En la aplicación de dispensación, depende del tipo de medicamentos, si son de alto riesgo, restringidos, de uso hospitalario, además de la población a la que se le va aplicar, como en el caso de poblaciones especiales, se procederá a utilizar, mediante diferentes protocolos, ya sean institucionales o internos del servicio donde se va aplicar, y/o farmacia, por lo que este sistema es de gran utilidad para el conocimiento del personal como para el paciente al cual se le aplicarán dichos medicamentos, para evitar la aparición de PRM o errores de medicación (Abaurre *et al.*, 2014).

Figura 35. Esquema básico del proceso de dispensación



Tomado de: Abaurre *et al.* (2014).

Errores de medicación

Según un informe del Institute of Medicine, dentro de los diferentes factores en los cuales se han presentado mortalidad en los centros médicos, una de las especificadas ha sido por errores de medicación, donde suele pasar en la atención de pacientes, y esto se ha presentado cuando el paciente se encuentra hospitalizado. Los mismos suelen ser predecibles e inevitables en su gran mayoría en cualquiera de sus etapas (SUM), en las que se encuentran la prescripción, dispensación, transcripción, preparación y administración (Smith, Ruiz y Jirón, 2014).

Para ello, es importante definir qué es error de medicación, Chaverri, Zavaleta, Díaz, Garro, Ortiz, Carmona y Martínez (2017) hacen mención del Consejo Nacional Coordinador de Reportes y Prevención de Errores de Medicación de los Estados Unidos (NCCMERP), y definen que un error de medicación se refiere a cualquier circunstancia de algún incidente que pudo ser prevenible, y el no realizarlo puede causar daño al paciente, que por lo general es por dar una

administración que no es la correcta. Estos se pueden dar por no estar en supervisión de un profesional de salud, o porque el profesional utilizó mal el procedimiento, protocolo o falta del mismo, entre otros.

Figura 36. Clasificación de los tipos y subtipos de los EM

Tabla 1. Clasificación de los Tipos y Subtipos de los EM¹⁷

Prescripción	Dispensación	Transcripción	Preparación	Administración
- Dosis incorrecta	- Medicamento deteriorado (vencido, mal conservado, mal rotulado)	- Omisión	- Preparación defectuosa (dilución, diluyente o fraccionamiento incorrecto)	- Horario incorrecto*
- Frecuencia de administración incorrecta	- Medicamento diferente al prescrito	- Transcripción diferente a la prescrita	- Manipulación incorrecta (contaminación)	- Omisión
- Vía de administración incorrecta	- Omisión			- Dosis incorrecta
- Omisión (receta incompleta)	- Forma farmacéutica incorrecta			- Vía de administración incorrecta
	- Dosis incorrecta			- Medicamento diferente al prescrito
				- Paciente diferente
				- Velocidad de administración incorrecta

*Se consideró error de administración por horario incorrecto cuando el medicamento fue administrado con una anticipación o retraso mayor a 30 min de lo programado. Empleada con permiso de la Revista Médica de Chile. Salazar N, Jirón M, Escobar L, Tobar E, Romero C. Errores de medicación en pacientes críticos adultos en un hospital universitario. Estudio prospectivo y aleatorio. Rev Med Chile 2011; 139: 1458-64.

Tomado de: Smith *et al.* (2014).

Esta figura anterior refleja los principales errores de medicaciones según tipo; sin embargo, entre los más críticos están la administración y la prescripción. En el caso de la administración, es un paso muy importante, ya que, tanto en el tiempo de la administración como en la recomendación del fabricante, pueden variar la farmacocinética del medicamento, los objetivos terapéuticos, y también los posibles efectos adversos que estos errores podrían aumentar la posibilidad de que se presenten (Smith *et al.*, 2014).

Protocolos usados por la CCSS

En los protocolos, a nivel país y principalmente institucional, su finalidad es alcanzar un escenario generalizado del entorno del abordaje de la situación del paciente en la atención de servicios de salud, por lo que para cada patología y abordaje terapéutico se creará un protocolo, según así la institución lo considere necesario. Con esto lo que se pretende efectuar, según el derecho a la salud de la mujer, que es la prioridad, donde se procura comprender su diversidad en su condición y todo el contexto de la palabra, dándoles la mejor atención a ella y al producto, siguiendo los lineamientos legales, según artículo 28, párrafo segundo, inciso B, Ley No. 6227, Norma oficial atención integral a la mujer durante el embarazo de bajo riesgo obstétrico, en apego a decreto ejecutivo número 39740-S (Poder Ejecutivo, 2016).

Es por lo anterior que el ente encargado de la autorización, modificación y utilización de dichos protocolos en el manejo de la farmacoterapia, según el caso del paciente que así lo requiera por su condición, es el comité de farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social, ya que, para sus miembros, evaluar y considerar la necesidad del paciente, el médico debe exponer una solicitud justificada, mediante un formulario para el tratamiento crónico con el uso del LOM, y esta gestión debe acoger la normativa y procedimientos institucionales en vigencia (Comité Central de Farmacoterapia, 2016).

Por lo mencionado anteriormente, queda clara la importancia que tiene el establecer un protocolo en los procedimientos, pues el mismo ayuda a obtener una monitorización más consensuada en los diferentes servicios del hospital, y aún más en los casos especiales, como son las embarazadas, en quienes se requiere tener un riguroso control, y la evidencia que este aporta para realizar mejoras conforme surjan situaciones (Manresa *et al.*, 2014).

Protocolo institucional utilizado en el Hospital R. Á. Calderón Guardia

El protocolo utilizado en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, y a nivel institucional, es el formulario adjunto, que debe ir junto con la receta para poder despachar el fármaco en la respectiva farmacia. Este formulario debe enviarse al comité local de farmacoterapia, para mandarlo al área de farmacoeconomía, para su debido seguimiento (Comité Central de Farmacoterapia, 2016).

Figura 37. Formulario del protocolo para uso institucional de enoxaparina para anticoagulación



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
 Gerencia Médica
 Dirección de Farmacoepidemiología
 COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA

TEL: 2539-0000 EXT. 8600/8601/8604
 Fax 2539-1088/SAN JOSE, COSTA RICA

FORMULARIO DEL PROTOCOLO PARA USO INSTITUCIONAL DE ENOXAPARINA PARA ANTICOAGULACIÓN

1. Identificación: Hospital _____ Fecha/...../.....
 Nombre del paciente _____ N° expediente _____
 Sexo _____ Edad _____ años Peso _____ kg
 Nombre del prescriptor _____ Código _____
 Especialidad _____ Firma _____

2. Enoxaparina para anticoagulación plena (marque con X y especifique):

Condición	Duración máxima
<input type="checkbox"/> Tratamiento <i>ambulatorio</i> de la Trombosis Venosa Profunda.	10 días
<input type="checkbox"/> Trombosis venosa profunda en embarazadas.	2 semanas postparto
<input type="checkbox"/> Embarazada que requiere anticoagulación plena (trombofilias, prótesis válvula cardíaca).	2 semanas postparto
<input type="checkbox"/> Paciente requiere anticoagulación plena prolongada y tiene <i>contraindicación absoluta</i> a warfarina oral, especificar:	6 meses
<input type="checkbox"/> Niños y adultos con diagnóstico oncológico con <i>trombosis</i> .	6 meses
<input type="checkbox"/> IAM con <i>elevación</i> del segmento ST que recibe fibrinólisis para reperfusión (no sometido a angioplastia).	8 días
<input type="checkbox"/> IAM sin <i>elevación</i> del segmento ST (<i>IAMSEST</i>), confirmar <u>todos</u> los siguientes criterios:	
<input type="checkbox"/> <i>elevación de troponinas.</i>	
<input type="checkbox"/> <i>cambios ECG.</i>	8 días
<input type="checkbox"/> <i>clasificado como de BAJO riesgo coronario</i> (TIMI 0-1 o de GRACE \leq 109) y	
<input type="checkbox"/> <i>no candidato al manejo invasivo.</i>	
<input type="checkbox"/> Uso <i>alternativo y transitorio</i> para paciente anticoagulado crónico con warfarina, especificar:	10 días

Este formulario debe ser completado por el médico prescriptor y junto con la receta es requerido por la farmacia para el despacho del fármaco.

Tomado de: Comité Central de Farmacoterapia (2016).

En el caso de otras condiciones no descritas en este protocolo, requieren aprobación por caso individualizado, por parte del Comité Central de Farmacoterapia (CCF), ya que la trombocitopenia inducida por la heparina sódica es considerada una condición excepcional, con pacientes anticoagulados con heparina convencional bajo control médico mediante controles seriados, pues este hace un ascenso en el recuento plaquetario, y para no seguir exponiendo el paciente a la heparina se usa enoxaparina por unos días, mientras se estabiliza con warfarina (Comité Central de Farmacoterapia, 2016).

La Circular CCF 0468-02-16 indica que no se apoya el uso, en la institución, de la enoxaparina para otras causas o necesidades agudas o crónicas, que no estén incluidas en el protocolo (Comité Central de Farmacoterapia, 2016).

Estos ítemes del protocolo están basados en referencias y guías internacionales, para favorecer a la enoxaparina como relación riesgo/beneficio (Circular CCF 0468-02-16).

Figura 38. Descripción y condición de cada ítem en el protocolo

Descripción	Dosis recomendada	Condiciones para inicio y duración de la terapia
Tratamiento ambulatorio de la Trombosis venosa profunda .	1 mg/kg cada 12 h vía SC. Administrar junto con warfarina VO.	Solo para pacientes ambulatorios. Inicia la warfarina VO en conjunto con la enoxaparina, se mantienen ambas hasta obtener un INR óptimo (entonces suspende enoxaparina para continuar solo con warfarina). Duración máxima de 10 días.
Trombosis venosa profunda en embarazadas .	1 mg/kg cada 12 h vía SC.	Durante el embarazo y hasta <u>2 (dos) semanas después</u> del parto, mientras estabiliza INR. En el posparto inicia la warfarina, cuando se logre un INR óptimo suspende enoxaparina para continuar solo con warfarina VO.
Embarazada que requiere anticoagulación plena (trombofilias, prótesis válvula cardiaca), para manejo ambulatorio.	1 mg/kg cada 12 h vía SC.	
Paciente que requiere anticoagulación plena prolongada y tiene contraindicación absoluta y	1 mg/kg cada 12 h vía SC	Por un periodo de 1-3-6 meses según corresponde a la condición precipitante. El uso <i>excepcional</i> de enoxaparina por un tiempo

Tomado de: Circular CCF 0468-02-16.



documentada a warfarina oral (NO APLICA PARA CONDICIONES QUE CONTRAINDICAN LA ANTICOAGULACIÓN PLENA).		más prolongado requiere la solicitud justificada ante el CCF para autorización individual.
Niños y adultos con diagnóstico oncológico que presentan trombosis .	1 mg/kg cada 12 h vía SC	Por un periodo de 3-6 meses, mientras resuelve el factor precipitante. El uso <i>excepcional</i> de enoxaparina por un tiempo mayor amerita realizar la solicitud justificada ante el CCF para autorización individual.
Infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST que recibe fibrinólisis para reperfusión.	<75 años: Dosis de carga: un bolo de 30 mg IV más 1 mg/kg SC en dosis única. Mantenimiento: 1 mg/kg cada 12 h vía SC.	Duración mínima 48 h, prescripción máxima 8 días.
NO para los que van a ser sometidos a angioplastia	>75 años: No administrar bolo IV. Mantenimiento: 0.75 mg/kg cada 12 h vía SC. No exceder la aplicación de 75 mg SC en las primeras dos dosis.	Inicio en pacientes hospitalizados, puede despacharse al egreso para completar el periodo.
IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) diagnosticado con <u>todos</u> los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">• elevación de troponinas.• cambios ECG.• clasificado como de BAJO riesgo coronario y• NO candidato al manejo invasivo.	Dosis de carga: un bolo de 30 mg IV . Mantenimiento: 1 mg/kg cada 12 h vía SC.	Duración mínima 48 h, prescripción máxima 8 días. Inicio en pacientes hospitalizados, puede despacharse al egreso para completar el periodo.

Tomado de: Circular CCF 0468-02-16.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se expondrán, detalladamente, todos los aspectos importantes y necesarios a desarrollar dentro del proyecto de investigación, con el propósito de obtener y analizar toda la información recolectada y obtenida para llevar a cabo la misma. Mediante el cual el objetivo 1 se obtendrá mediante el uso de artículos científicos a nivel nacional y en el caso de los dos siguientes objetivos será mediante el uso de entrevistas a los especialistas.

ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN

El enfoque de esta investigación es de tipo cualitativo, ya que se centra en hacer referencia a la naturaleza, carácter y propiedades de los fenómenos de manera sistemática, donde se comienza el proceso examinando los hechos en sí y revisando los estudios previos, a fin de crear una teoría consistente con lo que se está observando (Mendoza, 2018).

El enfoque cualitativo de una investigación no siempre será el de contar con una idea o un planteamiento estructurados, pero sí con una idea y visión dando un punto de partida, por lo que se aconseja tener referencias, aunque se parte de bases propias (Sampieri, Fernández y Batista, 2004).

El enfoque cualitativo se basa en un esquema inductivo, expansivo del cual no busca generar preguntas de investigación ni probar hipótesis, por lo que estas surgen en el momento que se va dando el desarrollo del estudio en cuestión, por lo que los fenómenos estudiados tienen como finalidad aportar resultados de la investigación, ya que su método de análisis es interpretativo, contextual, etc., según comentan Sampieri *et al.* (2004).

Diseño metodológico

El diseño descriptivo de esta investigación se basa en la descripción de los procesos que se realizan en una farmacia del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, después de que el médico considera que en la paciente, por su clínica y diagnóstico, procede a prescribir tratamiento farmacológico de anticoagulante de bajo peso molecular de principio activo enoxaparina sódica, y él debe llenar el protocolo institucional debidamente, junto con la receta respectiva, para enviarlos al comité de farmacoterapia. Ya por tener el aval de la autorización del tratamiento de la paciente,

se procede al despacho del mismo, donde se verifica que se den todos los lineamientos para su correcta entrega.

Los datos serán recolectados en el periodo comprendido entre setiembre del 2020 y julio del 2021, mediante entrevistas estructuradas con base en el criterio de los expertos en sus diferentes ramas, para ampliar, según su experiencia, en el desempeño que se realiza en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Dichas entrevistas serán previamente validadas por profesionales en salud.

MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN

Antes que todo, se define “investigación” como el conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos que se van a aplicar a un estudio de un fenómeno o problema para expandir el conocimiento (Mendoza (2018). Esta investigación se basa directamente en documentos, textos de tipo bibliográfico, con base en una serie de pasos que llevarán a realizar un diseño de investigación, recopilar la información adquirida, hacer un análisis de dicha investigación para efectuar el aporte final de esta y, por ende, la presentación final de la misma.

En el caso del método cualitativo de investigación, es de importancia para conocer las experiencias de las personas y sus significados, involucrando categorías, temas reveladores; más que pretender imponer clasificaciones de datos para generar hipótesis de trabajo o afirmaciones del mismo, analizar las narraciones de las experiencias expuestas por los participantes de la investigación (Glaser, 1978, citado por Hernández, Fernández y Baptista, 2006).

En lo que respecta a los diseños de investigación cualitativa, existen una variedad de estos, según el abordaje general que tendrá que utilizar un proceso de investigación de acuerdo con lo que se está investigando, y según la pregunta de investigación, por lo que, en el enfoque del diseño, marco o abordaje, tiende a ser diferente la información que se obtiene, y por lo que respecta a este trabajo de investigación, es de tipo investigación/acción (Mendoza, 2018). En este tipo de diseño de investigación-acción, la finalidad es comprender y resolver problemáticas que están en el entorno, por lo que se pretende proporcionar un cambio social a una problemática de transformar la realidad por medio de un plan o programa para resolver esa problemática.

Su función es aportar información que ayude a la toma de decisiones para programas, procesos y reformas estructurales. Sandín (2003), citado por Sampieri (2006), señala que la investigación-acción pretende un cambio social, una transformación de la realidad, tomando conciencia del entorno y de su proceso de transformación, dando una mejor calidad de la acción provocada en ella.

La mayoría de los autores como Sandín (2003), citado por Sampieri (2006), fundamentan los diseños de investigación-acción en tres pilares:

- Los participantes que están viviendo un problema son los que están mejor capacitados para enfrentarlo en el entorno.
- La influencia de la conducta se torna naturalista.
- La metodología cualitativa la más adecuada es el entorno naturalista, siendo sus pilares epistemológicos.

FUENTES DE INFORMACIÓN

En esta revisión se va a utilizar la opinión de expertos, por medio de la entrevista a diferentes profesionales en la salud, dando su opinión médicos, farmacéuticos, microbiólogos que laboran, abordando el diagnóstico, la prescripción, el despacho de los medicamentos en cuestión, como lo es la enoxaparina sódica. Entre las entrevistas, y dando su opinión profesional sobre el tema, para la categoría de riesgos e implicaciones, los médicos ginecoobstetras son los encargados de diagnosticar y dar seguimiento a estas pacientes. La finalidad es abordar los diferentes puntos de vista y, como profesionales, brindar sus criterios en sus diferentes funciones con este tipo de pacientes. Con referencia a las entrevistas como forma de evaluar su coherencia y aceptación se le envió previamente a tres farmacéuticos que no están incluidos en los profesionales a entrevistar esto con el fin de validarlas para proceder a realizar las mismas entre los ellos fueron Dra. Adriana Bermúdez Solano cod.6404, Dr. Alejandro Mata Quirós cod.5629 y Melissa Rojas González cod.3441.

Los profesionales que colaboran en la entrevista son:

- Enfermera de Clínica de anticoagulados, encargada con pacientes del síndrome antifosfolipídico, Licda. Jennifer Escoe Morales.

- Enfermera del servicio de maternidad, Licda. María Cecilia González Chavarría.
- Farmacéutica encargada de la farmacia del hospital del primer turno, Dra. Evelyn Villalobos Madrigal.
- Farmacéutico encargado de la farmacia del hospital del segundo turno, Dr. Javier Acevedo Campos.
- Farmacéutico encargado del servicio de la consulta externa del Hospital R. Á. Calderón Guardia, Dr. Cristian Solís Salas.
- Farmacéutico, Dr. Adolfo Céspedes Argüello.
- Microbiólogo, jefe del servicio de Hematología especializada del Hospital R.Á. Calderón Guardia, Dr. William Quirós Quirós.
- Microbiólogo, jefe del servicio de Inmunología del Hospital R. Á. Calderón Guardia, Dr. Marco Antonio Retana Peña.

UNIDADES DE ANÁLISIS

Objetivo Específico	Categorías	Subcategoría	Definición Conceptual
Determinar las condiciones actuales de dispensación utilizada en la educación integral con el uso de la Enoxaparina Sódica en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, para el tratamiento en las pacientes gestantes con el síndrome antifosfolipídico.	Condiciones de dispensación.	Dispensación que actualmente se utiliza en el momento de la educación que se le brinda a la paciente.	<p>“Condición: Situación o circunstancia indispensable para la existencia de otra (Real Academia Española, 2020).</p> <p>“Dispensación: Servicio profesional del cual garantiza la evaluación individual que al recibir y utilizar los pacientes sea de utilidad clínica los medicamentos con la información correcta de su uso y tiempo adecuado (Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, 2020).</p>

<p>Identificar los errores de medicación encontrados durante la dispensación del despacho y durante la aplicación de la Enoxaparina Sódica, que se realiza tanto en el servicio de consulta externa como en las pacientes que son egresadas del servicio de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS.</p>	<p>Errores de medicación.</p>	<p>Encontrar las deficiencias que están provocando los errores de medicación.</p>	<p>“Error: Vicio del consentimiento causado por equivocación de buena fe, acción desafortunada o equivocada” (Real Academia Española, 2020).</p> <p>“Medicación: Administración metódica de uno o más medicamentos con un fin terapéutico determinado” (Real Academia Española, 2020).</p>
<p>Elaborar un protocolo interno de dispensación activa para el uso adecuado, mediante un modelo educativo que sirva de soporte y guía al personal multidisciplinario, tanto en el servicio de consulta externa como en las</p>	<p>Protocolo interno, modelo educativo.</p>	<p>Desarrollar un modelo educativo, que sea reforzado con un protocolo interno que guíe al personal a cargo de estas pacientes.</p>	<p>“Modelo: Arquetipo o punto de referencia para imitarlo o reproducirlo” (Real Academia Española, 2020).</p> <p>“Educativo: Educa o sirve para educar” (Real Academia Española, 2020).</p> <p>“Protocolo: Serie ordenada de escrituras matrices y otros documentos que un notario o escribano autoriza y custodia</p>

<p>pacientes que son egresadas del servicio de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS.</p>			<p>con ciertas formalidades” (Real Academia Española, 2020).</p>
--	--	--	--

Nota: Elaboración propia (2021).

INSTRUMENTOS A UTILIZAR

En este apartado se recopila la información suministrada por los artículos científicos, para la realización de la revisión bibliográfica, mediante cuadros, figuras, donde se va a colocar información para mejor observación; esto ayudará para una mayor visualización de los diferentes estudios, metodología, observación, resultados, entre otros, aspectos de importancia de cada artículo, además de utilizar la entrevista a los expertos, de tipo abierto, donde se podrán usar grabaciones o plataformas virtuales como Zoom, para poder analizar el progreso de la investigación.

En el proceso de recolección de datos de esta investigación, es recopilar información de las diferentes bases de datos, conocer el o los protocolos utilizados a nivel de la institución de la CCSS, para luego verificar si el protocolo utilizado en el Hospital R. Á. Calderón Guardia es el mismo o presenta alguna variante. Con ellos se hará la consulta a expertos para conocer sus propuestas, inquietudes y aportes en la realización del protocolo utilizado en el hospital, para este tipo de pacientes que necesitan este medicamento como parte de tratamiento del control prenatal. Por consiguiente, se procederá a confeccionar un protocolo más específico para esta patología y del cual no se deba utilizar información sensible sobre ellas.

En esta parte del apartado, en referencia a la selección de la muestra, es de tipo no probabilística, de la cual el tipo de muestra a utilizar es de la muestra de expertos, ya que, según comentan Hernández y Mendoza, (2018), en las muestras de expertos es necesaria la opinión que los expertos en el tema puedan brindar en esta investigación, y datos importantes que se van evidenciando conforme se avanza en el desarrollo del tema, son muy exploratorios, generando

hipótesis más precisas. La finalidad, con este tipo de muestra, es mejorar el proceso de la prescripción y despacho en el protocolo utilizado actualmente.

Profesionales a entrevistar

Expertos	Profesión	Cantidad	Especialidad	Lugar de trabajo	Cargo
E1	Enfermera.	1	Clínica de Anticoagulados.	HRACG.	Licda. Jenniffer Escoe Morales.
E2	Enfermera.	1	Servicio de maternidad.	HRACG.	Licda. María Cecilia González Chavarría.
E3	Farmacéutica	1	Licenciado en Farmacia.	HRACG.	Farmacia de hospital/ Maternidad primer turno Dra. Evelyn Villalobos Madrigal.
E4	Farmacéutico	1	Licenciado en Farmacia.	HRACG.	Farmacia Consulta externa Dr. Cristian Solís Salas.
E5	Microbiólogo	1	Jefe Laboratorio Hematología Especializada.	HRACG.	Dr. William Quirós Quirós.
E6	Microbiólogo	1	Jefe de Laboratorio Inmunología.	HRACG.	Dr. Marco Retana Peña.
E7	Farmacéutico	1	Licenciado en Farmacia.	Farmacéutico	Dr. Adolfo Céspedes Argüello
E8	Farmacéutico	1	Licenciado en Farmacia.	HRACG,	Farmacia de Hospital/ Maternidad segundo turno Dr. Javier Acevedo Campos.

Criterios de inclusión y exclusión

En lo que respecta a los criterios de inclusión utilizados en la revisión bibliográfica, en lo que respecta a la investigación en curso, se han utilizado como fuentes secundarias de información artículos extraídos de diferentes bases de datos, entre ellos está la biblioteca virtual de la Universidad Internacional de la Américas, y ahí se han podido consultar diferentes bases ofrecidas por la plataforma, como PubMed, SciELO, Medline, eLibro, Dialnet, MedlinePlus, Elsevier, periódicos nacionales y páginas del Ministerio de Salud de Costa Rica, donde el rango de años de las bibliografía consultada va desde el 2002 hasta el 2021.

De igual forma, también se realizaron consultas de artículos científicos en la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad de la Caja Costarricense de Seguro Social (BINASSS), y en la Biblioteca Médica del Hospital R.Á. Calderón Guardia.

Para la revisión bibliográfica fueron incluidos artículos que discuten el estudio, la seguridad, el tratamiento y el abordaje en el manejo de mujeres embarazadas que padecen el síndrome antifosfolipídico, y las complicaciones al no atenderlas con los tratamientos establecidos a nivel mundial. También se tomaron en cuenta estudios clínicos, dando estadísticas del comportamiento en el manejo del periodo prenatal con los tratamientos, obteniendo mejores resultados, en comparación con embarazos de pérdida del producto por falta de ello.

En lo que respecta a los criterios de exclusión, en este trabajo investigativo no se utilizarán todos aquellos artículos que no son de relevancia, como por mencionar algunos había artículos en los cuales, aunque se tratara del tema, pero aplicaban en otras poblaciones y no de mujeres embarazadas; también todos aquellos que carecían de fundamentos científicos, artículos incompletos y artículos que se redactaron en idiomas diferentes al inglés y al español.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En lo que respecta a este capítulo, se basará en los análisis de resultados, donde se profundizará con respecto a cada uno de los objetivos que se propusieron en esta investigación, para la cual se expondrá una categoría para cada uno de ellos, por lo que se presentará lo que actualmente se realiza con el abordaje de estas pacientes gestantes que padecen síndrome antifosfolipídico. Por consiguiente, a continuación, se explicarán las categorías, para una comprensión más óptima.

El primer objetivo es que se va a profundizar en determinar las condiciones actuales que se aplican a estas pacientes durante la dispensación y, con ello, el acompañamiento que se les da mediante la educación que se les brinda, tanto en el servicio de farmacia como en el de enfermería. Para ello se expondrá la dispensación como procedimiento importante en garantizar una evaluación de cada paciente, y la educación integral como herramienta fundamental para brindarle, como equipo multidisciplinario, el apoyo a la paciente, con el adecuado uso de su tratamiento para óptimos resultados.

Categoría N° 1: Determinar las condiciones actuales de dispensación utilizada en la educación integral con el uso de la Enoxaparina Sódica en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, para el tratamiento en las pacientes gestantes con el síndrome antifosfolipídico

El Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica cuenta con un formato para la elaboración en el procedimiento para la dispensación de medicamentos de la farmacia, mismo que puede ser mejorado según la necesidad de cada establecimiento, pero solo en los lugares indicados entre paréntesis cuadrados, resaltando y en letras rojas, con la finalidad de guiar en el procedimiento de dispensación.

Por otra parte, si bien es cierto que el procedimiento de dispensación es un acto propio del farmacéutico, de igual forma la administración, en especial si la paciente se encuentra hospitalizada, esta actividad será responsabilidad, y del quehacer diario del personal de enfermería en su jornada de trabajo, por lo que la comunicación entre ambos profesionales es de vital

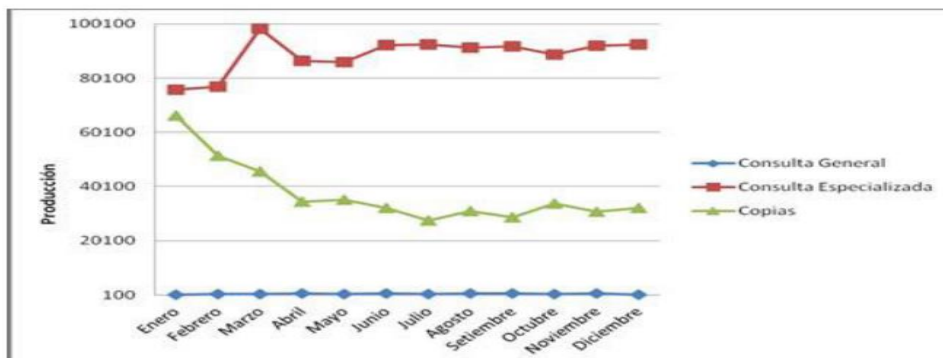
importancia como grupo multidisciplinario para el adecuado, óptimo, seguro y eficaz tratamiento para las pacientes.

Es importante mencionar que el Hospital Rafael Ángel Caderón Guardia tiene un área de atención bastante grande, y ahí en solo la atención en la farmacia de la consulta externa la dispensación de dichas recetas es bastante grande también, donde se envían las diferentes recetas de las diferentes especialidades, de carácter urgente, copias de recetas de tratamientos mensuales y recetas originales, por lo que es imposible realizar un proceso de dispensación a todos los pacientes, por lo que en esa línea solo se cuenta como herramienta la atención farmacéutica y el despacho es supervisado ya que no lo realiza el farmacéutico

En la figura 41 se muestra una reseña de la producción realizada de recetas de consulta externa durante el 2009; esta se divide en consulta externa, donde se abarca medicina laboral, medicina especializada y recetas, copias (estas obedecen a recetas que son copias del original de tratamientos), diseñadas de tipo mensual y donde no hay variabilidad del mismo. Se observa que en ese año el total de producción de atención en dispensación fue de 1.520.717, divididas en 6,438 recetas de consulta general, 1,064,427 de consulta especializada y 449.852 en copias, siendo la consulta especializada la de mayor producción.

Figura 39. Variación de la producción mensual de recetas de consulta externa, servicio de farmacia Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2009

Figura 1. Variación de la producción mensual de recetas de consulta externa Servicio de Farmacia Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2009.



Fuente: Cuadro estadístico 031.

Tomado de: Pereira, Montoya y Quesada (2012)

En Costa Rica, así como otros países, se mantiene el mismo lineamiento en el proceso de dispensación en un hospital tanto público como privado, que está bajo la responsabilidad de un profesional farmacéutico, que a su vez tiene también personal a su responsabilidad, con la formación adecuada para realizar funciones que ayuden a facilitar ese y otros procesos. La literatura recomienda que se debe contar como mínimo con un técnico en farmacia por cada farmacéutico, considerando estadísticamente que se debe tener un farmacéutico por cada 150 recetas despachadas por día (Pereira, Montoya y Quesada, 2012).

En esto también, al utilizar sistemas de dispensación, la finalidad es que garanticen aún más la seguridad, agilidad de mejorar esos tiempos de espera, ya que la cantidad de recetas despachadas diariamente es muchísima, sin tener presente la interpretación de la receta, preparación y orientación de la dispensación, para garantizar que el paciente obtenga el medicamento correcto, la dosis correcta, con la indicación correcta, para el adecuado cumplimiento y meta de la terapia farmacológica según padecimiento.

Por ejemplo, el Hospital México utiliza, en sus diferentes sistemas de dispensación, la reposición por stock, que es controlado por el personal de enfermería, distribución de medicamentos en dosis unitarias (SDMDU). Este sistema lleva aproximadamente 30 años de haberse implementado en dicho hospital, y en el caso del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia es relativamente del 2016.

Sin embargo, ya se encuentra disponible a nivel nacional, y ofrece el seguimiento adecuado a la terapia farmacológica, por realizarse en un monitoreo de 24 horas para los pacientes hospitalizados, al permitir, según el caso, intervenir de forma oportuna antes de la administración del medicamento al paciente, que en el caso de las pacientes con síndrome antifosfolipídico, en que sí se amerita internamiento, ayuda a que la receta, desde que se prescribe debidamente justificada con el médico solicitante, quedará abierta hasta dos semanas postparto, para que la dosis se le suministre según la indicación Q.D. o BID, por lo que ha demostrado más seguridad, más eficiencia y eficacia para el paciente; a su vez, ayuda a tener un control de medicamentos que fueron devueltos de los diferentes servicios del hospital al servicio de farmacia, ayudando a controlar y/o investigar la causa del porqué no se le administró el medicamento al paciente, y el tercero es la combinación de las dos primeras (Palma, León y Andrade, 2019).

En un registro de la cantidad de medicamentos devueltos y corroborados por el personal técnico de farmacia, se indagó, al momento de recibir el carro de medicación de los distribuidos en los diferentes salones de internamiento, y se recolectaron diferentes datos de los diferentes medicamentos, fuerzas, cantidad, entre otros. Esto fue corroborado con el Sistema Integrado de Farmacias (SIFA) en un periodo de tres meses, donde se detallaron diez medicamentos con mayor porcentaje de devolución a la FSMHM (Palma *et al.*, 2019).

Tabla 9. Distribución de los diez medicamentos más comúnmente devueltos, según grupo terapéutico de enero a marzo del 2019 a la farmacia de medicinas por medio del SDMDU

Principio activo y presentación	Unidades devueltas N (%)
Ampicilina 500mg	380 (13,4)
Cefotaxima 1g	375(13,22)
Vancomicina 500mg	309 (10,90)
Piperacilina 4g Tazobactam 500mg	252(8,89)
Oxacilina base 1g	168 (5,92)
Ceftazidima base 1g	167(5,89)
Leucovorina 50mg	600 (21,15)
Enoxaparina sódica 40 mg (4000 UI) /0,4ml	338(11,92)
Furosemida 20mg (10mg/ml)	137(4,83)
Metoclopramida clorhidrato 10mg	110(3,88)

Tomado de Palma *et al.* (2019).

También, agregan Palma *et al.* (2019), que en este periodo de tres meses se logró registrar un total de 2836 medicamentos devueltos a la farmacia FSMHM, por lo que se puede verificar, según la tabla 9, que el medicamento de acuerdo con el grupo terapéutico con mayor índice de devolución, es de los antibióticos, encabezando por la ampicilina con un n=2251(58,22%), mientras que por principio activo fue la leucovorina n=600(21,15%); en el caso de los anticoagulantes está la enoxaparina sódica, que es un medicamento de alto riesgo, y por su complejidad, es alta la tasa de devolución n=338(11,92%).

Esto llevó a la siguiente fase, de entrevistar al personal de enfermería, como se mencionó anteriormente, ya que es el personal encargado de administrar todo tipo de medicamentos en sus diferentes vías de administración a los pacientes, está dividido en sus tres diferentes turnos (6 a.m.-2 p.m., 2 p.m.-10 p.m. y 10 p.m.-6 a.m.), para conocer el motivo del número considerable de devoluciones de enoxaparina sódica. Por el motivo de la gran demanda de pacientes y, por ende, la alta cantidad de administraciones asignadas a cada uno de los enfermeros (en este caso del Hospital México, pero eso varía según la rotación y distribución del personal), en ocasiones se deben delegar funciones en el personal auxiliar, para la cobertura de todos los hospitalizados.

Posterior a la realización de las entrevistas, Palma *et al.* (2019) manifiestan que el personal de enfermería mencionó y coincide en que las posibles causas de estas devoluciones de estos medicamentos podrían deberse a razones como:

- La suspensión de medicamentos por parte del personal médico, sin que se indique en la receta o ya haberse enviado antes de esta nueva indicación.
- Cambios o ajustes de la medicación, por lo que no fue necesario cambiar la receta,
- Egreso del paciente del hospital,
- Algún procedimiento en la que se debió indicar nada en vía oral (NVO).
- Omisión de tratamiento.
- El paciente no se encuentra al momento de la administración, por procedimiento o cita médica.
- Defunción del paciente.

En síntesis, aunque este estudio se dio en el Hospital México (Palma *et al.*, 2019), no es muy diferente la realidad en los hospitales nacionales en general, sin importar categoría entre ellos. La situación es muy parecida en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, por la alta demanda de pacientes, sus diferentes especialidades (Pereira, Montoya y Quesada, 2012) y en la actualidad la condición de la pandemia de Covid-19 (La Nación, 2020), han creado que se deba contratar miembros del personal nuevo, y muchos de ellos sin experiencia laboral, recién graduados de universidades o con mucho tiempo de inhabilitación de su profesión, donde se crea un recargo más sobre el personal activo y con mayor antigüedad.

Al estar pendientes de verificar lo aprendido en las capacitaciones a este personal nuevo, se crea que en muchas ocasiones no haya una persona específica que esté pendiente de lo que este realice o falte de realizar, o en efecto están los supervisores de enfermería, pero tienen varias áreas a cargo, por lo que se les dificulta mantenerse en un mismo servicio, y el tiempo de permanencia es reducido, así que, en los cambios de turnos, o durante la marcha, se empiecen a reflejar las llamadas de atención y recordatorios, entre ellos el olvido en algunos pacientes de la dosis de medicamentos o la correcta administración de estos.

En el caso de la enoxaparina sódica, es usualmente empleada bajo un protocolo, por lo que el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia solamente está regido con el protocolo institucional, en el cual sí está anexado junto con la receta, como lo indica el Comité de Farmacoterapia, se le despacha a la paciente sin ninguna injerencia. Solo en forma de recordatorio, la prescripción de la enoxaparina en dosis bajas, o a modo de profilaxis según indicación médica, y recalado en la circular CCF-1171-05-09, se le dará a las pacientes en los siguientes casos: cirugía de reemplazo de rodilla, cirugía de cadera, ortopedia de miembros inferiores, pacientes con lesión espinal aguda y parálisis, pacientes en cuidados intensivos, con trauma mayor o portadores de neoplasia, pacientes con Covid-19, pacientes embarazadas que padezcan síndrome antifosfolípido, trombosis venosa profunda en embarazadas, embarazadas que requieren anticoagulación plena, por lo que, según tipo de prescripción, así será el amplio rango de tiempo para la prescripción y, por ende, su alto grado de devolución (Vásquez, 2013).

Para la dispensación de la enoxaparina se debe utilizar un protocolo institucional de la Caja Costarricense del Seguro Social, para hacer efectiva la anticoagulación principalmente por las patologías mencionadas anteriormente, o las que estén debidamente argumentadas y estudiadas por el Comité de Farmacoterapia, establecidas según circular CCF 0468-02-16; en la misma se indica que el médico prescriptor debe exponer la justificación del uso mediante el formulario de solicitud para el tratamiento no LOM, junto con la receta que se requiere para el despacho del fármaco por parte de la farmacia, y a su vez la farmacia le remite los formularios al comité local de farmacoterapia, con el fin de ser enviados al área de farmacoeconomía DFE, para su registro y seguimiento.

A través de la nota CCF 3639-08-17 de la sesión 2017-29, el Comité de Farmacoterapia, el cual es el ente asesor de la gerencia médica en el seguimiento del cumplimiento de la

prescripción de la enoxaparina según memorándum DFE-AFEC-0264-07-17, les hace un recordatorio a las jefaturas de las farmacias de consulta externa, comités locales, farmacoterapias de los hospitales nacionales, regionales y periféricos, que ya no es necesario enviar los formularios del protocolo del uso de enoxaparina a nivel central, sino que pueden ser gestionados a nivel local junto con la receta del medicamento; sin embargo, en la actualidad ya no se necesita enviar el formulario del protocolo institucional, sino que debe estar justificado en el programa EDUS, por lo que, si ya está indicado debidamente, no hay problema en su dispensación, debido a la emergencia del COVID-19, además de considerar el acumulo de material físico innecesario y la generación de atrasos (Comité de Farmacoterapia [CCF], 2020).

Por otro lado, de la mano de la dispensación está la administración y, por ende, la educación brindada a las pacientes que requieren el medicamento; la adecuada y oportuna educación sobre el tratamiento es primordial, generando conciencia de la importancia que su tratamiento ayudará a la positiva respuesta del mismo. En caso contrario, si hay desconocimiento, las pacientes manifiestan inseguridad, dudas, dando apertura a que se den errores por el uso inadecuado de la enoxaparina, pese a que se cuenta con un protocolo de educación para los pacientes, de la cual, también capta las otras patologías que requieran anticoagulación, por lo que con base en este, se elaboran las charlas que usualmente las realizan los miércoles, en el Hospital R.Á. Calderón Guardia; estas radican, a modo de resumen, en contemplar los puntos que se exponen en el protocolo de atención clínica de la persona anticoagulada (Castillo, Carvajal, Cruz, Fallas, Mata, Monge, Montoya, Oguilve, Vargas y Víquez, 2016).

Sin embargo, la situación radica en que la cantidad de pacientes con síndrome antifosfolipídico no es mucha, y por la condición de embarazo, además de que el tiempo de anticoagulación hacia ellas es menor, y por eso no suelen incluirse en dichas charlas, por lo que generalmente solo se les da explicación, que la enfermera les brinda al momento de entregar los medicamentos.

Además, es de relevancia recordar que la enoxaparina sódica es considerada como un medicamento de alto riesgo, por lo que el agregar errores de medicación incrementa la dificultad de manejo del paciente; esto puede provocar repercusiones muy críticas e inclusive irreversibles, de modo que el agregar pacientes en condiciones especiales, como lo son las mujeres embarazadas, aumenta aún más su complejo manejo.

Tabla 10. Errores detectados en el manejo de anticoagulantes

Errores por confusión entre dosis y concentración debidos a etiquetados inapropiados o similares.
Existencia de viales multidosis que pueden ocasionar sobredosificación por error.
Confusión con insulina al dosificarse ambas en unidades.
Administración inadvertida de dos medicamentos antitrombóticos (duplicidad terapéutica).
Sobredosificación por ajuste inapropiado de dosis de heparinas de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal.
Confusión de la abreviatura “U” (unidades) con un cero, lo que ocasiona la administración de una dosis 10 veces mayor.
Errores en las diluciones cuando hay que manejar distintas concentraciones.

Tomado de: Vitolo (2012).

Una educación integral adecuada entre los grupos multidisciplinarios minimizará esos errores al mínimo, ya que muchos de esos errores será innecesario que se den, al tener un conocimiento adecuado de la correcta administración; actualizaciones más periódicas, en especial al personal nuevo que no tiene la experiencia del personal regular de años; más integración de todo el equipo que aborda a la paciente y el compromiso de la paciente en adoptar una conducta más comprometida con su tratamiento; seguimiento y citas periódicas tanto con el médico como con las instancias de soporte, como lo es la clínica de anticoagulados, en la que se le ayudará a dar seguimiento de su tratamiento. También está el consultorio de atención farmacéutica, donde se le evacuará cualquier duda con su tratamiento o ayuda a organizar si también deben administrarse otros medicamentos, con el fin de que no interfiera uno con el otro, sino al contrario, sacarle el mejor provecho al o a los mismos, pero en general es apoyar y acompañar a las pacientes en todo este proceso.

Esto es especial en las mujeres embarazadas, en quienes existe incertidumbre sobre la dosificación con el aumento de peso materno, por lo que en algunos casos se tengan que realizar cambios en la dosificación, aunque algunos expertos consideran que esto se dará en casos excesivos de peso, y aunque la enoxaparina es considerada muy estable, es necesario mantener los niveles de factor anti Xa en rango.

Además del acompañamiento en su tratamiento está, a su vez, la educación del conocimiento de los posibles efectos adversos en los que la enoxaparina debe usarse con extrema precaución, donde las situaciones con mayor riesgo, que se han dado con mayor frecuencia, están: eritema y contusión 1,10%, fiebre 5-8%, hemorragia 5,13%, trombocitopenia 2%, anemia hipocrómica 2%, diarrea y náuseas 3%, hematomas en el sitio de inyección 9% (Calderón y Castillo, 2016).

Categoría N° 2: Identificar los errores de medicación encontrados durante la dispensación del despacho y durante la aplicación de la Enoxaparina Sódica, que se realiza tanto en el servicio de consulta externa como en las pacientes que son egresadas del servicio de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS

Antes de profundizar en este tema de los errores de medicación, encontrados durante la dispensación del despacho y durante la aplicación de la enoxaparina sódica, es importante hacer referencia nuevamente a la definición de error de medicación, donde la National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) le da una definición al Error de Medicación (EM), como un evento que puede causar daño por la inapropiada utilización de los medicamentos y el cual es prevenible e innecesario, y por lo general se produce por una falla en la organización y coordinación en los sistemas de salud (De Santis y Goyret, 2017).

Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta, en una estadística donde menciona que por cada diez pacientes atendidos en los centros médicos uno llega a tener error de medicación; a su vez, también menciona que el Instituto Iberoamericano de Eventos Adversos (IBEAS) reporta que al menos un 2% de los pacientes fallecen por motivos que se pueden prevenir. En relación con los Estados Unidos de América, un aproximado de 1,3 millones de personas llegan a tener daño, y una fallece diariamente por falla en la administración del medicamento prescrito (Ruiz, Avalos, y Priego, 2020).

Al ser así, que esta situación se da a nivel mundial, y Costa Rica tampoco está exenta de esto, y es por ello que se puede mencionar un caso de error de dispensación en el servicio de farmacia de la Clínica Dr. Carlos Durán Cartín en el año 2011, donde a un paciente se le despachó un medicamento con similar terminación de nombre: en lugar de entregar el medicamento indicado por el médico, que era tamoxifeno, se le entregó clomifeno, por lo que todo este proceso generó la

necesidad de implementar un sistema de identificación de errores de medicación, el cual se llama Gestión Farmacéutica en Seguridad al Paciente (GEFASEPA) (Madriz, 2013).

Por eso, para abordar este tema, se inició con las entrevistas, donde se buscaba ver el conocimiento sobre el tratamiento utilizado para su oportuna dispensación, y la correcta administración para tratar la enfermedad síndrome antifosfolípídico, además de los diferentes puntos de vista de los profesionales en cómo ellos abordan, según su competencia con estas pacientes, en sus diferentes ramas de la profesión en el Hospital R.Á. Calderón Guardia.

Dentro de las preguntas realizadas a los diferentes profesionales entrevistados, en el caso de los farmacéuticos, se les planteó la siguiente pregunta de esta manera: ¿Considera que en la dispensación el omitir la boleta del protocolo institucional en forma física y que solo esté reportado en el EDUS, ayudó en el proceso? Esta pregunta fue de tipo abierta, cuyo objetivo era conocer su opinión.

Tabla 11. Opinión de los profesionales: “Considera que en la dispensación el omitir la boleta del protocolo institucional en forma física y que solo esté reportado en el EDUS ayudó en el proceso”

Profesional Farmacéutico	Respuesta
E3	<i>“En realidad se debe cumplir con los requisitos establecidos, velar que en las recetas se explique el parámetro que cumple del protocolo y además revisar el EDUS y anotarlo, así que, si esto simplificó algún proceso, sería el del médico”.</i>
E8	<i>“Sí efectivamente facilita el proceso ya que en EDUS queda documentado”.</i>
E4	<i>“Siempre y cuando el médico tratante realice las gestiones de manera correcta según en lo descrito en la circular DFE-AMTC-2670-2020 el proceso de despacho se agiliza lo cual sí ayuda con el despacho respectivo”.</i>

Fuente: Elaboración propia (2021).

Como se mencionó anteriormente, a lo largo de este trabajo investigativo, la enoxaparina sódica, al ser un medicamento de carácter de alto riesgo, para poder hacer la dispensación del fármaco, necesita ser controlado mediante el protocolo institucional establecido por parte de la Caja Costarricense del Seguro Social, y a su vez, para dar el aval de su adecuado uso está el Comité de Farmacoterapia, quien en diferentes circulares ha actualizado su dispensación, por lo que, al inicio esta dispensación no podía ser posible sin anexar dicho protocolo a la receta del médico prescriptor, como requisito indispensable para el despacho por parte de la farmacia, y donde la misma debía remitir los formularios al comité local de farmacoterapia, para ser enviadas al área de farmacoeconomía (DFE) para su eventual registro y seguimiento.

Lo anterior fue indicado en la circular CCF 0468-02-16, pero estas directrices fueron variando, al grado de que en la circular DFE-AMCT-0523-2021, se extiende un comunicado en el que se modifican lineamientos, siendo esta la directriz más reciente, donde, para la presentación de enoxaparina 80mg, las restricciones variarían para uso domiciliar o extrainstitucional; así mismo, no requiere de llenado del formulario para la prescripción, sino que debe ser justificado el diagnóstico en la receta EDUS, e indicar en la casilla de observaciones el criterio que justifique su uso, según el protocolo establecido.

De manera que el cambio realizado en la directriz por la circular DFE-AMCT-0523-2021, según el criterio de algunos farmacéuticos encargados del turno de la mañana de farmacia de hospital, como lo es E3, indica que mientras las recetas cumplan los parámetros de uso del protocolo y eso esté bien documentado en el sistema EDUS, se simplificó el proceso, especialmente el del médico, pero la farmacia siempre debe velar por que cumpla con los requisitos del despacho, para proceder con la dispensación. Del mismo modo, E8 indica que al tenerlo documentado en el sistema EDUS, en cierta forma facilita el proceso, porque en caso de alguna circunstancia o en las futuras dispensaciones con la paciente, ya no es necesario justificarla, y solo con la primera vez ya quedaría registrado en los siguientes despachos del medicamento.

De forma similar, E4 hace mención a que, si el médico se apega a lo ya establecido, no debiese haber ningún problema, por lo que sí facilita la dispensación del tratamiento a las pacientes que lo requieran, y en relación con la circular DFE-AMTC-2670-2020, el Comité de Farmacoterapia menciona, mediante una directriz de la eliminación de formularios para la prescripción de varios medicamentos (entre los mencionados esta la enoxaparina sódica, en

presentación 40mg y 80mg), que así lo requerían, aprovechando la receta electrónica y con la implementación del EDUS, ya que la utilización del papeleo en forma física genera atrasos en la gestión de las recetas, además de la acumulación del mismo y por la emergencia COVID 19, se ha avalado que mientras se tenga la justificación y este se indique en la casilla de observaciones en la receta, solo se debe hacer su verificación en línea previo al despacho del mismo.

Tabla 12. Opinión a los profesionales; “Si se han detectado errores de medicación, ¿cuáles considera que han sido los que se han reportado con frecuencia?”

Profesional Farmacéutico	Respuesta
E3	<i>“Creo que lo que más se da es modificación en las dosis, generando despachos de varias dosis, lo que podría generar error en el cumplimiento del medicamento”-</i>
E4	<i>“Inconsistencias entre la dosis prescrita en el expediente y la dosis prescrita en la receta”.</i>

Fuente: Elaboración propia (2021).

Por consiguiente, Aliga, Casado, Castelo, López, Olmo, Ramírez, Ricote y Sánchez (2019) mencionan, en la clasificación de errores de medicación, que esta se clasificará en función del proceso en el que se origina, la gravedad del mismo y las características que generaron el error, por lo que también cuenta con riesgos asociados al fármaco o a la asistencia sanitaria. Así pues, si se basa en esta clasificación y en las opiniones de los expertos, el proceso donde se están reflejando los posibles errores de medicación es en la prescripción, puesto que ambos coinciden en la dosificación, siendo la persona implicada el médico.

En consecuencia, de una dosis incorrecta se podría influenciar en tres posibles escenarios: que se dé una dosis mayor de la correcta, una dosis menor a la correcta, o bien una dosis extra; por lo que cualquiera de las tres posiciones desencadenará un Problema Relacionado con el Medicamento (PRM), influyendo negativamente en la eficacia y seguridad, esto mencionado en el primer consenso de Granada y en los tipos de problemas relacionados con la medicación (Ospina, Benjumea y Amariles, 2011).

Puesto que E3 menciona que, al darse una modificación en la dosis, provoca que se den despachos de varias dosis, esto podría eventualmente ocurrir en el incumplimiento del tratamiento farmacológico, porque sería que hasta el momento de la dispensación se puede caer en cuenta acerca de la incongruencia de la dosificación, si es el caso de que el personal de enfermería no se da cuenta en la administración. Por otro lado, E4 indica, a su vez, que también se debe a la prescripción de dosis incorrectas, pero en este caso una correcta dispensación captaría el error antes de continuar en el proceso, pues sí se detecta la incongruencia de que la dosis indicada en la receta no coincide con la dosis indicada en el expediente.

A diferencia de E3 y E4, a E8 se le realizó una pregunta formulada diferente, con el fin de que fuera más dirigida a la diferencia de los otros expertos, para verificar si esa dosis en los casos en que es incorrecta cuán frecuente sucede por parte del prescriptor: ¿Qué tan frecuente sucede que la dosis prescrita es incorrecta, y que se le debe comunicar al médico dicha situación para su corrección? Es una situación diferente, por lo que E8 afirma que: *“la dosis es la correcta tomando en cuenta el peso de la paciente”*, por lo que pueda deberse a que, al ser efectuada la dispensación en la mañana, ese error de medicación en la dosis se corrija en el transcurso del día, y por lo general solo sean dispensados los medicamentos para egresos o nuevos ingresos al salón en el segundo turno, que consiste en la jornada de 2 p.m. a 10 p.m.

Al tener en cuenta el proceso de administración, se procedió a preguntarle a E3, tomando en cuenta su relación en la dispensación y despacho con los compañeros de enfermería, la siguiente pregunta: ¿Enfermería ha reportado alguna situación en relación con la administración del medicamento (efectos secundarios, explicación de la aplicación, etc.)?

A esto E3 contesta:” *Enfermería lo que ha solicitado ha sido explicación para la aplicación de dosis de 60mg, ya que la jeringa de 80mg es la fraccionable. El mecanismo que trae lo que permite es desechar lo que no se ocupa y colocar en el paciente la jeringa con la dosis requerida”*.

Lo anterior ha tenido una preocupación generalizada en los profesionales de salud, ya que la dosis de 80mg, al ser de presentación fraccionada y recomendada en la ficha técnica, que lo restante que no se va aplicar se debe descartar primero, por el motivo de que si se hace después de la aplicación, el querer descartar lo restante no se va a lograr, porque el dispositivo ya por estar inyectado hace un vacío, que aplicará toda la dosis que se encuentre en la jeringa, y en consecuencia de no tener conocimiento de esta situación se estará dando un error de medicación al aplicar más de la dosis prescrita; es por ello que la doctora menciona que en la aplicación de dosis de 60mg no queda muy claro, por parte del personal de enfermería, en especial del personal de nuevo ingreso, que apenas se está familiarizando con la administración de la variedad de medicamentos, en especial la enoxaparina sódica.

Machado, Soares, Rodríguez, Gomes, Tanferri y Queiroz (2012) hacen mención de la importancia de la actualización continua, prácticas, cursos de modelos académicos, charlas, con la finalidad de evitar fallos en la práctica de la administración, por lo que también recalcan lo primordial del uso de utilización de protocolos, manuales y/ guías, que permitan la mejora de la calidad y seguridad del profesional en el acto del procedimiento por realizar con el paciente.

También se procedió a consultarle a E3 sobre la devolución de medicamentos de los carros que maneja el departamento de enfermería, que se lleva a los diferentes servicios para administrarles a los pacientes a cargo. La pregunta fue la siguiente: ¿Ha habido devolución de medicamentos por la no aplicación (y si ha pasado cuál es el argumento por lo que se realizó)?

A lo anterior E3 comenta: *“En varias ocasiones en los carritos vienen devueltas jeringas de enoxaparina tanto de 40mg como de 80mg, estas son reintegradas al inventario, pero no se indica por parte de enfermería por qué razón son devueltas”*.

Al no tener con certeza el motivo por el que se están devolviendo a la farmacia las dosis indicadas a los pacientes de la enoxaparina sódica, y por lo cual no se le especifica al farmacéutico el motivo de esta situación, hace creer que se ha incurrido en errores de medicación no especificados, donde podrían ser de diferentes indoles, como el fallecimiento del paciente, el egreso del centro médico, no estar en el salón en el momento de su medicación, ya sea por andar en cita médica o como se ha discutido anteriormente, por cambios en la dosificación (Palma *et al.*, 2019).

Ahora bien, al conocer las experiencias, según los farmacéuticos del hospital, en el servicio de farmacia, se decidió entrevistar a enfermería, mediante unas preguntas realizadas en el servicio de maternidad, en el que se mantuvo en el mismo tema de la capacitación al personal, del cual la pregunta es la siguiente, a la entrevistada E2: ¿Qué tan frecuente se le da capacitación al personal de enfermería en relación con la administración de la enoxaparina?

A lo que E2 responde: *“Muy poco frecuente, tengo 21 años de trabajar y solo una vez llegó la casa farmacéutica comercial del Clexane a darnos una charla y en otra ocasión nos llevaron un mural, con los pasos de la aplicación. El repaso de la aplicación se da por iniciativa propia o cuando llega personal de nuevo ingreso que se planean charlas entre los grupos de trabajo”*. A esta problemática y a la necesidad de capacitar periódicamente al personal con las diferentes herramientas hace énfasis Marqués (2011), en la formación continua como un proceso de enseñanza y aprendizaje activo, permanente, que es necesario para el cambio de conductas que se transfieren a la práctica clínica, proyectándose a futuro con la idea de mejorar la calidad y la excelencia clínica de la labor diaria. Esto no solo va dirigido al personal de nuevo ingreso, por su falta de experiencia, sino al personal de mayor antigüedad, ya que ambos necesitan actualizaciones para estar a la vanguardia en las necesidades actuales.

La falta de tiempo por el trabajo diario, el cansancio, el desinterés, la desmotivación, van creando olvidos de aprendizajes adquiridos en el personal, independientemente de la profesión, aplicando una conducta negativa y creando más necesidad de enfocarse nuevamente en el objetivo, que es el paciente, volviendo en la satisfacción por contribuir al desarrollo profesional individual y del entorno. Por otro lado, el desconocimiento del sistema de trabajo crea más probabilidades de cometer errores innecesarios. Es por eso que las guías, protocolos y todas esas herramientas ayudan a orientar al personal con los pasos a seguir en diferentes procedimientos a realizar, y hay que tener en cuenta que el personal de enfermería es un pilar muy importante, y debe convertirse en un líder en los diferentes grupos de trabajo, por lo que estas herramientas son primordiales en unificar la metodología, criterios y formas de funcionamientos consensuadas entre los diferentes colaboradores.

Por otra parte, cuando a estas pacientes, por criterio médico, se considera que se les da egreso del centro médico o no fueron internadas, sino que se les brindan los chequeos en sus citas de control, se da la siguiente interrogante, cuando las pacientes está internadas, el personal de enfermería se encarga de la administración de la enoxaparina, pero cuando ellas están en sus casas, ¿quién les administra dicho medicamento?, por lo que se procedió a preguntarle a E2: Cuando se reciben pacientes anticoaguladas, ¿estas manifiestan saber o no administrar correctamente la enoxaparina?

A esta interrogante, E2 responde: *“Sí, se reciben con la alteración o enfermedad previamente diagnosticada, estas pacientes ya han recibido la capacitación principalmente en anticoagulados, consulta externa o en las clínicas a la que pertenecen, entonces ingresan con el tratamiento para el mes y algunas refieren que ellas mismas se la colocan, pero otras familiares”*, porque esta respuesta, en el caso de las pacientes que ya tuvieron la inducción de la administración, es muy satisfactoria, pues fortalece el criterio científico de los modelos de educación y el trabajo interdisciplinario de los profesionales de salud, en que esa educación le llegue al paciente en relación con su enfermedad y su tratamiento, pero también abre portillos en el porcentaje que indica que se lo administra un familiar, y ahí no se tiene certeza si ese familiar ya recibió también la educación o, por el contrario, se arriesga a que sabe la técnica de inyectables y no está familiarizada con la correcta administración de la enoxaparina, y por ello estará provocando errores de medicación en el proceso o en la dosificación correspondiente.

Por lo que a esta respuesta se le crea la siguiente interrogante ¿Se conoce quién realiza la aplicación de la enoxaparina a las pacientes en su hogar, un familiar, conocido...? En cuanto a esta pregunta, E2 responde: *“Sí, no son ellas mismas, refieren generalmente el esposo que la acompañó a la capacitación o la mamá, una amiga, enfermera o vecina”*. En esta respuesta, de igual forma queda abierta la posibilidad de que existen personas que le administran la dosis de enoxaparina, de quienes no se tiene certeza de que tengan el conocimiento de la correcta aplicación de ella, solo el esposo que estuvo en la capacitación, pero de las demás se asume que tienen conocimiento.

Como se ha visto, la capacitación al medicamento como tal es fundamental para una adecuada farmacología terapéutica y adherencia de este, por lo que surge otra pregunta en relación con este tema; ¿A la paciente se le obliga a recibir esa inducción o de cualquier forma se le da el tratamiento sin confirmación de la misma?

Por lo que se le pregunta a E2: En aquellas pacientes que manifiestan no saber acerca del tratamiento, ¿cuáles son las causas frecuentes del desconocimiento? Por ejemplo, no se les brindó educación, no asistieron a las charlas educativas... A esto, E2 responde: *“Las que ingresan con el diagnóstico previo y con el tratamiento de Clexane generalmente ya han recibido la capacitación, pero una que otra, porque su diagnóstico es reciente no han logrado recibirlo por lo que desconoce la aplicación correcta. Aunque, también, una que otra confiesa que realmente lo que tienen es mucho miedo para aplicárselo o que no entendieron muy bien cómo hacerlo”*.

Esta respuesta, por parte de las pacientes hacia E2, vuelve a crear la gran interrogante, en especial, acerca de las pacientes que por una u otra razón no comprendieron la explicación en la capacitación, o en las que por su reciente diagnóstico no se había dado la inducción en la administración, pero la preocupación mayor radica en las que tienen miedo al administrarse el tratamiento; entonces, a pesar de ese miedo, aun así se lo aplicarán, o habrá ocasiones en que se saltarán una dosis, por lo que sí es comprensible que tengan esos pensamientos, por tratarse de un medicamento de alto riesgo, y aún más por estar embarazadas y tengan temor de afectar al bebé, pero eso se solventaría si se les remitiera a una educación más individualizada, como es la atención farmacéutica, donde se abarcarían sus inquietudes sobre esos miedos que presentan en la aplicación del tratamiento.

Lo anterior indica dos situaciones muy puntuales, ambas siempre siendo error de medicación, en primera instancia por temor a que se puedan estar aplicando dosis menores en cada administración o haya salto de alguna de ellas, y en segunda instancia la Falta de Adherencia a la Medicación (FAM). Estas suelen ser muy diversas; dentro de las más frecuentes están el desconocimiento de porqué se debe tomarla, que radica como un 32-39,8%, y miedo a presentar efectos secundarios o aparición de reacciones adversas medicamentosas, que anda en un 2-13,3%. (Aliga *et al.*, 2019).

Al consultarle a E1, enfermera de la clínica de anticoagulados, se procedió a preguntarle: ¿Existe algún procedimiento o protocolo que permita evaluar o comprobar la correcta administración del medicamento?

A esta interrogante, E1 responde: *“Con respecto a los protocolos, existe un protocolo vía Caja, verdad, en la administración de medicamentos subcutáneos como el Clexane, entonces el paciente debería llegar al menos una capacitación de la aplicación o el familiar a la aplicación del medicamento como tal para obviamente evitar complicaciones. La ventaja del medicamento y la presentación como tal es que es un medicamento que ya viene precargado lo único es por ejemplo que tenemos presentaciones de 40mg y 80mg entonces cuando manda una presentación de 60mg es ahí donde hay un tipo de recelo con el paciente o cuando no existe la presentación de 80 en el espacio entonces obligan al paciente más que todo que estos pacientes tienen que aplicarse dos veces al día los 80mg. Si no hay presentación de 80mg indica que tenemos que usar prácticamente cuatro inyecciones de 40mg dos en la mañana y dos en la noche, con respecto al protocolo de warfarina sí nosotros todos los miércoles tenemos una instrucción o una capacitación que les damos al paciente anticoagulados, porque al lado de enfermería y aparte del monitoreo médico también hay un control nutricional en el mercado actualmente existen muchos anticoagulantes que no necesitan una restricción exclusiva de vitamina K o una inclusión de vitamina K pero la warfarina sí la necesita es un balance diario de 100 a 150mcg de vitamina K diarios entonces sí es importante que conozcan el protocolo los signos de alarma de alerta para poder consultar al servicio emergencias en caso de alguna complicación y que se apegan y tengan una buena adherencia al tiempo que estén anticoagulados”*.

Cabe recalcar que la inducción por lo general siempre se le realiza al paciente en el nosocomio; sin embargo, entre el estrés de la enfermedad, las indicaciones que se le da, aparte de las farmacológicas, suelen ser muy cansadas y estresantes hacia el paciente, por lo que, al llegar al hogar, se tiende al olvido de algunas de las recomendaciones brindadas por el personal médico.

Por otra parte, en diversos estudios se menciona que, al hacer una correcta administración, se minimiza la presencia de hematomas, y esto a su vez se ve reflejado en el área donde se realice la administración (Collado, 2018). Por lo anterior, se procedió a realizarle la siguiente pregunta a la entrevistada E1: ¿Con qué frecuencia las pacientes indican irritación y sangrado en la zona de aplicación?, por lo que E1 comenta: *“¿Qué tan frecuente genera irritación o sangrado, Bueno, generalmente con pacientes que por ejemplo utilizan Clexane la aplicación como tal no genera, depende de la cantidad de Clexane que se les aplique o del medicamento subcutáneo que les aplique, obviamente el tejido llega a resentirse y puede presentarse diferentes hematomas, por eso que se les solicita a ellos que hagan una rotación brazo, muslo, abdomen, obviamente duele un poquitito porque arde un poquitito pero bueno esa es la condición del medicamento como tal y en relación al uso de warfarina en todo caso estos pacientes que utilizan warfarina pues llevan un monitoreo generalmente mensual de INR, mientras que ellos se adaptan a manejar una adecuada alimentación, un adecuado tratamiento, que el tratamiento continúe al pie de la letra, a raíz de eso, podemos decir que tiene una adecuada adherencia, la frecuencia que tengan al sangrado es mínima”*.

Collado (2018) indica que no existe evidencia científica suficiente que indique la técnica correcta de administración, sin que provoque aparición de equimosis y hematomas; la ficha técnica del fabricante indica que no se debe purgar el aire de la burbuja de aire previo a la administración, ya que aparte de no introducir toda la dosis del medicamento, esto podría ayudar a la aparición de hematomas/equimosis; además de no inyectar la heparina 5cm cerca del ombligo, con el fin de evitar las venas umbilicales.

Categoría N° 3: Elaborar un protocolo interno de dispensación activa para el uso adecuado, mediante un modelo educativo que sirva de soporte y guía al personal multidisciplinario, tanto en el servicio de consulta externa como en las pacientes que son egresadas del servicio de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS

Actualmente es más utilizado y primordial el uso de herramientas que ayuden a garantizar la seguridad de los pacientes, es por ello que a lo largo de este trabajo de investigación se puede analizar mediante los errores encontrados, esto con el fin de evitar que se sigan suscitando y a su vez buscar revertir para la mejora de los servicios brindados a los pacientes; esto es cada vez más necesario en cuanto a la actualización de sistemas electrónicos que brinden más respaldo a los procesos y lineamientos realizados por el personal de salud en los hospitales del país y a nivel mundial, todo esto como objetivo de la gestión de la calidad y la reducción de riesgos.

Cada vez es más frecuente y común tener sistemas integrados en la diaria labor hospitalaria, mediante programas que estén más al alcance del personal, o bien del personal encargado de ciertas responsabilidades, donde todas estas pautas sean verificadas mediante listas de cotejo, protocolos, guías, sistemas, ... Como se ha mencionado en otras ocasiones, a nivel de la CCSS está el expediente electrónico, que es un sistema integrado de expediente de salud SIES, el cual cuenta con un Módulo Integrado de Seguridad (MISE), en el que la finalidad es que solo tengan acceso los funcionarios que utilicen el sistema con sus respectivos perfiles. También cuenta con un Sistema de Agendas y Citas (SIAC), y en dicho expediente se encuentra el sistema EDUS, que permite consultar las atenciones que ha recibido el paciente en todos los establecimientos de salud, donde se puede visualizar desde el SIES, y se expondrán los datos de los últimos 12 meses de dicho paciente (CCSS, 2021).

También está la receta digital, que evita la errónea interpretación de la prescripción del personal médico; además, incorpora alertas sobre posibles interacciones de medicamentos, dosis, y asimismo ayuda a facilitar la justificación de un medicamento con restricción, sin necesidad de agregar el protocolo institucional, con tan solo justificar la misma, como se ha realizado en el caso de la enoxaparina sódica (CCSS, 2018).

El uso de tecnologías y herramientas que faciliten la atención correcta de un paciente y su enfermedad, son los mecanismos que se utilizan hoy en día, y es por ello que el uso de protocolo en la atención médica es fundamental, ya que este describe los procedimientos técnicos necesarios para la oportuna situación de salud, donde se requiere una total adherencia a los pasos a seguir (Aliga *et al.*, 2019).

Los protocolos son muy necesarios en las labores clínicas que conllevan un preciso manejo de carácter complejo, y también para verificación de posibles actualizaciones o modificaciones en dicho procedimiento, por lo que se recomienda protocolizar todo procedimiento rutinario, con el propósito de estandarizarlo para que sea más seguro, como por ejemplo los procedimientos de administración de medicamentos por cualquiera de las vías de administración. Estas guías son la base de una organización más segura y confiable, en las que se estén llevando a cabalidad las correctas indicaciones (Aliga *et al.*, 2019).

La implementación de protocolos provee de muchas ventajas para establecer los procesos, y garantizan:

- Reducir que se presente la variabilidad en la práctica del procedimiento.
- Facilita la distribución de labores en los profesionales.
- Como sustento legal.
- Garantiza la adherencia al tratamiento.
- Permite establecer los criterios, transmitir la información al personal a cargo del paciente.
- Genera nuevas evidencias de la respuesta al paciente.
- Actualización de pasos cuando se consideren mejorarlos.

Es por ello que se considera la necesidad de implementar un protocolo interno de dispensación, según lo recopilado en este trabajo investigativo, tomando en cuenta lo recopilado con las referencias de los profesionales, donde se afirmarían las bases ya ofrecidas con los otros profesionales de enfermería, pero en algunos casos no ha llegado a concretarse al 100%, ya sea porque no se logra captar al ciento por ciento de los pacientes que requieren dicha instrucción, o en el caso de las embarazadas anticoaguladas con enoxaparina. A pesar de que hay reuniones un día a la semana, se les da más énfasis a otras patologías que requieren dicho medicamento, porque

para esta población en embarazo, el tiempo que ellas requieren esa anticoagulación, que es menor al de los otros pacientes, solo la explicación a su egreso basta (si estuvieron internadas).

Según la estadística aportada por la Unidad de Estadística del Hospital R. Á. Calderón Guardia, indica que solo las pacientes que fueron egresadas de dicho centro médico con el síndrome antifosfolipídico, por año se suscitó que en el 2018 se dieron cinco casos, en el 2019 fueron nueve casos, y en el 2020 hubo dos casos, tomando en consideración que solo se tienen datos de las pacientes egresadas, y no así de las pacientes que se valoran por consulta externa, o que del todo, por su proceso de gestación, no se requiere hospitalizarlas (Unidad de Estadística, 2021).

De manera que otra forma de confirmar si al paso del tiempo se ha visto un incremento de pacientes con síndrome antifosfolipídico, se procedió a preguntarles a los microbiólogos encargados de las pruebas de criterios para confirmar la enfermedad, y se les realizó la siguiente pregunta:

¿Cuántas pacientes son referidas para diagnosticar SAF? En el caso de E5, jefe del servicio del Laboratorio de hematología, menciona lo siguiente: “Si son pacientes embarazadas, nuestros protocolos limitan mucho en la parte de diagnóstico de síndrome antifosfolipídico por anticoagulante lúpico en pacientes embarazadas, porque como le comentaba existe un montón de condiciones en la que la paciente embarazada que pueden o tienden a dar falsos positivos, entonces, generalmente, no se hace el diagnóstico a través de anticoagulante lúpico en pacientes embarazadas o en pacientes que estén internadas, básicamente por esa condición, porque hemos visto una tendencia bastante alta de pacientes que se les diagnostica o se les da un resultado positivo cuando no tienen el síndrome antifosfolipídico, entonces el anticoagulante lúpico, viene a complementar otras dos pruebas de laboratorio que no se ven afectadas, entonces en pacientes embarazadas el anticoagulante lúpico en algunas ocasiones puede más bien como una interferencia, entonces, se prefiere hacer el diagnóstico con base en otras pruebas, tanto como en el anticoagulante lúpico en caso de mujeres embarazadas, ahora el resto de pacientes reumáticas o pacientes ambulatorias, sí se hace con ese criterio”.

En complemento a esta pregunta anterior se le hizo la siguiente: ¿De las pacientes que se sospecha cuántas salen afirmativas SAF? En contestación a esta interrogante, E5 responde: “Ok,

en ese caso sí, digamos, cuando hay un paciente sospechoso, con una alta sospecha de que hay un síndrome antifosfolipídico, el anticoagulante lúpico generalmente sale positivo, o sea, tenemos una positividad ahí que anda por encima de del 95%”.

Con base en la literatura científica, acerca de los criterios en el diagnóstico para la confirmación clínica del síndrome, la respuesta de E5, al complementar con las otras pruebas de diagnóstico, se procedió a preguntarle a E6, jefe del servicio de Inmunología del Laboratorio Clínico, donde al hacer referencia a las preguntas realizadas a E5, E6 comenta, para responder la tercera y cuarta preguntas: ¿Cuántas pacientes son referidas para diagnosticar SAF? ¿De las pacientes que se sospecha cuántas salen afirmativos SAF?

Tabla 13. Anticardiolipinas

Anticardiolipinas			
	Anticardiolipinas totales	Tamizaje Positivo	Valores alterados en alguna de las tres mediciones por quimioluminiscencia
Mayo del 2021	102	52	14
Abril del 2021	94	33	10
Marzo del 2021	101	34	10
Febrero del 2021	92	41	12
Enero del 2021	90	29	8

Tomado de: Realizado por el Dr. Marco Retana Peña (2021).

Por lo que, con base en estas respuestas, dadas por los microbiólogos, queda otra interrogante:

Tabla 14. En relación con la cantidad de muestras procesadas para confirmar el SAF, ¿se ha notado un aumento de las mismas?

Profesional Microbiología	Respuesta
E5	<i>“Sí, correcto, últimamente nosotros empezamos a hacer esas pruebas, hacíamos un montaje cada mes, ahora lo estamos haciendo cada 15 días debido al aumento de los casos, y para tratar de darle un diagnóstico un poco más acelerado, la cantidad de casos ha aumentado tal vez en un 40-45% con respecto a lo que teníamos en años anteriores y nuestra capacidad de respuesta también ha aumentado en la medida que más casos se vienen a diagnosticar”.</i>
E6	<i>“No se ha notado un aumento sustancial en las solicitudes de la prueba”.</i>

Fuente: Elaboración propia (2021).

Por lo comentado por parte del Dr. Quirós y del Dr. Retana, en efecto, como mencionan los artículos científicos de Chaturvedi y Mc Crae (2017), son pruebas de diagnóstico para este síndrome; sin embargo, de acuerdo con la relación estadística y la cantidad de pruebas realizadas en el hospital, se puede recalcar que en efecto, sí se observa un leve aumento, porque la cantidad de pacientes diagnosticadas no es mucha, y a pesar de que sean pocas, no deja de ser importante el abordaje correcto mediante un protocolo dirigido a esta población.

Siempre, al proseguir con esta necesidad de educación continua, o de las diferentes herramientas actualmente utilizadas, se procedió a consultarle s E7: ¿Cuántas capacitaciones a enfermería considera usted que se le da o se le debería brindar sobre el uso de la administración con enoxaparina? A esta pregunta, E7 comenta: *“Yo creo que esa capacitación debería ser constante, verdad, todo para el personal nuevo que está empezando en el departamento de enfermería, obviamente si una enfermera es experta no va a requerir capacitación porque el uso del medicamento no cambia ya se conoce sus dosis e indicaciones, los puntos específicos en donde se usa, si hablamos para el uso del síndrome antifosfolipídico, aquí no habría que pensar tanto en capacitaciones sino como algún tipo de asesoría de parte de las compañías farmacéuticas para*

ver cuál es el uso empírico que se le está usando al medicamento ..., yo lo que siento que en primer lugar habría que hacer una concientización a nivel de la industria que esta es una indicación que aunque no existe, es un uso que se está dando sea importante que las industrias lo estudien y junten la evidencia empírica que existe en los últimos años y que se valoren la posibilidad de abrir una indicación para este síndrome”.

E7, al igual que los otros profesionales de la salud, ven la necesidad de capacitar al personal de nuevo ingreso, para tener una estandarización en lo que a procedimientos y administración de medicamentos concierne, por lo que el uso de guías y protocolos es sumamente importante, además de comunicarles, a las compañías farmacéuticas, cuando se esté utilizando el medicamento en otros usos que no están indicados o aprobados por la compañía.

En cuanto a la interrogante: *¿Qué tipo de inducción cree usted se les debería dar a los profesionales de salud en cuanto a actualizaciones en dispensación, administración, almacenamiento de la enoxaparina? Esto en el ambiente hospitalario, a lo que E7 responde: “Yo el ambiente hospitalario lo conozco muy poco porque yo solo he laborado en comunitaria dos años y los otros 18 en visita, entonces, yo en hospitalariamente no tendría mucho criterio lo que sí es definitivo es que el paciente cuando utilice la enoxaparina particularmente si es el Clexane tiene que saber cómo utilizar el dispositivo porque como yo te mencionaba es un dispositivo de aplicación única que es desechable tiene un formato específico para que el paciente lo aplique de forma segura, verdad y lo otro el asunto de la rotación y las zonas de aplicación, yo creo que ahí gira en torno lo principal pero más aún que eso yo creo que lo más importante sería el conocimiento de que es la patología y sus implicaciones porque un paciente de pie si le dice usted tiene el síndrome antifosfolipídico y no se le explica las indicaciones hemodinámicas que tiene el paciente a nivel venoso y arterial por ejemplo a nivel de pulmones o miembros inferiores o el mismo cerebro o corazón el paciente no entiende qué pasa si no se aplica el medicamento tanto en el cómo en el feto en ese caso específico, yo creo que lo que hablábamos al inicio de educar al paciente de qué es la enfermedad y qué implicaciones tiene para su salud eso es inclusive más importante de cómo usar el medicamento, el paciente va a usar mejor su medicamento en función de qué tan bien conozca su enfermedad”.*

Por lo que E7 coincide en la importancia de informar y educar al paciente acerca de su enfermedad, sus implicaciones y repercusiones, al no utilizar su medicamento de forma seria y responsable más allá de la indicación médica, si no sabe con exactitud de qué se trata y cómo el no seguir las indicaciones podría perjudicar ambas vidas, la de la madre y la del bebé.

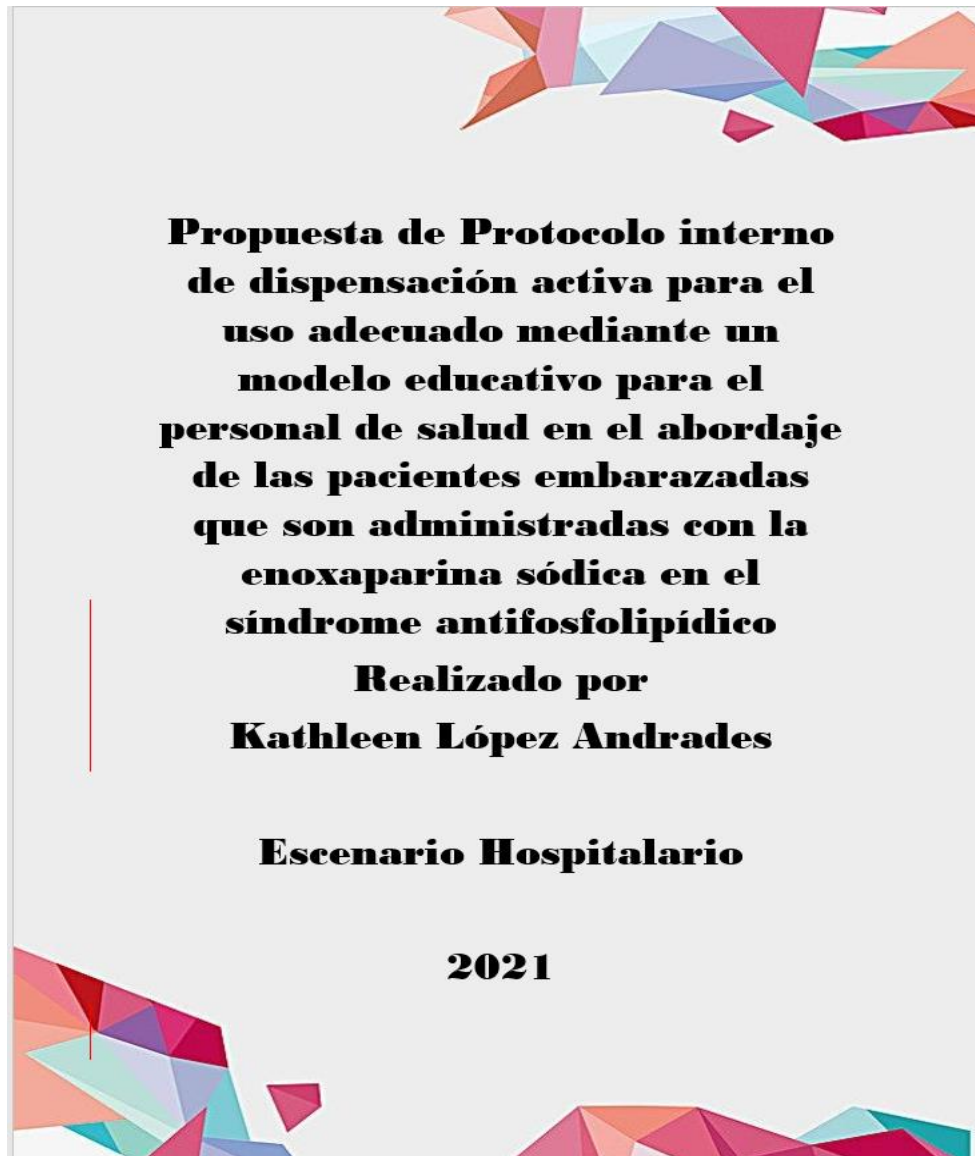
En conclusión, se procederá a proponer un protocolo interno de dispensación activa dirigido a la farmacia del hospital R.Á. Calderón Guardia, para el uso adecuado, mediante un modelo educativo que le sirva de soporte, así como de guía, al personal multidisciplinario que aborda a las pacientes en su día a día, como lo realiza enfermería, donde ellas son atendidas en el servicio de consulta externa, así como aquellas que son egresadas de dicho hospital.

Este consiste, en primer lugar, la portada del protocolo, la introducción con los aspectos más relevantes, como el problema que indujo a la creación del mismo, y donde se tomarán datos como diagnóstico, tratamiento, administración, población meta a la cual va dirigido el protocolo, y usuarios meta (López, Garita, Clack, Angulo, Alvarado, Muñoz, Moya, Álvarez, García y Obando (2007).

La necesidad del protocolo es orientar la correcta administración de la enoxaparina sódica a las mujeres en etapa gestante, y el abordaje donde el personal de enfermería pueda remitir a la paciente, en caso de que se requiera más respaldo de farmacia, como es la atención farmacéutica en la educación sobre la enfermedad, qué implicaciones tiene el no llevar a cabalidad la prescripción del tratamiento a seguir, y el acompañamiento a la adherencia farmacológica.

En lo que consiste, como prioridad en este protocolo, es mostrar en forma general la información sobre la enfermedad, el tratamiento para ello, su dispensación y administración sobre la enoxaparina, además de sus posibles implicaciones en sus eventos adversos, farmacovigilancia en donde el personal de salud pueda sustentar sus posibles dudas al respecto.

Figura 40. Portada del protocolo



Fuente: Elaboración propia (2021).

Figura 41. Índice del protocolo

Contenido

Presentación	3
Introducción.....	4
Definiciones y abreviaturas	4
Justificación.....	5
Objetivo General.....	5
Metodología.....	5
¿Qué es el síndrome antifosfolipídico?.....	6
Tipos de síndrome antifosfolipídico.....	6
Por qué la importancia / Criterios clínicos para su diagnóstico / enoxaparina sódica.....	6
Criterios Clínicos para su diagnóstico	7
Tratamiento	10
Tratamiento con anticoagulantes.....	12
Reacción adversa de hipersensibilidad retardada por enoxaparina sódica subcutánea	13
Dispensación activa.....	13
Administración con enoxaparina sódica.....	14
Implicaciones para la salud	19
ANEXOS.....	20
Referencias bibliográficas	21

Nota: Elaboración propia (2021).

En lo que respecta al abordaje de la administración de la enoxaparina sódica, la finalidad es mostrar, aparte de la educación que realiza principalmente en enfermería, en forma ilustrada, paso a paso, cómo se hace correctamente dicho procedimiento, según la indicación del fabricante.

Figura 42. Modo de administración

1. Lave y seque sus manos cuidadosamente.

2. Siéntese o recuéstese en una posición cómoda, de manera que pueda ver su abdomen.

3. Elija un área del lado derecho o izquierdo de su abdomen, a una distancia de 2 pulgadas del ombligo como mínimo. Piense en los "rollitos" o "llantitas".

4. Limpie el lugar de colocación de la inyección con una toallita con alcohol. Deje secar.

5. Retire la tapa de la aguja tirando de ella hacia afuera de la jeringa y deséchela en un recipiente de objetos punzocortantes.

6. Sostenga la jeringa en la mano con la que escribe, como si fuera un lápiz.

7. Con la otra mano, pellizque una pulgada del área limpia y forme un pliegue cutáneo. Introduzca toda la longitud de la aguja en el pliegue cutáneo, con un movimiento directo en un ángulo de 90°.

8. Presione el émbolo con el dedo pulgar hasta vaciar la jeringa.

9. Retire la aguja tirando hacia afuera en el mismo ángulo en el que se introdujo y suelte el pliegue cutáneo.

10. Apunte la aguja hacia abajo, alejándola de usted y de otras personas, y empuje el émbolo hacia abajo para activar la cubierta de seguridad.

11. Coloque la jeringa usada en un recipiente de objetos punzocortantes.

Consulte la información de seguridad importante sobre LOVENOX® en el reverso.

Consulte toda la información de prescripción completa adjunta sobre LOVENOX®, incluido el recuadro de ADVERTENCIA.

Tomado de: Sanofi (2020)

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Es importante concretar, en relación con el tratamiento para síndrome antifosfolípídico, que ni el Clexane, ni la enoxaparina sódica, ni los genéricos, tienen dentro de sus indicaciones aplicaciones sobre el uso para esta patología, menos en poblaciones especiales, como son las mujeres embarazadas, por lo que su uso se basa en experiencias clínicas del personal de la salud, aunque se ha comprobado en su mayoría su efectividad, no deja de ser controversial.

Las tecnologías de información y comunicación electrónica, en el ámbito de la salud, son una experiencia mundial, y cada vez más comunes en los procesos ligados en la atención de los pacientes, si bien estas tienen fines de mejorar el flujo de información, apoyar los servicios de salud y sistemas sanitarios, no deben confundirse con responsabilidades que un profesional está en la obligación de velar por que se cumplan, como es el caso de la dispensación, la administración, donde siempre se debe comprobar que se estén realizando los lineamientos para un adecuado uso de estas plataformas.

Se encontraron errores de medicación, principalmente en la prescripción, donde el más frecuente fue la dosis, ya sea por cambio o inconsistencias entre la receta versus el expediente clínico, donde la dispensación adecuada ha sido la diferencia en que este hubiera avanzado al siguiente nivel, que es la administración. A su vez, con respecto a la administración, los errores encontrados principalmente han sido en la educación sobre la presentación de 80mg, que es de tipo fraccionable, y eso crea dudas cuando la dosis a aplicar es mayor a 40mg, pero menor a 80mg. Además, está la presencia de errores de medicación, como la omisión de dosis por administrar, ya que se devuelven jeringas de enoxaparina por parte del servicio de enfermería, dejando abierta la explicación del motivo de este fenómeno.

La intervención del farmacéutico, principalmente en el área de atención farmacéutica, es vital, ya que, este sería el único contacto del farmacéutico con el paciente en el proceso de dispensación pues en muchos casos se asume que la paciente sabe cómo administrarse el medicamento, y no siempre es el personal de salud quien se lo administra en el hogar, sino otras terceras personas.

Es fundamental contar con un protocolo interno dirigido hacia el personal de salud, que esté actualizado, que contemple lo básico que el personal necesita saber, de cómo abordar a una paciente embarazada y que padezca síndrome antifosfolipídico, es básico y fundamental para que el personal de salud se familiarice más con su condición; así se le podrá dar una mejor y correcta educación. Esto fortalece los puntos de mejora en cada uno de los procesos efectuados desde el despacho en la atención a la paciente, con una dispensación activa, donde se le eduque continuamente sobre su tratamiento con la enoxaparina sódica en todo el proceso de su enfermedad, el correcto uso o administración del medicamento, y el total acompañamiento en su etapa gestante.

Recomendaciones

Se debería poner más atención para crear una concientización, principalmente en la industria farmacéutica, que, aunque su uso no está aprobado para esta patología, el empleo que se le ha dado y su comportamiento es importante en su estudio y, al recopilar la evidencia de la experiencia clínica, podría incluirse la posibilidad para su futura indicación en el uso en el síndrome antifosfolipídico, en especial como tratamiento en mujeres gestantes con antecedentes trombóticos.

Se recomienda a la industria farmacéutica un estudio que recopile toda esa evidencia clínica para poder incluir esta patología como parte de las indicaciones del medicamento.

A la Caja Costarricense del Seguro Social, se le recomienda una mejor preparación de los profesionales de salud, en la adecuada y valiosa utilidad que tienen estas herramientas para facilitar el adecuado ahorro en trámites, comprobación de la realización de los procedimientos, rápido acceso a su expediente electrónico y obtención de información clínica del paciente, para que cada vez estos sistemas sean más eficientes y menos desconocidos, tanto para el personal como para el usuario, sin olvidar que los mismos no deben reemplazar la interacción con el paciente.

En el servicio de enfermería del Hospital R.Á. Calderón Guardia, y en cualquier área de desempeño profesional, se debe brindar más educación continua, para mejorar y evitar errores de medicación que puedan ser minimizados y corregidos, principalmente con capacitaciones constantes al personal de salud, en especial al personal de menor experiencia. También, educar al

paciente con más información sobre su enfermedad y correcta administración del medicamento prescrito.

Además de la adecuada dispensación activa, que el farmacéutico hace y puede mejorar con la implementación de diferentes herramientas tecnológicas, además de implementar protocolos ya que no se tienen actualmente. Se recomienda que el personal de enfermería y farmacia del Hospital R.Á. Calderón Guardia pueda implementar guías, protocolos para estandarizar los procesos, para asegurar el adecuado y responsable uso del medicamento y a su vez que el personal tenga acceso a verificarlos, y que estos sean actualizados conforme se vaya presentando la necesidad de mejoras para su adecuada implementación; además de establecer un proceso de devolución efectiva de medicamentos, donde se pueda justificar el motivo de las devoluciones, lo cual ayudaría a dar resolución del porqué no se le está aplicando una dosis al paciente.

Al servicio de farmacia del Hospital, se le recomienda explotar aún más los recursos que pueda brindar atención farmacéutica, que permitiría solidificar aún más la gestión de educación a la paciente sobre su enfermedad, y con ello asegurar la adherencia a su tratamiento, en la comprensión de la importancia en el cumplimiento de su esquema de dosificación.

Homologar el proceso de atención, que se le puede brindar a la paciente que padezca el síndrome antifosfolípídico en su etapa de gestación, es cada vez más importante, por lo que implementar más herramientas que refuercen la evidencia científica es primordial; eso debe ser una meta de los diversos profesionales de la salud, como médicos, farmacéuticos, ya que se debe velar por estas poblaciones que son minoría con alguna patología como esta.

Brindar, por parte del servicio de farmacia, la educación de cómo desechar correctamente el material infectocontagioso para su adecuado descarte por su seguridad y el entorno, además de utilizar los programas que actualmente se emplean, como el MPD Bioinfecciosos, o bien apoyar iniciativas, como es el caso del servicio de endocrinología del Hospital R.Á. Calderón Guardia, para los pacientes diabéticos, el desarrollo de un lineamiento que se está implementado en la clínica central, para la correcta eliminación, tanto de medicamentos como de sus residuos de consumo.

Fomentar, en la formación profesional de los estudiantes universitarios de la carrera de Farmacia, la importancia del uso adecuado de la administración de medicamentos en poblaciones

especiales como las mujeres embarazadas; además de aprender a trabajar como grupo multidisciplinario en el aporte que se debe brindar al paciente en su enfermedad y educación, en el adecuado manejo de su tratamiento.

Tener más apoyo por parte del Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, como ente fiscal que se comprometa en velar para que en las farmacias de la Caja Costarricense del Seguro Social se esté dando la adecuada educación y administración al paciente, además del adecuado uso de las valiosas herramientas, como lo son la atención farmacéutica, la dispensación activa, y no solo a nivel privado.

REFERENCIAS

- Abaurre, R., García, P., Maurandi, M., Arrebola, C., Gastelurrutia, M. y Martínez, F. (2014). Diseño y pilotaje de un proceso estructurado para el servicio de dispensación de medicamentos. Elsevier Doyma. Atención Primaria. CrossMark. Málaga, España, 7-14.
- Adelman, D., Casale, T. y Corren, J. (2005). Introducción al sistema inmunitario. (Kircher, S. y Marquardt, D.), 1-23. Lippincott Williams y Wilkins. Marbán Libros, S.L.
- Armenta, O; Espinosa, N; Arroyo, J y Soto, E. (2011). Modulación de la respuesta inmunologica durante el embarazo. Scielo. Revista cubana de Obstetricia y Ginecología. Habana, Cuba. Vol.37. No.2
- Arslan, E. (2020). Antiphospholipid syndrome: *diagnosis and management in the obstetric patient*. Elsevier. Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology. Science Direct, 31-40.
- Alcahúd, C., Iglesias, T., Lázaro, C., Córcoles, P., González, T., Laserna, F., Sánchez, D. y Simarro, C. (2009). Administración de heparina de bajo peso molecular y aparición de complicaciones locales en pacientes de cardiología. Enfermería en cardiología. Universidad de Albacete. Año XVI (47-48), 94-98.
- AEMPS. (2018). Ficha técnica Clexane. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. <https://www.trombosisvenosa.es//media/EMS/Conditions/Generics/Brands/Lovenox/Spanish/HC>
P/

- Aliga, L., Casado, P., Castelo, M., López, I., Olmo, V., Ramírez, A., Ricote, M. y Sánchez, A. (2019). La seguridad del paciente en la práctica clínica. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. SEMERGEN. Pfizer GER España, 1-232.
- Ávalos, Á. (2020). CCSS contrata 4.000 empleados temporales para reforzar combate a la covid-19 aunque tiene personal desahogado. Periódico La Nación San José, Costa Rica
- Baixench, C. (2013). Costo de la atención médica y su relación con los resultados y los valores para el paciente. *Acta Médica Costarricense*. SciELO, 55 (1).
- Barreno, S., Del Ángel, A., Muñoz, D., Aceves, J., Guzmán, S., Rubio, B. y Nava, A. (2018). Síndromes antifosfolípidos, nociones generales. www.medigraphic.com/elresidente, 13 (3), 98-103
- Banco de preguntas Preevid. (2019). Correcta administración de las heparinas de bajo peso molecular. Murciasalud. <http://www.murciasalud.es/preevid/14215>
- Bermúdez, K., Hidalgo, G., Mora, R., Rodríguez, K., Acle, Y. y Mora, J. (2019). Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Revista de la Universidad de Costa Rica*, 13 (1), artículo 2, 11-29.
- Birsner, J. y Kaimal, A. (2011). ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. The American College of Obstetricians and Gynecologists number 196, vol. 132, n. 1.
- Calderón, G. y Cordero, M. (2020). Síndrome antifosfolípídico obstétrico: características fisiopatológicas y manejo. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 10 (2), 42-47.
- Calderón, C. y Castillo, E. (2016). Interacciones farmacológicas entre warfarina y enoxaparinas reportadas al programa distrital de farmacovigilancia de Bogotá D.F. 2012-2016. Universidad de Ciencias Aplicadas U.D.C.A. Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Química Farmacéutica, Bogotá D.F.
- Castillo, J., Carvajal, N., Cruz, A., Fallas, M., Mata, A., Monge Montoya, M., Oguilve, M., Vargas, G. y Víquez, A. (2016). Protocolo de atención clínica persona anticoagulada. Escenario Hospitalario. Caja Costarricense del Seguro Social. Código PAC.GM.DDSS.11012016. versión:01.

- Castellano Cuesta, J; Pérez, A; Blanes, A; Carbonell, C; Sánchez, R; Monzó, E; López, F; Gimeno, E y Esteban, E. (2003). Síndrome antifosfolípido. *Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.*, 111-131.
- Castellano, J., Fernández, N., Pérez, A., Blanes, A., Sánchez, R., Monzó, E. y López, F. (s.f.). Síndrome antifosfolípido. Capítulo 7. Enfermedades reumáticas: actualización SVR. svreumatologia.com/wp-content/uploads/2013/10/Cap-7-Sindrome-antifosfolipido.pdf
- Cervera, R., Rodriguez, I. y Espinosa, G. (2018). The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid. *Elsevier*, 1-11.
- Correa, A; Valderrama, O; Angel; R; Sáez, J y Villablanca, E. (2002). Síndrome antifosfolípidos y embarazo*. *SciELO Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 196-202.
- Chávez, F., Rojas, M., Fortoul, T. y Tenorio, E. (2017). Células T reguladoras tímidas: su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad. *SciELO*, 60 (5).
- Chaturvedi, S. y Mc Crae, K. (2017). *Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome*. Elsevier. Science Direct. *Blood Reviews*, 406-417.
- Chaverri, J., Zavaleta, E., Díaz, J., Garro, L., Ortiz, A., Carmona, N. y Martínez, L. (2017). Detección de errores de medicación en el servicio de emergencias de un hospital privado en Costa Rica: oportunidades de mejora y seguridad para el paciente. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. San José, Costa Rica, 11 (1), art. 2, 12-21.
- Childs, C., Calder, P. y Miles, E. (2019). *Diet and immune function*. *Journal Nutrients MDPI*, 1-9.
- Cruz, M., Graña, D., Gaudio, J. y Pérez, L. (2020). Unidad de enfermedades autoinmunes: experiencia de un centro. *SciELO. Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 5 (2).
- Díaz, J. y Henke, P. (2021). *Venous pathophysiology*. Elsevier. National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier Basic Science. Section 1. Chapter 9, 97-103.
- De Santis, A y Goyret, A. (2017). Error de medicación: situaciones evitables que afectan la seguridad de los pacientes. *Boletín Farmacológico*. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad de la República Uruguay, 8 (2).

Dychus, N., Ebel, M., Damaschke, J., Maydych, V., Wolf, O., Kleinsorge, T. y Watzl, C. (2016).

Measuring the immune system: a comprehensive approach for the análisis of immune functions in humans. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2481-2495.

Elsevier Connect (2019). Inmunología. El sistema linfático y morfología de los ganglios. Elsevier.

Elsevier Connect. (2018.) Definición y tipos de linfocitos, y sus correlaciones clínicas (linfoma de Hodgkin). Elsevier. www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/tipos-de-linfocitos-linfoma-Hodgkin

Echenagucia, M. (2019). Vigilancia de laboratorio de los anticoagulantes orales directos. *Revista hematológica México*, 86-95.

Erkan, D. y Zuily, S. (2015). Manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido. UpToDate. Wolters Kluwer.

Esteven, E., Ferrer, R. y Alijotas, J. (2015). Síndrome antifosfolipídico obstétrico. *Revista Clínica Española*. Elsevier, 135-14

Forastiero, R. (2016). Diagnóstico de laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos/2016. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 255-263.

García, D y Doruk, E. (2018). *Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome.* The New England Journal of Medicine, 2010-2021.

García, J. y Khamashta, M. (2012). Avances de interés clínico en el diagnóstico y tratamiento con síndrome antifosfolipídico. Elsevier Doyma. *Revista Clínica Española*, 108-113.

Gallastegui, C., Bernárdez, B., Regueira, A., Dávila, C. y Leboreiro, B. (s.f.). Inmunología. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. SEFH. <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP11.pdf>

Genga, K. y Russell, J. (2021). Alteraciones de la coagulación en la sepsis. Enfermedades infecciosas y sepsis. Sección 15. Capítulo 88. Elsevier. National Library of Health and Social Security of ClinicalKey.es., 508-517.

Grand, B. (2016). Complicaciones gestacionales y trombofilia. *Yo opino-hematologia*, Volumen 20 (1), 70-98.

GUIA_FLASOG_ENFERMEDAD_TROMBOEMBOLICA_Y_EMBARAZO_2014.pdf (fasgo.org.ar)

Gómez, B., Rodríguez, F. y Díaz, E. (2018). *Platelet physiology, platelet aggregometry and their clinical usefulness*. SciELO. *Medicina Interna*, México, 244-263.

Guerrero, B. y López, M. (2015). Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. SciELO. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, 432- 454.

Guerra, N., García, J., Zúñiga, M., López, J. y Arenas, L. (2019). Síndrome antifosfolípídico catastrófico. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. Elsevier, 10 (3), 154-159.

Hernández, A., Arias, R. y Miranda, L. (2020). Diagnóstico y manejo del síndrome antifosfolípido catastrófico. *Revista Médica Sinérgica*, vol. 5 N°.3, 394.

Hernández, A. y Martínez, L. (2018). Coagulación intravascular diseminada: una revisión al tema. SciELO. Univ. Salud, 283-291.

Hernández, R., Baptista L y Fernández, C. (2006). *Metodología de la investigación* (4a. ed.). McGraw-Hill Interamericana. <https://elibro.net/es/ereader/bibliouia/73662?page=751>

Herrera, J. (2002). Objetivos de la atención farmacéutica. *Atención primaria*. Elsevier, 30 (3), 183-187.

Hendry, C., Farley, A., McLafferty, E. y Johnstone, C. (2013). Función del sistema inmunológico. *Estándar de enfermería/publicación RCN*, 127 (19), 35-42.

Iglesias, A., Restrepo, J., Toro, C., Rondón, F., Caballero, C., Panqueva, U., Yunez, A., Cabral, A. y Cervera, R. (2008). Historiografía de los diferentes eventos que entrelazan la estructuración del síndrome antifosfolípídico. *Revista Colombiana de Reumatología*, 15 (4), 229-269.

Iglesias, A., Restrepo, J., Toro, C., Rondón, F., Caballero, C., Yunez, A., Cabral, A. y Cervera, R. (Setiembre del 2008). La historia del síndrome antifosfolípídico. *Antonio Iglesias-Gamarra & Cols. Rev.Colomb.Reumatol. Revista Colombiana de Reumatología*, 15 (3), 150-167.

- Ibáñez, S., Iruretagoyena, M, y Gutiérrez, M. (2013). Nuevas estrategias en el tratamiento del síndrome antifosfolípido. *Revista Médica de Chile*. SciELO, Santiago de Chile Vol.141,Nº. 8.
- Lazo, M. y Cadena, J. (2017). El cuidado enfermero en la administración subcutánea de enoxaparina en pacientes adultos: una revisión sistemática. *Revista Enfermedad Neurológica*. México,16 (2), 105-120.
- Limper, M; de Leeuw,K; Lely, A ; Westerink, J; Teng,Y Spierings, J; Kruyt; N; Van der Moler,R; Middeldorp, S; Leebeek, F; Bijl, M y Urbanus, R. (2019). *Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper*. The Netherlands Journal of Medicine, 98-108.
- Liston, A., Carr, E. y Listerman, M. (2016). *Shaping variation in the human immune system*. Trends in Immunology. Cellpress, 37 (10).
- López, B. y Bermejo, L. (2017). Nutrición y trastornos del sistema inmune. *Nutrición hospitalaria*. SciELO, 34, supl. 4.
- López, A., Garita, C., Clack, I., Angulo, J., Alvarado, M., Muñoz, P., Moya, R., Álvarez, R., García, V. y Obando, Y. (2007). Metodología para la elaboración de guías de atención y protocolos. Caja Costarricense del Seguro Social. Área de Atención Integral a las personas.
- Lomonte, B. (2009). *Nociones de inmunología*. Instituto Clodomiro Picado, Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica. 4ta. ed.
- Machado, F., Soares, I., Rodrigues, C., Gomes, P., Tanferri, T. y Queiroz, A. (2012). Administración de medicamentos: conocimiento de los enfermeros del sector de urgencias y emergencias. *Enfermería Global*. SciELO, 11 (26).
- Madriz, W. (2013). Identificación de un error de medicación dentro del servicio de farmacia de una clínica de atención primaria. *Revista Pharmaceutical Care*. Academia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, .47-53.
- Martín, A., Escudero, J., Rodríguez, H. y Martín, D. (2013). *B lymphocyte functions*. Science Direct, Elsevier, 11, 1752-1759.

- Marqués, S. (2011). Formación continuada: herramienta para la capacitación. *Enfermería global*. SciELO, 10 (21). Bilbao, España.
- Mejía, A., Martínez, A., Montes de Oca, D., Bolatti, H. y Escobar, M. (2014). Guía clínica de la Federación Latino Americana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología FLASOG. Enfermedad tromboembólica venosa y embarazo.
- Negrini, S., Indiveri, F., Pappalardo, F., Puppo, F. y Murdaca, G. (2017). El síndrome antifosfolípido: de la fisiopatología al tratamiento. *Cross Mark. Clin Exp Medi*, 257-267.
- Nimjee, S., Crofton, A., Oh, N., Krisch, W., Haglund, M. y Grant, G. (2021). Coagulación para el neurocirujano. Elsevier. *Introducción y neurocirugía general, Sección 1*, 142-148.
- Oliveira, V; Góes, A; Pannain, G. (2019). Antiphospholipid Antibody Syndrome and Infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 621-627.
- Oprea, A. (2021). *Hematologic disorders*. National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier. *Stoelting's anesthesia and co-existing disease. Chapter24*, 477-506.
- Orozco, G; Rubio, B y Nava, A. (2015). *Conceptos de hemostasia, trombofilia y síndrome antifosfolípido*. Medigraphic/El residente. México.
- Ospina, A., Benjumea, D. y Amariles, P. (2011). Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolución histórica de sus definiciones. *SciELO*, 29 (3).
- Palma, S., León, A. y Andrade, L. (2019). Devolución de medicamentos dentro de un sistema de distribución en dosis unitarias: situación de un hospital público costarricense. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 13 (2), art. 8.
- Pérez, A. (2013). Protocolo terapéutico del embarazo en una paciente con lupus eritematoso sistémico y/o síndrome antifosfolípido. *Protocolos de práctica asistencial. Medicine*, Madrid, España 2006-11.
- Pereira, A., Montoya, W. y Quesada, G. (2012). Análisis de la necesidad de recurso humano en la consulta externa del servicio de farmacia del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia basado en la

producción de recetas del 2009 y el primer trimestre del 2010. *Revista Pharmaceutical Care*, publicación académica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, 20-27.

Pouymiró, P., Pouymiró, Y. y Pouymiró, I. (2012). Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. SciELO. Medisan, Santiago de Chile Vol.16 N°.3.

Quintana, O. (2019). 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. Universidad de Costa Rica. <http://www.kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/80179>

Quirós, W. (2017). Interferencia del inhibidor lúpico en la prueba de protrombina: efecto de la variabilidad de los reactivos. Informe de un caso. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 65-73.

Ramón, N., Nájera, M., Page del Pozo, M; Sánchez, I., Sánchez, M. y Roldán, V. (2014). Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales. SciELO. *Farm Hosp.*, 38 (2).

Reiriz, J. (s.f.). Sistema inmune y la sangre. *Infermera virtual*. Collegi Oficial d'Infermeres I Infermers, Barcelona, España.

Rodríguez, L., Castillo, D., Cabrera, Y. y Tejeda, M. (2015). Síndrome antifosfolípido en mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo: diagnóstico de laboratorio. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, SciELO, 31 (4).

Rodríguez, O., García, A., Alonso, L. y León, P. (2017). La dispensación como herramienta para lograr el uso adecuado de los medicamentos en atención primaria. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. SciELO, 1-10.

Rodríguez, L;Castillo, D;Cabrera, Y y Tejera,M. (2015). Síndrome antifosfolípido en mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo: diagnóstico de laboratorio. *SciELO Rev Cubana Hematol Inmunol*, 31 (4).


- Ruiz, A., Avalos, M. y Priego, H. (2020). Calidad en la administración de medicamentos inotrópicos en profesionales de enfermería de un hospital de Tabasco, México. *Revista Electrónica Enfermería Actual en Costa Rica*. Universidad de Costa Rica. edición semestral N. 39. ISSN 1409-4568.
- Rojas, R., Romero, J. y Salazar, L. (2007). Asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y complicaciones de la gestación en mujeres de Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*, 102-106.
- Ruiz, I., Fernández, A. y de Blas, I. (2003). El sistema inmune de los teleósteos (III): respuesta inmune. *Revista Aqua TIC*, 18, 33-38.
- Rico, M. y Vega, G. (2018). Sleep and immune system. *Revista Alergia México*. Inmunología, 160-170.
- Sanz, J., Gómez, A., Sosa, M. y Prieto, A. (2017). Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. Enfermedades del sistema inmune y reumatológicas. *Medicine*, 1369-1378.
- Sanz, J., Gómez, A., Peral, L. y Prieto, A. (2017). Componentes celulares y organización tisular del sistema inmune adaptativo. Elsevier, *Medicine*, 1379-1387.
- Santamaría, Y. (2013) Mecanismos fisiológicos del síndrome antifosfolipídico. *Revista de los Estudiantes de Medicina de la Universidad Industrial de Santander*, 43-5.
- Sanofi. (2020). ¿Como pincharse heparinas? Consejos de administración. Thrombosis care. <https://www.trombosisvenosa.es/public/situaciones-especiales/heparinas-y-embarazo/como-pincharse-heparinas>
- Salinas, H., Naranjo, B., Retamales, B., Aduay, A. y Lara, C. (2006). Anticoagulación y embarazo. *Revista Chilena Obstétrica Ginecológica*. Universidad de Chile, 432-436.
- Schreiber, K. y Hunt, B. (2019). Manejo del síndrome antifosfolípido durante el embarazo. *Elsevier*, S41-S46.
- Sattler, R. (2016). Revisión de lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico y embarazos, valoración preconcepcional y seguimiento durante la gestación. Universidad de Costa Rica. <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/10999>

- Sauma, J., Sancho, C. y Villalobos, A. (2007). Tratamiento de las pérdidas fetales en el síndrome antifosfolípido. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, LXIV (578). 49-51.
- Scully, C., Georgakopoulou, E. y Hassona, Y. (2017). El sistema inmunológico: base de tanta salud y enfermedad: Inmunocitos. *Dental*, 436-442.
- Schreiber, K., Radin, M. y Sciascia, S. (2017). Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Gynecol. Rheumatol. Wolters Kluwer Health Inc*, 29 (6), 398-403.
- Smith, A., Ruiz, I. y Jirón, M. (2014). Errores de medicación en el servicio de medicina de un hospital de alta complejidad. *Revista Médica de Chile*. Artículo de investigación. Santiago, Chile, 40-47
- Teixidó, I. J. C. (2014). Síndrome antifosfolípido y embarazo. *Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona*, 1-15.
- Toche, P. (2012). Visión panorámica del sistema inmune. Unidad de Inmunología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes. Elsevier, 446-457.
- Torrens, M. (2015). Interpretación clínica del hemograma. Aplicación clínica. Laboratorio Hematología Clínica Las Condes. Elsevier, 26 (6), 713-725.
- Valor, L., Hernández, D., Martínez, J. y López, F. (2018). Una reflexión sobre el anticoagulante lúpico: cómo lo definimos, determinamos e interpretamos. Elsevier. CrossMark, 119-123.
- Valinoti, C. (2015). Pautas básicas para la dispensación de medicamentos. *Prácticas Farmacéuticas| Cátedras de la UNLP-Carrera de Farmacia Universidad Nacional de la Plata. Pcia. de Buenos Aires -Argentina-*.
- Vásquez, F., Watman, R., Vilaseca, A., Rodríguez, V., Cruciani, A., Korin, J., Tabares, A., Ceresetto, J., Clavier, M., Singa, C., Bongiorno, P., Princz, M., Schutz, N., Barada, C., Salvador, R., Canaveri, A., Morón, J., Pale, C., Saimovci, J., Capparelli, F., Wainsztein, N., Baldessari, E., Ariscancela, M. y Lifschitz, E. (2013). Guía de recomendaciones para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en adultos en la Argentina. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires, J.D. supl. II, 1-26.

- Vreede, A., Brockenstedt, P. y Knight, J. (2017). *Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists*. Curr Opin Rheumatol. Wolters Kluwer Health Inc, 29, 1-9.
- Vilaplana, M. (2015). Nutrición y sistema inmunitario. Farmacia profesional. Elsevier, 29 (6).
- Vitolo, F. (2012). Medicamentos de alto riesgo. Biblioteca virtual Noble. PDF_SEPTIEMBRE_2012 (nobleseguros.com),1-15.
- Yaucén, J. (2019). Diseño de un protocolo de dispensación activa para antibióticos en el servicio de consulta externa de la farmacia del hospital Gineco obstétrico pediátrico de Nueva Aurora “Luz Elena Arismendi” en la ciudad de Quito. Proyecto de Investigación. Bioquímica Farmacéutica. Riobamba, Ecuador.
- Zanazzi, D. (2014). Síndrome antifosfolípido y afectación cardiovascular. Insuficiencia cardiaca. República Argentina. Vol.9 N°.2, 66-76.
- Zamora, G. (2020). Conozca los medicamentos que utiliza la CCSS para atender pacientes con covid 19. DiarioCR.com <https://adiariocr.com/salud/la-ccss-utiliza-varios-protocolos-para-atender-pacientes-con-covid-19/>

ANEXOS

ANEXO 1. Protocolo



**Propuesta de Protocolo interno de
dispensación activa para el uso adecuado
mediante un modelo educativo para el
personal de salud en el abordaje de las
pacientes embarazadas que son
administradas con la enoxaparina sódica
en el síndrome antifosfolipídico**

**Realizado por
Kathleen López Andrades**

**Escenario Hospitalario
2021**



Contenido

Presentación.....	3
Introducción	4
Definiciones y abreviaturas.....	4
Justificación.....	5
Objetivo General	5
Metodología	5
¿Qué es el síndrome antifosfolípido?	6
Tipos de síndrome antifosfolípido	6
Por qué la importancia / Criterios clínicos para su diagnóstico / enoxaparina sódica	6
Criterios Clínicos para su diagnóstico	7
Tratamiento	10
Tratamiento con anticoagulantes	12
Reacción adversa de hipersensibilidad retardada por enoxaparina sódica subcutánea	13
Dispensación activa	13
Administración con enoxaparina sódica	14
Implicaciones para la salud	18
ANEXOS	20
Referencias bibliográficas	21

Presentación

Como miembros del personal de salud, el estar actualizados es primordial en la profesión, y para ello el uso de las diferentes herramientas, que permitan la incorporación de mecanismos que sean acordes con las necesidades diarias, donde estas faciliten y prevengan situaciones del quehacer diario, que nos mejoren como funcionarios de salud en la atención de las diferentes patologías pero que este no sea disminuida por falta de no tener una guía a disposición del personal, donde se puedan revisar los pasos a seguir en las técnicas de administración y dispensación.

La institución de salud siempre ha buscado mecanismos donde se estandaricen los diferentes procedimientos mediante guías, protocolos, que garanticen la seguridad a través de una atención eficaz, y que sea integral en la atención del usuario, por medio de una educación, donde la paciente este más familiarizada con su diagnóstico, y lo primordial que es la adherencia a su tratamiento.

Es por ello, que este protocolo tiene la finalidad de servir de ayuda de consulta a quien así lo requiera, en el abordaje de la mujer en etapa gestante, que padezca el síndrome antifosfolipídico.

Kathleen López Andrades

Estudiante de Farmacia

Universidad Internacional de las Américas

Introducción

Definiciones y abreviaturas

En este apartado se mostrarán las definiciones y abreviaturas, que se puedan presentar a lo largo de este documento, para su comprensión.

Definiciones

Farmacología del medicamento: para la aparición, es notorio hasta el avance de su aplicación, con actos como son la hipotensión, las náuseas, los vómitos, la sensación de mareo, y la somnolencia, que es producida por los analgésicos opioides, y por algunos antieméticos.

Errores de medicación: es cualquier error que se produce en cualquiera de los procesos del sistema de utilización de los medicamentos.

Administración: son actividades de enfermería que se realizan bajo prescripción médica, en las cuales la enfermera(o) debe enfocarlas a reafirmar los conocimientos y aptitudes necesarias para aplicar un fármaco al paciente; asimismo, saber evaluar los factores fisiológicos, los mecanismos de acción y las variables individuales que afectan la acción de las drogas, los diversos tipos de prescripciones y vías de administración, así como los aspectos legales que involucran una mala práctica de la administración de medicamentos.

Dispensación activa: acto profesional propio de los farmacéuticos desde tiempos remotos, y constituye una serie compleja de acciones que mejoran el uso correcto y seguro de los medicamentos.

Abreviaturas

<i>SAF</i>	Síndrome Antifosfolipídico
<i>BINASSS</i>	Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad de la Caja Costarricense de Seguro Social.
<i>CCF</i>	Comité Central de Farmacoterapia.
<i>CCSS</i>	Caja Costarricense del Seguro Social.
<i>HBPM</i>	Heparina de Bajo Peso Molecular.
<i>HRACG</i>	Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.
<i>LES</i>	Lupus Eritematoso Sistémico.
<i>LOM</i>	Lista Oficial de Medicamentos.
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud.

Justificación

El protocolo describe, mediante argumento científico, la ficha técnica de la enoxaparina sódica, con el fin de aplicarlo, como lo indica el fabricante, al dispensar y administrar a las pacientes embarazadas, quienes, por su condición, deban ser anticoaguladas durante y después del parto, según indicación médica.

Para la Caja Costarricense del Seguro Social es indispensable contar con herramientas que faciliten, homogenicen y eviten errores de medicación, unificación de las técnicas utilizadas al momento de la administración, y su adecuada dispensación al momento de ser despachado al personal de salud.

La importancia de que las pacientes anticoaguladas conozcan su enfermedad, ayuda enormemente en el cumplimiento a cabalidad del tratamiento prescrito por el médico, para su adecuada adherencia al mismo, y obteniendo una respuesta positiva en los resultados que se desean llegar.

Objetivo General

Implementar un protocolo interno de dispensación activa para el uso adecuado, mediante un modelo educativo, que sirva de soporte y guía al personal multidisciplinario, tanto en el servicio de consulta externa como en las pacientes que son egresadas del servicio de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, de la CCSS.

Metodología

El presente documento se sustenta de la evidencia encontrada sobre este tema, la cual se encuentra disponible en las diferentes bases de datos: Access Medicine, PubMed, SciELO, EBSCOhost, la ayuda del Binasss y la biblioteca médica del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. La búsqueda se basó en palabras claves utilizadas como: síndrome antifosfolipídico, enoxaparina sódica, anticoagulación, anticoagulantes, dispensación activa.

¿Qué es el síndrome antifosfolipídico?

El síndrome antifosfolipídico es considerado como una enfermedad autoinmune sistémica, la cual está ligada a eventos de tipo trombótico venoso, arterial y microvascular, en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos persistentes; también es ligeramente asociada a otras enfermedades autoinmunes, como es el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), donde se puede presentar una serie de factores y categorías que complican aún más la condición de las pacientes que la padecen. Este síndrome presenta diferentes tipos, según donde es la afectación (García, 2018).

Tipos de síndrome antifosfolipídico

Entre sus diferentes tipos, se encuentra el síndrome antifosfolipídico trombótico, el cual hace referencia a trombosis venosa, arterial o microvascular principalmente. También se encuentra el síndrome antifosfolipídico catastrófico, este hace referencia cuando afecta múltiples órganos, y cuando se hace mención al síndrome antifosfolipídico obstétrico se caracteriza por muerte fetal, abortos espontáneos tempranos o recurrentes, restricción del crecimiento intrauterino o preeclampsia grave. Por lo mencionado anteriormente y su complejidad, es de suma importancia caracterizar a cada uno, y con ello verificar si el manejo del tratamiento es el adecuado, en especial en mujeres embarazadas, por las implicaciones que conlleva (García, 2018).

Por qué la importancia / Criterios clínicos para su diagnóstico / enoxaparina sódica

El síndrome antifosfolipídico es presentado como un estado mórbido, que presenta una predisposición a las trombosis arteriales y/o venosas, por lo que el inadecuado tratamiento aumenta la posibilidad de un embarazo fallido, incrementando más las posibilidades de aborto, muerte fetal, por lo que la historia clínica es de suma importancia. Es por esta razón que, el contar con un protocolo, que guíe al profesional en la elección del tratamiento farmacológico, este se tenga presente, según caso de efectos teratogénicos, y supervisión por el marco interdisciplinario en salud (Pérez, 2013).

En mujeres que ya por su condición presentan trombofilia y, además quedan embarazadas, se incrementa el doble el riesgo de un desprendimiento placentario, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal y alta probabilidad de aborto; por lo que la terapia

anticoagulante durante este periodo, ya sea como prevención y/o tratamiento, es primordial en mujeres con anticuerpos antifosfolipídicos (Salinas, Naranjo, Retamales, Aduy y Lara, 2006).

Criterios Clínicos para su diagnóstico

La clasificación más conocida, en relación con el diagnóstico, es la clasificación de Sapporo, que fue propuesta en 1998, en un congreso internacional sobre anticuerpos fosfolipídicos, el cual se dio en Sidney en el 2006. La finalidad de los participantes fue definir una cohorte uniforme de pacientes con síndrome antifosfolipídico, por medio de estudios clínicos, con el fin de proporcionar un sistema para el diagnóstico clínico y de laboratorio (Chaturvedi y Mc Crae, 2017).

Figura 1. Criterios clínicos

a) Criterios clínicos

- Uno o más episodios clínicos de trombosis venosa y/o arterial y/o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano, demostrada por criterios objetivos validados (por ejemplo, por técnicas de imagen o histológicas-trombosis sin vasculitis). Las trombosis venosas superficiales quedan excluidas como criterio diagnóstico.
- Historias obstétricas caracterizada por:
 - a) Una o más muertes fetales (>10 semanas de gestación), sin explicación alternativa, con morfología fetal normal por ecografía o examen directo.
 - b) Uno o más nacimientos prematuros (<34 semanas) de un neonato morfológicamente normal, debidos a preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria.
 - c) Tres o más abortos inexplicables consecutivos (<10 semanas de gestación), una vez excluidas otras causas de abortos (hormonales, cromosómicos o anatómicos, maternas y paternas)

Tomado de: Castellano, J., Fernández, N., Pérez, A., Blanes, A., Sánchez, R., Monzó, E. y López, F. (s.f.). Síndrome antifosfolipídico.

Figura 2. Criterios de Laboratorio

b) Criterios de Laboratorio

- Anticoagulante lúpico (AL) positivo en plasma determinado en dos o más ocasiones con 12 semanas o más de diferencia entre estas dos terminaciones. Debe realizarse de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ver los puntos 2,3 y 4 de la tabla 5).
- Anticuerpos anticardiolipinas (AAC) positivos en suero o plasma, a título medio o medio (>40 GPL o MPL o > del percentil 99), de los isotopos IgG y/o IgM, determinados en dos o más ocasiones con 12 semanas o más de diferencia entre estas dos terminaciones. Deben ser medidos por un método de ELISA estandarizado para anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GPI.
- Anticuerpos anti β 2GPI de los isotopos IgG y/o IgM en suero o plasma, presentes en dos o más ocasiones, a título medio (>40 GPL o MPL o >del percentil 99) separadas al menos 12 semanas, determinados por un test de ELISA, de acuerdo a los procedimientos recomendados.

Tomado de: Castellano, J., Fernández, N., Pérez, A., Blanes, A., Sánchez, R., Monzó, E. y López, F. (s.f.). Síndrome antifosfolipídico.

Figura 3. Algoritmo de diagnóstico y manejo del TVP



Fig 2. Algoritmo de Diagnóstico y Manejo del TEP

Tomado de: Castillo y Navarro (2013).

Tratamiento

En relación con el enfoque terapéutico, por lo general es muy indispensable el manejo con anticoagulantes, que no son infalibles en la aparición de trombosis recurrentes mediada por los anticuerpos y la pérdida del embarazo, pero por lo general la probabilidad de ofrecer una protección es alta y suficiente contra las diversas manifestaciones (Vreede *et al.*, 2017).

Por consiguiente, en el tratamiento del síndrome antifosfolipídico obstétrico, cuando esté en ausencia de trombosis y excepto de embarazo, en estos casos se sugiere administrar aspirina como antiagregante, como prevención primaria de la trombosis, pero cuando es en etapa gestante, se añade heparina de bajo peso molecular (HBPM) preventiva. El tratamiento trata de realizarse por el riesgo en decisión multidisciplinaria, para optimizar el tratamiento, la dosis del antiagregante puede variar según los antecedentes de la paciente, si el síndrome antifosfolipídico es puramente obstétrico, es preventivo, pero si es trombotico, sería eficaz (Costedoat, 2019).

Figura 4. Tratamiento del síndrome antifosfolipídico durante el embarazo

Cuadro 5.

Tratamiento del SAF durante el embarazo [39].

	Tratamiento fuera del embarazo	Tratamiento durante el embarazo
Determinación antifosfolipídica significativamente positiva sin antecedente trombotico u obstétrico	Aspirina + HBPM preventiva en las situaciones de riesgo trombotico (encamamiento, vuelo de largo recorrido, cirugía, etc.)	Continuación de aspirina ^a sola (100 mg/día) En caso de presencia de un anticoagulante circulante, se puede discutir la adición de una HBPM preventiva HBPM preventiva durante 6 semanas en el posparto y después cambio por aspirina a largo plazo
SAF con antecedente de trombosis	AVK	Cambio de AVK por aspirina a dosis baja (100 mg/día) asociada a una HBPM eficaz (p. ej., enoxaparina 100 UI anti-Xa/kg cada 12 h subcutánea). Puede discutirse una adaptación regular a la actividad anti-Xa Reintroducción de las AVK en el posparto
SAF sin antecedente de trombosis pero con AE de repetición	Aspirina (100 mg/día)	Continuar con el aspirina ^a a dosis baja (100 mg/día) con adición de una HBPM a dosis profiláctica (p. ej., enoxaparina 0,4 ml/día subcutánea) HBPM preventiva durante 6 semanas en el posparto y después cambio por aspirina a largo plazo
SAF sin antecedente de trombosis pero con antecedente de MFIU, preeclampsia, síndrome HELLP u otra manifestación de insuficiencia placentaria	Aspirina (100 mg/día)	Continuar con el aspirina ^a a dosis baja (100 mg/día) con adición de una HBPM a dosis preventiva (p. ej., enoxaparina 0,4 ml/día subcutánea) HBPM preventiva durante 6 semanas en el posparto y después cambio por aspirina a largo plazo

SAF: síndrome antifosfolipídico; AE: aborto espontáneo; MFIU: muerte fetal in utero; HELLP: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AVK: antivitamina K (los tratamientos propuestos se asocian al uso de medias de contención).

^a El tratamiento con aspirina se inicia antes de la concepción y se detiene hacia las 35-36 semanas de amenorrea. La toma se realiza preferentemente por la noche.

Tomado de: Costedoat (2019).

Tabla 1. Manejo esquemático, pacientes con trombofilias sin tratamiento prolongado

Trombofilia	Ante parto
Bajo Riesgo	Factor V o protrombina heterocigota, proteína S y C
Alto Riesgo	Factor V o protrombina homocigota y deficiencia Antitrombina III
Bajo Riesgo sin TVE	Vigilancia
Bajo riesgo con historia familiar de TVE	Vigilancia
Bajo riesgo con TVE previa	Profilaxis
Alto riesgo sin TVE previa	Profilaxis
Alto riesgo con TVE previa o familiar afectado	Profilaxis

Tomado de: Castillo y Navarro (2013).

Tabla 2. Pacientes con historia de trombosis que sí requieren tratamiento

Trombosis sin trombofilia evento aislado transitorio y no presente	Vigilancia NO terapia
Trombosis sin trombofilia debido a embarazo o estrógenos	Profilaxis
Trombosis idiopática sin trombofilia	Profilaxis
>2 trombosis con o sin trombofilia	Profilaxis
>2 trombosis con o sin trombofilia con tx anticoagulante prolongado	Tratamiento anticoagulante

Tomado de: Castillo y Navarro (2013).

Tabla 3. Manejo cercano al parto

Ruta	Referencia	Dosis de bolo	Dosis de mantenimiento
Infusión continua Dosis fija Dosis por peso	Hull <i>et al.</i> Raschke <i>et al.</i>	5000-1000 unidades 80 unid/kg	1250-1280 unid/h 18 unid/kg/h
Subcutánea Dosis fija Dosis ajustada	Kearon Prandoni <i>et al.</i>	333 unid/kg 5000 unid	250 unid/kg cada 12h 17500 unid/c 12h ajustado al Ttap

Tomado de: Castillo y Navarro (2013).

Tratamiento con anticoagulantes

La terapia con anticoagulantes es muy conservadora y de mucho monitoreo en todo paciente, pero en el caso de embarazadas requiere una consideración especial y de su producto; es por esta razón que la anticoagulación participa en la selección de un régimen de tratamiento. Estas pacientes, por iniciar este tratamiento, deben mantenerlo durante y después del embarazo (James *et al.*, 2011).

Figuras 5. Condiciones de anticoagulación con enoxaparina sódica

Condición-Diagnóstico	Dosis	Duración
Infarto agudo de miocardio con elevación ST que reciben fibrinólisis para reperfusión, menores 75 años con función renal conservada (más aspirina por tiempo indefinido y el clopidogrel por un máximo de 14 días con 1 dosis de carga de 300 mg).	Bolo inicial de 30 mg IV + 1 mg/kg/12 hs SC, la 1 ^o dosis SC se aplica 15 minutos después del bolo IV.	Mínimo 48 hs, preferible extender a 8 días o antes si hay egreso.
Infarto agudo de miocardio con elevación ST que han recibido fibrinólisis para reperfusión, mayores de 75 años con función renal conservada (más aspirina por tiempo indefinido y clopidogrel por un máximo de 14 días).	No bolo IV. 0.75 mg/kg/12 hs SC ¹	Mínimo 48 hs, puede extender hasta 8 días o antes si hay egreso.
Trombosis venosa profunda en pacientes <i>ambulatorios</i> ² (según protocolo local previamente autorizado por CCF).	1 mg/kg SC c/12 hs ó 1.5 mg/kg SC c/24 hs warfarina VO	Máximo 10 días, para estabilizar INR y continuar con warfarina.
Trombosis venosa profunda en <i>embarazadas</i> , para manejo ambulatorio.	1 mg/kg SC c/12 hs, más warfarina postparto.	Durante el embarazo y hasta 2 (dos) semanas después del parto (para estabilizar INR y continuar con warfarina).
Paciente embarazada que requiere anticoagulación plena (trombofilias, prótesis válvula cardiaca), manejo ambulatorio.	1 mg/kg SC c/12 hs, más warfarina postparto.	Durante el embarazo y hasta 2 (dos) semanas después del parto (para estabilizar INR y continuar con warfarina).
Para niños con cáncer que desarrollan trombosis.		Hasta 3 meses mientras se resuelve el factor precipitante.

Se mantiene el lineamiento para uso prioritario de la heparina sódica en:

¹ Guía AHA 2007, ACCP 2008 -indicaciones oficiales.

² Guía ACP-2007- Guía FMSD 2006 -indicaciones oficiales.

Tomado de: Caja Costarricense de Seguro Social [CCSS] (s.f.).

Factor de riesgo en embarazo: Tipo B

Datos en humanos: La enoxaparina sódica presenta un peso molecular alrededor de 4500, debido a este peso relativamente alto no cruza la placenta por lo que esto no representa un riesgo para el feto o la recién nacido y menor que la heparina no fraccionada. Revista FÁRMACOS (2007)

Reacción adversa de hipersensibilidad retardada por enoxaparina sódica subcutánea

Se debe realizar un diagnóstico diferencial entre otros con necrosis cutánea, hematoma, se debe sustituir el fármaco por otro equivalente HBPM a disposición. Semergen. (2013)

Figura 6. Contraindicaciones específicas

Contraindicaciones específicas para:	
Enoxaparina	Heparina convencional
<ul style="list-style-type: none">• Trombocitopenia asociada con prueba <i>in vitro</i> positiva por Ac antiplaquetarios a la presencia de enoxaparina.	<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidad a la heparina o alguno de sus componentes.• Sangrado activo mayor.
<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidad conocida a la enoxaparina.	<ul style="list-style-type: none">• Incapacidad para monitorizar niveles de anticoagulación al usar dosis plena.
<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidad conocida a la heparina o derivados de productos porcinos.	<ul style="list-style-type: none">• Administración por vía IM.• Trombocitopenia severa (anotar los rangos).
<ul style="list-style-type: none">• Sangrado activo mayor.	

Además, se tienen *contraindicación relativas para la anticoagulación plena*, por lo que procede documentarse en el expediente clínico el resultado individualizado de una valoración exhaustiva del riesgo/beneficio derivado de la intervención con heparina convencional, enoxaparina o warfarina, siempre de previo a su empleo y realizar los ajustes pertinentes en dosificación:

- **Hepatopatía crónica**
- **Hernia hiatal**
- **Esteatorrea (para warfarina VO)**
- **Alcoholismo**
- **Embarazo**
- **Edad avanzada**
- **Limitada capacidad mental (incapacidad para el manejo adecuado de la administración del fármaco)**
- **Pericarditis con derrame**

¹⁰ AHFS-DI 2009, ACCP 2008

Dispensación activa

La dispensación es un proceso que se realiza en la farmacia diariamente, y está asociado con la entrega o despacho de los medicamentos a entregar al paciente. Este proceso es un acto de competencia propio del farmacéutico, utilizado desde tiempos muy remotos, y en el cual, a lo largo de la historia, se han ido mejorando la adecuada seguridad y el correcto uso de los medicamentos, donde, al hacer entrega de estos, ya sea por el farmacéutico o por su personal técnico a cargo, se está validando este acto profesional de la dispensación (Rodríguez, García, Alonso y León. 2017).

De acuerdo con Rodríguez, García, Carboneli y Cabrera (2017), las etapas de una adecuada dispensación de medicamentos hacia la entrega del paciente incluyen:

- 1) Recepción del paciente: saludarlo y presentarse.
- 2) Lectura e interpretación de la fórmula: asegurarse de que tenga el nombre genérico del medicamento, la dosis, la concentración, la cantidad de unidades para el tratamiento, el diagnóstico presuntivo o definitivo, y la firma y el sello del prescriptor. Verificar también si existen instrucciones de uso.
- 3) Selección del medicamento: asegurarse de que el nombre, la concentración, la forma farmacéutica y la presentación del medicamento que se escoge corresponda a lo prescripto.
- 4) Acondicionamiento: comprobar que el medicamento tenga buen aspecto y no esté vencido. Verificar que el envase primario y el secundario estén en buenas condiciones, que el nombre, concentración y forma farmacéutica descritos en la caja sean iguales a los de la etiqueta del frasco, ampollita o blíster.
- 5) Información: brindarle al paciente la información verbal y escrita esencial, para poder iniciar el consumo del medicamento en forma correcta, y conservarlo adecuadamente.
- 6) Etiquetado y empaque: entregar el medicamento en empaque seguro.
- 7) Seguimiento: realizar el seguimiento cuando esté en hospitalización, o indicarle al paciente cuándo debe volver a la farmacia comunitaria.
- 8) Identificar Problemas Relacionados con Medicamentos (PRMs), y aplicar el proceso de la atención farmacéutica.

Además, se sugiere que cada vez que se le dispense enoxaparina sódica a una mujer embarazada, y en su diagnóstico se especifique que padece del síndrome antifosfolípido, indicarle que se dirija al consultorio de atención farmacéutica para darle una cita, donde se le den la explicación de su enfermedad, el diagnóstico, el tratamiento, y más en los casos en los que las pacientes no han sido internadas ni remitidas a la clínica de anticoagulados, para tener una mayor atracción de ellas, y minimizar a aquellas que no hayan sido abordadas con la educación, o a las que tengan alguna duda al respecto.

Administración con enoxaparina sódica

Durante mucho tiempo, se han utilizado como anticoagulantes las heparinas de bajo peso molecular, en lo que se refiere a las pacientes embarazadas, ya que las heparinas no fraccionadas, como las heparinas de bajo peso molecular, no tienden a atravesar la barrera placentaria, por lo que estas no tienen efectos teratogénicos en el feto, considerándolas de uso de primera línea de terapia farmacológica en estas pacientes (Camacho, Méndez y Martín, 2019).

Sin embargo, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular, en comparación con la heparina no fraccionada, cuando deba utilizarse en la prevención y, sobre todo, en el tratamiento de tromboembolismo venoso, en especial cuando se refiere a embarazadas. A pesar de que se carece de más estudios comparativos, sí hay evidencia de menos resultados de tipo adverso con este tipo de fármaco, del cual los episodios de sangrados son menores, la respuesta es más predecible, hay menor riesgo de trombocitopenia producto de a heparina. y menos pérdida de densidad ósea. (Camacho *et al.*, 2019).

Tabla 4. Esquema de dosificación de heparina en pacientes embarazadas

Dosis profiláctica	Dosis terapéutica
Heparina de bajo peso molecular	
Enoxaparina, 40mg subcutáneo 1 vez por día.	Enoxaparina 1,5mg/kg 1 vez al día o 1 mg/kg cada 12 horas subcutáneo.
Dalteparina, 5000 unidades subcutáneo 1 vez por día.	Dalteparina 200 unidades/kg 1 vez al día o 100 unidades/kg cada 12 horas.
Heparina no fraccionada	
HNF 5000-7500 unidades subcutáneo cada 12 horas durante el primer trimestre.	HNF en una dosis inicial de 250 unidades/kg subcutáneo cada 12 horas, ajustado posteriormente para alcanzar un TPT dentro del rango terapéutico 6 horas después de la inyección.
HNF 7500-10000 unidades subcutáneo cada 12 horas durante el segundo trimestre.	

HNF 10000 unidades subcutáneo cada 12 horas durante el tercer trimestre.	
Fuente: Fogerty, A. E. Challenges of anticoagulation therapy in pregnancy. <i>Curr Treat Options Cardio Med.</i> 2017; 19(10), 1-13.	

Tomado de: Camacho *et al.* (2019).

Es importante tener presente una serie de indicaciones tanto de uso, administración, como de descarte, durante y después del proceso; por ejemplo, que en este tipo de jeringas precargadas la burbuja de aire no debe ser expulsada, ya que este es su diseño del fabricante, y el mantenerse junto al émbolo garantiza que se administre la dosis completa (Line *et al.* (2020).

La ficha técnica de Clexane recomienda la utilización subcutánea de la enoxaparina, que además, Preevid (2019) sugiere que:

- El paciente deberá estar en decúbito supino.
- La administración de enoxaparina debe ser realizada mediante inyección subcutánea profunda, normalmente en la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral, alternativamente del lado derecho y del lado izquierdo.
- La aguja deberá introducirse verticalmente en toda su longitud, en el espesor de un pliegue cutáneo tomado entre el pulgar y el índice del operador.
- Cuando se usan jeringas precargadas de 20mg y 40mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco.
- Este pliegue cutáneo se debe mantener mientras se administra la inyección.
- No frote el sitio de inyección después de la administración (p. 1).

Para las presentaciones de la enoxaparina sódica en Costa Rica la marca es el Clexane, en Estados Unidos de América es la Lovenox, y esta tiene una calculadora de dosificación, según indicación médica e indicación del fabricante.

Figura 7. Dosificación de Lovenox

Dosificación de Lovenox

Calculadora de dosificación

Determine la dosis sugerida de un paciente ingresando la información apropiada cuando la herramienta se lo solicite. Seleccione si la insuficiencia renal grave es una consideración. También es posible que necesite saber el peso del paciente.



Formas de dosificación y concentraciones¹

Concentración de 100 mg/mL:

- Jeringas precargadas:
30 mg/0,3 mL, 40 mg/0,4 mL
- Jeringas precargadas graduadas:
60 mg/0,6 mL, 80 mg/0,8 mL, 100 mg/1 ml
- Vial de dosis múltiple: 300 mg/3 mL

Concentración de 150 mg/mL:

- Jeringas precargadas graduadas:
120 mg/0,8 mL, 150 mg/1 mL

Nota: indicación Lovenox® Dosificación & Instrucciones de administración | Sitio HCP de EE. UU. (s.f.).

Figura 8. Modo de administración

1. Lave y seque sus manos cuidadosamente.
2. Siéntese o recuéstese en una posición cómoda, de manera que pueda ver su abdomen.
3. Elija un área del lado derecho o izquierdo de su abdomen, a una distancia de 2 pulgadas del ombligo como mínimo. Piense en los "rollitos" o "lantas".
4. Limpie el lugar de colocación de la inyección con una toallita con alcohol. Deje secar.
5. Retire la tapa de la aguja tirando de ella hacia afuera de la jeringa y deséchela en un recipiente de objetos punzocortantes.
6. Sostenga la jeringa en la mano con la que escribe, como si fuera un lápiz.
7. Con la otra mano, pellizque una pulgada del área limpia y forme un pliegue cutáneo. Introduzca toda la longitud de la aguja en el pliegue cutáneo, con un movimiento directo en un ángulo de 90°.
8. Presione el émbolo con el dedo pulgar hasta vaciar la jeringa.
9. Retire la aguja tirando hacia afuera en el mismo ángulo en el que se introdujo y suelte el pliegue cutáneo.
10. Apunte la aguja hacia abajo, alejándola de usted y de otras personas, y empuje el émbolo hacia abajo para activar la cubierta de seguridad.
11. Coloque la jeringa usada en un recipiente de objetos punzocortantes.

Consulte la información de seguridad importante sobre LOVENOX® en el reverso.

Consulte toda la información de prescripción completa adjunta sobre LOVENOX®, incluido el recuadro de ADVERTENCIA.

Nota: Sanofi (2020).

Implicaciones para la salud

Es de suma importancia, como con cualquier medicamento, leer previo de la administración el prospecto del fabricante, y más cuando sea administrado por personas no profesionales de salud, por lo que, para agregar a lo anterior, cuando a la cantidad de medicamento que se va a administrar se le deba realizar un ajuste, se debe tener presente el peso del paciente, y lo recomendable es utilizar la forma precargada, pero cuando se desea graduar, se debe tomar muy en consideración que, cuando exista exceso del mismo, se debe descargar o eliminar antes de inyectarlo, y no al contrario; además, deber ser redondeado hasta obtener la graduación a la que se desea llegar (AEMPS, 2018).

Se han presentado casos de hemorragia epidural o espinal, y hematomas posteriores al uso; este riesgo se hace mayor con el uso concomitante de fármacos que puedan afectar a la hemostasia, como es el caso de los AINE, o el uso de estos con la punción epidural o espinal traumática o repetida.

En embarazadas, su riesgo es mayor, al presentar enfermedad tromboembólica y ciertas afecciones de embarazo de alto riesgo (Sanofi, 2020).

El acompañamiento con el personal de salud es sumamente importante, en toda su etapa de gestación y después de ella, mientras la paciente, por indicación médica, continúe con la medicación.

Un comunicado de farmacovigilancia con relación a la enoxaparina sódica del seguro Social de Salud de Perú menciona que como los estudios señalan que el covid 19 activa la cascada de la coagulación y produce un síndrome de coagulopatía intravascular diseminada, mayor mortalidad, se sugiere el uso de enoxaparina, sin embargo, alerta que este medicamento puede producir reacciones adversas en la sangre y el sistema linfático como hemorragia y trombocitosis en pacientes covid 19 que recibieron tratamiento para trombosis venosa profunda, anemia hemorrágica y trombocitopenia, así como aumento de las enzimas hepáticas, entre otras reacciones menos frecuentes. Zamora (2020)

ANEXOS



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Gerencia Médica
Dirección de Farmacoepidemiología
COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA

TEL: 2539-0000 EXT. 8600/8601/8604
Fax 2539-1088/SAN JOSE, COSTA RICA

FORMULARIO DEL PROTOCOLO PARA USO INSTITUCIONAL DE ENOXAPARINA PARA ANTICOAGULACIÓN

1. Identificación: Hospital _____ Fecha/...../.....
Nombre del paciente _____ N° expediente _____
Sexo _____ Edad _____ años Peso _____ kg
Nombre del prescriptor _____ Código _____
Especialidad _____ Firma _____

2. Enoxaparina para anticoagulación plena (marque con X y especifique):

Condición	Duración máxima
<input type="checkbox"/> Tratamiento <i>ambulatorio</i> de la Trombosis Venosa Profunda.	10 días
<input type="checkbox"/> Trombosis venosa profunda en embarazadas.	2 semanas postparto
<input type="checkbox"/> Embarazada que requiere anticoagulación plena (trombofilias, prótesis válvula cardiaca).	2 semanas postparto
<input type="checkbox"/> Paciente requiere anticoagulación plena prolongada y tiene <i>contraindicación absoluta</i> a warfarina oral, especificar:	6 meses
<input type="checkbox"/> Niños y adultos con diagnóstico oncológico con <i>trombosis</i> .	6 meses
<input type="checkbox"/> IAM con <i>elevación</i> del segmento ST que recibe fibrinólisis para reperfusión (no sometido a angioplastia).	8 días
<input type="checkbox"/> IAM sin <i>elevación</i> del segmento ST (IAMSEST), confirmar <u>todos</u> los siguientes criterios: <input type="checkbox"/> <i>elevación de troponinas</i> . <input type="checkbox"/> <i>cambios ECG</i> . <input type="checkbox"/> <i>clasificado como de BAJO riesgo coronario</i> (TIMI 0-1 o de GRACE \leq 109) y <input type="checkbox"/> <i>no candidato al manejo invasivo</i> .	8 días
<input type="checkbox"/> Uso <i>alternativo y transitorio</i> para paciente anticoagulado crónico con warfarina, especificar:	10 días

Este formulario debe ser completado por el médico prescriptor y junto con la receta es requerido por la farmacia para el despacho del fármaco.

Tomado de: Comité Central de Farmacoterapia (2016).

Referencias bibliográficas

- Birsner, J y Kaimal, A. (2011). ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. The American College of Obstetricians and Gynecologists, number196, vol. 132. n. 1.
- Castellano, J., Fernández, N., Pérez, A., Blanes, A., Sánchez, R., Monzó, E. y López, F. (s.f.). Síndrome antifosfolípídico. Capítulo 7. Enfermedades reumáticas: actualización SVR. svreumatologia.com/wp-content/uploads/2013/10/Cap-7-Sindrome-antifosfolipido.pdf
- Chaturvedi, S. y Mc Crae, K. (2017). *Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome*. Elsevier. Science Direct. Blood Reviews, 406-417.
- García, D. y Doruk, E. (2018). *Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome*. The New England Journal of Medicine, 2010-2021.
- Pérez, A. (2013). Protocolo terapéutico del embarazo en una paciente con lupus eritematoso sistémico y/o síndrome antifosfolípido. Protocolos de práctica asistencial. *Medicine*, 2006-11.
- Rodríguez, O., García, A., Alonso, L. y León, P. (2017). La dispensación como herramienta para lograr el uso adecuado de los medicamentos en atención primaria. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. SciELO, 1-10.
- Salinas, H., Naranjo, B., Retamales, B., Aduay, A. y Lara, C. (2006). Anticoagulación y embarazo. *Revista Chilena Obstétrica Ginecológica*. Universidad de Chile, 432-436.
- Sanofi. (2020). ¿Como pincharse heparinas? Consejos de administración. Thrombosis care. <https://www.trombosisvenosa.es/public/situaciones-especiales/heparinas-y-embarazo/como-pincharse-heparinas>
- Semengen. (2013). Reacción de hipersensibilidad retardada por enoxaparina sódica subcutánea. Elsevier.España. Medicina Familiar. Carta al director. Vol.39. No.1 pág.59-60

Unfried, E. (2007). Categorización del Riesgo del uso de Medicamentos en el Embarazo según FDA Revista Fármacos. Vol.20 No.1 y 2

Vreede, A., Brockenstedt, P. y Knight, J. (2017). *Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists*. Curr Opin Rheumatol. Wolters Kluwer Health. Inc, 29 (1-9). Zamora, G. (2020). Conozca los medicamentos que utiliza la CCSS para atender pacientes con covid 19. DiarioCR.com <https://adiariocr.com/salud/la-ccss-utiliza-varios-protocolos-para-atender-pacientes-con-covid-19/>

Anexo 2. Entrevistas

Entrevistas a profesionales de la salud

Mi nombre es Kathleen Auxiliadora López Andrades. Desarrollo el trabajo final de graduación titulado “Evaluación del procedimiento de prescripción y despacho de Enoxaparina Sódica subcutánea en el tratamiento del Síndrome antifosfolipídico de la mujer gestante en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, para la elaboración de una guía que optimice el proceso de dispensación en el periodo setiembre 2020 a julio 2021”, para optar por el título de Licenciatura en Farmacia, de la Universidad Internacional de las Américas.

Las entrevistas se desarrollan con la finalidad de conocer el punto de vista de profesionales, relacionados directamente con el área de competencia, como parte del proceso investigativo y como una fuente informativa de sustento para el estudio. El objetivo general de la misma es: Analizar el procedimiento utilizado en la prescripción y despacho de la Enoxaparina Sódica SC en el tratamiento del Síndrome Antifosfolipídico de la mujer gestante, para la elaboración de una propuesta de protocolo interno, que mejore la educación brindada a las pacientes atendidas tanto en el servicio de consulta externa como a las egresadas del salón de maternidad del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la CCSS.

La relevancia de esta investigación también tiene sustento en las circulares institucionales CCF-1171-05-09 y DEF-AMTC-0523-2021.

La grabación de esta cuenta se efectúa con una autorización anticipada de cada entrevistado. Todos los datos obtenidos serán manipulados de forma confidencial. No se utilizará información personal, porque el propósito es solo para fines académicos.

Enfermera de la Clínica de Anticoagulados Hospital R.Á. Calderón Guardia,

Licda. Jenniffer Escoe Morales (E1)

- 1. Si bien es cierto que enfermería ahora cuenta con la autorización de referir pacientes a la clínica, ¿esto con qué frecuencia se realiza actualmente?**

Generalmente siempre se ha manejado bajo una referencia médica, lo que hacemos internamente son un sistema de interconsultas, entonces, antes nosotros llegábamos e íbamos a los salones a recopilar la información de los pacientes anticoagulados, yo los buscaba sección por sección para instruirlos y capacitarlos, ahora bien, la modalidad ahora es un poco más fácil con el EDUS porque podemos captar esos pacientes desde que están internados solo buscando el prospecto del medicamento, verdad, entonces ya sabemos cuáles son esos pacientes que tienen esos medicamentos para saber si ellos van a egresar con ese proceso y capacitar a la familia o al usuario según la condición física del paciente.

2. ¿Con qué frecuencia las pacientes indican irritación y sangrado en la zona de aplicación?

¿Qué tan frecuente genera irritación o sangrado? Bueno, generalmente con pacientes que por ejemplo utilizan Clexane la aplicación como tal no genera, depende de la cantidad de Clexane que se les aplique o del medicamento subcutáneo que les aplique; obviamente el tejido llega a resentirse y puede presentarse diferentes hematomas, por eso que se les solicita a ellos que hagan una rotación brazo, muslo, abdomen; obviamente duele un poquitito porque arde un poquitito pero bueno esa es la condición del medicamento como tal y en relación al uso de Warfarina en todo caso estos pacientes que utilizan warfarina pues llevan un monitoreo generalmente mensual de INR, mientras que ellos se adaptan a manejar una adecuada alimentación, un adecuado tratamiento, que el tratamiento continúe al pie de la letra, a raíz de eso, podamos decir que tiene una adecuada adherencia, la frecuencia que tengan al sangrado es mínima.

3. ¿En la clínica qué tipo de pacientes se reciben con mayor frecuencia? ¿Las pacientes internadas, egresadas o las de consulta externa?

En relación con la población que manejamos, generalmente en la clínica son pacientes ingresados, internados, paciente que son postoperatorios, ya sea de remplazo valvular, de alguna complicación quirúrgica con un tromboembolismo, pacientes de trombosis venosa profunda, pacientes con algún trastorno de coagulación pero por lo general son pacientes de, tromboembolismo pulmonar, trombosis, pacientes infarto,

verdad, entonces esos tipos de pacientes nosotros llegamos y los cubrimos por un lapso usualmente de tres o seis meses de anticoagulación, obviamente con un monitoreo mensual, a veces depende del acomodo en los índices de coagulación o en el monitoreo de INR como tal; esos son pacientes que vemos cada semana o cada quince días es dependiendo, ahora bien si hay algún paciente, por lo general los captamos estando ingresados, hay algunas clínicas periféricas que algunas veces no saben cómo manejar al paciente y nos lo refieren, pero si el paciente egresaba el fin de semana yo por lo general los captaba, pero si llegaban a emergencias y les iniciara una anticoagulación plena entonces esos pacientes van a llegar con referencia para que nosotros lo veamos dentro de la clínica; entonces son paciente que van a ser vistos por consulta externa pero fueron vistos por ejemplo estando internados en emergencias o estando hospitalizados.

4. ¿Existe algún procedimiento o protocolo que permita evaluar o comprobar la correcta administración del medicamento?

Con respecto a los protocolos, existe un protocolo vía Caja verdad en la administración de medicamentos subcutáneos como el Clexane, entonces el paciente debería llegar al menos una capacitación de la aplicación o el familiar de la aplicación del medicamento como tal para obviamente evitar complicaciones. La ventaja del medicamento y la presentación como tal es que es un medicamento que ya viene precargado lo único es por ejemplo que tenemos presentaciones de 40mg y 80mg; entonces cuando manda una presentación de 60mg es ahí donde hay un tipo de recelo con el paciente o cuando no existe la presentación de 80 en el espacio; entonces obligan al paciente más que todo que estos pacientes tienen que aplicarse dos veces al día los 80mg. Si no hay presentación de 80mg indica que tenemos que usar prácticamente cuatro inyecciones de 40mg, dos en la mañana y dos en la noche. Con respecto al protocolo de warfarina sí nosotros todos los miércoles tenemos una instrucción o una capacitación que les damos al paciente anticoagulados, porque al lado de enfermería y aparte del monitoreo médico también hay un control nutricional en el mercado. Actualmente existen muchos anticoagulantes que no necesitan una restricción exclusiva de vitamina K o una inclusión de vitamina K, pero la warfarina sí la necesita es un balance diario de 100 a 150mcg de vitamina K diarios; entonces sí es importante que conozcan el protocolo los signos de

alarma de alerta para poder consultar al servicio emergencias en caso de alguna complicación y que se apegan y tengan una buena adherencia al tiempo que estén anticoagulados.

5. ¿Las pacientes que son referidas cumplen con sus citas?

Te puedo decir que del 100% el 90% de ellos son puntuales con sus citas, son, bueno, me atrevo a decir que de ellos del 90 al 95% son puntuales con sus citas, son pacientes que les preocupa el proceso de anticoagulación acompañados, pero actualmente Dulce maneja un chat en donde ellos evacuar dudas y estar más seguros en todo ese proceso de acompañamiento y lo que más cuesta a veces es que ellos piensan que es como tomar una aspirina o y la ventaja con la warfarina es que si el paciente sangrada con el suspenderla de 2 a 3 depende del examen de sangre volvemos a la normalidad, pero si el no cumple con indicaciones, no cumple con su dieta pasa con un proceso de infección y hace una mezcla no solo del tratamiento no solo del anticoagulante sino de antibióticos; hay antibióticos que generan un disparo del INR en sangre y genera problemas, yo al menos he tenido pacientes que el familiar indica que el paciente está en emergencias con una hematuria macroscópica sangrado montones en orina y entonces cuando se indaga qué fue lo que pasó, tal vez los pacientes no se tomaron un día entonces se toman dos pastillas para tratar de compensar la pastilla que se perdió y uno les hace mucho énfasis en eso, en la dieta, pastilla que se perdió pastilla se eliminó, eh, tiene un horario en específico de tomar el medicamento que es a las 5p.m., es un medicamento muy fuerte, entonces uno trata de no mezclar con una alimentación como tal, que ellos tienen que establecer un horario, hay algunos pacientes que trabajan entonces ellos me dicen si voy de camino cómo hago entonces, ahí les ayudamos a mover un poquitito la hora porque ellos tienen que tener un ayuno de una hora antes y una hora de ayuno posterior al tratamiento y cuando son por ejemplo pacientes anticoagulados que están por ejemplo con Clexane, pues el Clexane uno trata de que tengan su dosis cada 12 horas y que se establezca ese respeto de esas 12 horas si se empezó de 8 a.m. entonces 8 p.m., de igual forma si se empezó a las 9 a.m., 9 p.m. a veces ellos mismo dicen vea yo tenía cita entonces ellos nos dicen yo quería si me la podrían aplicar aquí,

entonces uno con mucho gusto lo hace, entonces eso es más o menos situaciones particulares verdad que tenemos en torno a eso.

**Enfermera del servicio de maternidad del Hospital R.Á. Calderón Guardia, Licda.
María Cecilia González Chavarría (E2)**

1. Cuando se reciben pacientes anticoaguladas, ¿estas manifiestan saber o no administrar correctamente la enoxaparina?

Sí, se reciben con la alteración o enfermedad previamente diagnosticada, estas pacientes ya han recibido la capacitación principalmente en anticoagulados consulta externa o en las clínicas a la que pertenecen; entonces ingresan con el tratamiento para el mes y algunas refieren que ellas mismas se la colocan, pero otras familiares.

2. En aquellas pacientes que manifiestan no saber acerca del tratamiento, ¿cuáles son las causas frecuentes del desconocimiento? Por ejemplo, no se les brindó educación, no asistieron a las charlas informativas....

Las que ingresan con el diagnóstico previo y con el tratamiento de Clexane generalmente ya han recibido la capacitación, pero una que otra, porque su diagnóstico es reciente no han logrado recibirlo por lo que desconocen la aplicación correcta. Aunque, también, una que otra confiesa que realmente lo que tienen es mucho miedo para aplicárselo o que no entendieron muy bien cómo hacerlo.

3. ¿Pacientes manifiestan conocer que padecen SAF hasta que quedan embarazadas?

Correcto, alguna que otra mujer es diagnosticada durante su gestación, sin embargo, la mayoría son diagnosticadas previamente de síndrome anticuerpo antifosfolípido por los abortos a repetición.

4. ¿Se conoce quién realiza la aplicación de la enoxaparina a las pacientes en su hogar, un familiar, conocido...?

Sí, no son ellas mismas, refieren generalmente el esposo que la acompañó a la capacitación o la mamá, una amiga, enfermera o vecina.

5. ¿Qué tan frecuente se le da capacitación al personal de enfermería en relación con la administración de la enoxaparina?

Muy poco frecuente, tengo 21 años de trabajar y solo una vez llegó la casa farmacéutica comercial del Clexane a darnos una charla y en otra ocasión nos llevaron un mural, con los pasos de la aplicación. El repaso de la aplicación se da por iniciativa propia o cuando llega personal de nuevo ingreso que se planean charlas entre los grupos de trabajo.

Dra. Evelyn Villalobos, farmacéutica del Hospital R.Á. Calderón Guardia, encargada del área de farmacia del hospital del primer turno (E3)

1. ¿Enfermería ha reportado alguna situación en relación con la administración del medicamento (efectos secundarios, explicación de la aplicación, etc.)?

Enfermería lo que ha solicitado ha sido explicación para la aplicación de dosis de 60mg, ya que la jeringa de 80mg es la fraccionable. El mecanismo que trae lo que permite es desechar lo que no se ocupa y colocar en el paciente la jeringa con la dosis requerida.

2. ¿Se tiene algún conocimiento si todos los enfermeros(as) conocen cómo administrar la enoxaparina?

Se asume que todos conocen la técnica de aplicación del medicamento. No lo sé a ciencia cierta.

3. ¿Ha habido devolución de medicamentos por la no aplicación (y si ha pasado cuál es el argumento por lo que no se realizó)?

En varias ocasiones en los carritos vienen devueltas jeringas de enoxaparina tanto de 40mg como de 80mg, estas son reintegradas al inventario, pero no se indica por parte de enfermería por qué razón son devueltas.

4. ¿Se conocen casos en donde la paciente rehúsa a la aplicación del medicamento?

No conozco ningún caso donde el paciente indique que rehúsa colocar el medicamento.

5. **¿Se ha documentado la cantidad de casos en los que se ha presentado hematomas, sangrado por la aplicación del mismo? ¿Con qué frecuencia se puede dar?**

Nunca se ha documentado por parte de farmacia la aparición de moretes, se desconoce la frecuencia.

6. **¿Considera que en la dispensación el omitir la boleta del protocolo institucional en forma física y que solo este reportado en el EDUS ayudó en el proceso?**

En realidad, se debe cumplir con los requisitos establecidos, velar que en las recetas se explique el parámetro que cumple del protocolo y además revisar el EDUS y anotarlo, así que, si esto simplificó algún proceso, sería el del médico.

7. **Si se han detectado errores de medicación, ¿cuáles considera que han sido los que se han reportado con frecuencia?**

Creo que lo que más se da es modificación en las dosis, generando despachos de varias dosis, lo que podría generar error en el cumplimiento del medicamento.

**Farmacéutico de la farmacia del Hospital R.Á. Calderón Guardia Consulta Externa,
Dr. Cristián Solís Salas (E4)**

1. **En el momento del despacho de la enoxaparina, ¿las pacientes solicitan hablar con el farmacéutico por alguna consulta a su tratamiento o solo retiran el mismo?**

Generalmente las pacientes reciben educación de aplicación por parte de enfermería o el médico tratante, sin embargo, si se detecta una paciente que no sabe la correcta aplicación, se procede a realizar la respectiva intervención farmacéutica y educación a la paciente.

2. **¿Las pacientes retiran su tratamiento con regularidad según la indicación médica o sucede que no lo retiran?**

Las pacientes retiran con regularidad el medicamento, dado a la condición de dichas pacientes en muy pocos casos se ve pobre adherencia al tratamiento.

3. **¿Se ha documentado en algún momento que las pacientes reportan que por temor al mismo no se administra la cantidad indicada, sino menor?**

No se me ha reportado casos o que sepa algún caso en específico que suceda esta situación.

4. ¿Las pacientes han preguntado cómo descartar las jeringas después del uso?

Muy pocas veces las pacientes preguntan sobre el correcto descarte, sin embargo, sí se han dado casos aislados.

5. ¿Se ha reportado que las pacientes devuelven el medicamento no utilizado?

Solamente en casos donde se dé la suspensión de este las pacientes se han acercado a la ventana a realizar la devolución del tratamiento sin embargo no es común.

6. ¿Se ha tenido que referir a las pacientes a la atención farmacéutica?, Esto a pesar de que ya la paciente indica que ha tenido la educación de su medicamento

No tengo conocimiento de que se haya tenido que remitir a una paciente al consultorio de atención farmacéutica por esta situación.

7. ¿Considera que en la dispensación el omitir la boleta del protocolo institucional en forma física y que solo este reportado en el EDUS ayudó en el proceso?

Siempre y cuando el médico tratante realice las gestiones de manera correcta según en lo descrito en la circular DFE-AMTC-2670-2020 el proceso de despacho se agiliza lo cual sí ayuda con el despacho respectivo.

8. Si se han detectado errores de medicación, ¿cuáles considera que han sido los que se han reportado con frecuencia?

Inconsistencias entre la dosis prescrita en el expediente y la dosis prescrita en la receta.

Microbiólogo jefe del servicio de Hematología Especializada, a cargo de la prueba del Anticoagulante Lúpico, Dr. William Quirós Quirós (E5)

1. En cuanto al protocolo que se utiliza para poder confirmar que las pacientes padecen SAF, al ser más riguroso el mismo, ¿considera que ha sido más útil al momento de tener falsos positivos?

Sí, correcto, el uso de protocolos nos permite a nosotros seguir una serie de pasos en los cuales podemos ir descartando algunas situaciones que podrían influir de manera negativa en el

diagnóstico final, entonces, la parte de protocolización nos ayuda en ese sentido, porque nosotros realizamos una prueba que por ser coagulométrica, entonces tiene la tendencia a dar muchos problemas, sobre todo en pacientes embarazadas o que tengan alguna condición donde su organismo esté teniendo alguna alteración de la parte de coagulación, no así, en las otras pruebas que realiza en laboratorio clínico donde no hay ese tipo de interferencias, entonces, siempre seguimos protocolos precisamente evitar eso y poder evitar el diagnóstico de falsos positivos.

2. ¿Cuántas pacientes son referidas para diagnosticar SAF?

Si son pacientes embarazadas, nuestros protocolos limitan mucho en la parte de diagnóstico de síndrome antifosfolipídico por anticoagulante lúpico en pacientes embarazadas, porque como le comentaba existe un montón de condiciones en la que la paciente embarazada que pueden o tienden a dar falsos positivos, entonces, generalmente, no se hace el diagnóstico a través de anticoagulante lúpico en pacientes embarazadas o en pacientes que estén internadas, básicamente por esa condición, porque hemos visto una tendencia bastante alta de pacientes que se les diagnostica o se les da un resultado positivo cuando no tienen el síndrome antifosfolipídico, entonces el anticoagulante lúpico, viene a complementar otras dos pruebas de laboratorio que no se ven afectadas entonces en pacientes embarazadas el anticoagulante lúpico en algunas ocasiones puede más bien como una interferencia, entonces, se prefiere hacer el diagnóstico con base en otras pruebas, tanto como en el anticoagulante lúpico en caso de mujeres embarazadas, ahora el resto de pacientes reumáticas o pacientes ambulatorias, sí se hace con ese criterio.

3. ¿De las pacientes que se sospecha cuántas salen afirmativas SAF?

Ok, en ese caso sí, digamos, cuando hay un paciente sospechoso, con una alta sospecha de que hay un síndrome antifosfolipídico, el anticoagulante lúpico generalmente sale positivo, o sea, tenemos una positividad ahí que anda por encima de 95%.

4. En relación con la cantidad de muestras procesadas para confirmar el SAF, ¿se ha notado un aumento de las mismas?

Si, correcto, últimamente nosotros empezamos a hacer esas pruebas, hacíamos un montaje cada mes, ahora lo estamos haciendo cada 15 días debido al aumento de los casos, y para tratar de darle un diagnóstico un poco más acelerado, la cantidad de casos ha aumentado tal vez en un 40-45% con respecto a lo que teníamos en años anteriores, y nuestra capacidad de respuesta también ha aumentado en la medida que más casos se vienen a diagnosticar.

5. ¿Por qué se considera que el protocolo para uso de esta prueba debía ser más riguroso en comparación con otros centros médicos?

Digamos, nosotros hemos visto que el hecho de congelar muestras, como no se procesan todos los días, hay que congelar las muestras y el proceso de descongelamiento para poder tramitar la muestra genera ya una interferencia y en algunos casos da resultados falsos positivos, entonces, nosotros dentro del refinamiento del protocolo, hemos eliminado el congelamiento de las muestras de tal forma que evitemos esa interferencia y hacemos el procesamiento con muestras frescas del paciente tomadas en la misma mañana que se tramita el estudio y eso nos ha permitido a nosotros eliminar la cantidad de falsos positivos que se estaban reportando, entonces, cuando se hace un reporte de un resultado positivo, ya sabemos que es un resultado francamente positivo y no es uno que puede variar con el tiempo.

**Dr. Retana Peña, microbiólogo del Hospital R.Á. Calderón Guardia, jefe del servicio
Laboratorio Clínico de Inmunología (E6)**

1. ¿Cuál es el protocolo que se utiliza para dar autorización al realizar las pruebas anticardiolipinas/B2 glicoproteína?

No se tiene restringida la prueba a ninguna especialidad. A todas las solicitudes por parte del médico se les realiza el tamizaje de anticardiolipinas/B2 glicoproteína. A las que dan positivas, se confirma con anticardiolipinas IgG, IgM y anti IgG B2glicoproteína.

2. Los criterios de diagnóstico indican que con solo una prueba positiva (anticardiolipinas o B2 glicoproteína), se considera que la paciente padece del SAF. En los casos que solo salga positiva una prueba, ¿cuál es la más frecuente?

Si solo sale una prueba positiva, es variable. No se ha observado una prueba que

predominantemente dé positiva cuando salga una sola prueba de las tres positivas. Habría que analizarlo a fondo para poder determinar esto.

- 3. ¿Cuántas pacientes son referidas para diagnosticar SAF?
¿De las pacientes que se sospecha cuántas salen afirmativos SAF?**

Para responder la tercera y cuarta pregunta se dan los siguientes datos:

Anticardiolipinas			
	Anticardiolipinas totales	Tamizaje positivo	Valores alterados en alguna de las tres mediciones por quimioluminiscencia
Mayo del 2021	102	52	14
Abril del 2021	94	33	10
Marzo del 2021	101	34	10
Febrero del 2021	92	41	12
Enero del 2021	90	29	8

- 4. En relación con la cantidad de muestras procesadas para confirmar el SAF, ¿se ha notado un aumento de las mismas?**

No se ha notado un aumento sustancial en las solicitudes de la prueba.

Farmacéutico Dr. Adolfo Céspedes Argüello (E7)

- 1. En cuanto a las charlas o inducciones a profesionales, ¿a cuál personal se le da más soporte en la educación continua: enfermería o farmacéuticos?**

Es importante mencionar que el Clexane está indicado para enfermedad trombótica venosa en general tanto como profilaxis y tratamiento y obviamente tiene la indicación como síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST, es básicamente para lo que se utiliza este medicamento pacientes clínicos y pacientes quirúrgicos en contexto de la enfermedad tromboembólica venosa y la parte de eventos cardiovasculares que te mencionaba, ahora que sucede que para el síndrome antifosfolipídico en la práctica se

utiliza con muchísima frecuencia no tiene una indicación específica, por lo que el Clexane, ni enoxaparina ni ningún genérico no tiene indicación para el síndrome antifosfolipídico.

Yo te voy a ser sincero el enfoque que se da en educación continua en el uso del medicamento, en la actualización permanente que se da a personal de salud es a médicos en un 90%, obviamente se da la difusión básica en todo lo que es uso y aplicación de medicamento al personal de enfermería que yo diría que están en un segundo plano y en un muy tercer plano están los farmacéuticos, no es que sean menos importantes, no es que no se haga pero en realidad la prioridad siempre han sido médicos y en segundo lugar enfermería, eso es lo que es soporte y educación continua, esta se efectúa desde tres esferas, visita médica institucional, visita médica privada y están los eventos de educación continua.

2. **¿Cuántas capacitaciones a enfermería considera usted que se le da o se le debería brindar sobre el uso de la administración con enoxaparina?**

Yo creo que esa capacitación debería ser constante, verdad, todo para el personal nuevo que está empezando en el departamento de enfermería, obviamente si una enfermera es experta no va a requerir capacitación porque el uso del medicamento no cambia ya se conoce sus dosis e indicaciones, los puntos específicos en donde se usa. Si hablamos para el uso del síndrome antifosfolipídico, aquí no habría que pensar tanto en capacitaciones sino como algún tipo de asesoría de parte de las compañías farmacéuticas para ver cuál es el uso empírico que se le está usando al medicamento porque acordate que muchas veces en la industria farmacéutica cuando vos lanzás un producto diay aparecen los usos e indicaciones para las cuales es diseñado el medicamento, a veces sobre la marcha aparecen otros usos e indicaciones porque ¿Otros efectos adversos puedan ser benéficos?, es una indicación extra o sucede que hay profesionales en salud que empiezan a utilizar un medicamento con para una indicación que no está dada por la compañía, y precisamente por su uso generalizado o aprobado en la comunidad médica termina siendo aprobado por la compañía y se da la promoción; yo lo que siento que en primer lugar habría que hacer una concientización a nivel de la industria que esta es una indicación que aunque no existe, es un uso que se está dando sea importante que las industrias lo estudien y junten la evidencia empírica que existe en los últimos años y que se valore la posibilidad de abrir una indicación para este síndrome.

3. ¿Qué tan frecuente se reportan alertas sanitarias o errores de medicación en pacientes embarazadas con la enoxaparina?

Alertas sanitarias no, técnicamente si un visitador médico recibe de parte de un médico, la notificación de que se está utilizando la enoxaparina para un caso de síndrome antifosfolipídico, eso debería reportarse como un uso fuera de indicación a la compañía, que tan frecuente varía mucho pero que se reporte sí se reporta obligatoriamente, eso sí se hace. Si mal no recuerdo haber leído en una revisión española ellos dan una prevalencia, por cada 100 000 personas existen 50 a 40 casos con síndrome antifosfolipídico una frecuencia bastante bajita y la incidencia es de cinco por cada 100 000 al año. Aquí lo importante es que si se encuentra el uso del medicamento en el contexto de una mujer en estado de embarazo con síndrome antifosfolipídico es obligación de parte del visitador médico reportarlo como un uso fuera de indicación, qué tan frecuente, eso es súper infrecuente, por ejemplo, yo en el lapso de tres años he escuchado solo uno en el caso de este doctor.

4. ¿Qué tipo de inducción cree usted se les debería dar a los profesionales de salud en cuanto a actualizaciones en dispensación, administración, almacenamiento de la enoxaparina? Esto en el ambiente hospitalario.

Yo el ambiente hospitalario lo conozco muy poco porque yo solo he laborado en comunitaria dos años y los otros 18 en visita, entonces, yo en hospitalariamente no tendría mucho criterio; lo que sí es definitivo es que el paciente cuando utilice la enoxaparina particularmente si es el Clexane tiene que saber cómo utilizar el dispositivo porque como yo te mencionaba es un dispositivo de aplicación única que es desechable tiene un formato específico para que el paciente lo aplique de forma segura, verdad y lo otro el asunto de la rotación y las zonas de aplicación, yo creo que ahí gira en torno lo principal pero más aún que eso yo creo que lo más importante sería el conocimiento de qué es la patología y sus implicaciones porque un paciente de pie se le dice usted tiene el síndrome antifosfolipídico y no se le explica las indicaciones hemodinámicas que tiene el paciente a nivel venoso y arterial por ejemplo a nivel de pulmones o miembros inferiores o el mismo cerebro o corazón el paciente no entiende qué pasa si no se aplica el medicamento tanto en el cómo

en el feto en ese caso específico, yo creo que lo que hablábamos al inicio de educar al paciente de qué es la enfermedad y qué implicaciones tiene para su salud eso es inclusive más importante de cómo usar el medicamento, el paciente va a usar mejor su medicamento en función de qué tan bien conozca su enfermedad.

5. ¿Con que frecuencia se han documentado errores de medicación, técnica inadecuada o efectos no deseados por parte del personal de salud? Lo anterior por desconocimiento de técnicas de administración de la enoxaparina sódica.

Yo a grosso modo te podría decir es que el Clexane como marca de la compañía es un producto que está posicionado por muchísimos años atrás y en eso sí la compañía se esmeró muchísimo es lo que es dejar claro esquemas de dosificación porque no es un producto fácil de dosificar porque tiene como yo te mencionaba al inicio tiene indicaciones amplias para diferentes patologías y cada patología tiene su esquema de dosificación el médico tiene que tenerlo claro verdad y las enfermeras también, entonces errores son pocos frecuentes, la técnica inadecuada también eso no, técnicamente eso casi no sucede y efectos no deseados, yo sí sé que la Caja tiene un sistema de reporte de efectos adversos pero los médicos usualmente casi no lo hacen, es un poco más engorroso porque como ellos están con el compromiso de gestión pero esas situaciones no son comunes tampoco.

**Dr. Javier Acevedo Campos, farmacéutico del Hospital R.Á. Calderón Guardia,
regente encargado del segundo (E8)**

1. ¿Cuánto es un aproximado en cantidad de recetas que se despachan por motivo de egreso en pacientes embarazadas con diagnóstico de síndrome antifosfolipídico en el turno de la tarde?

Una receta mensual.

2. ¿Qué tan frecuente sucede que la dosis prescrita es incorrecta, y que se le debe comunicar al médico dicha situación para su corrección?

La dosis siempre es la correcta tomando en cuenta el peso de la paciente.

3. ¿Cuál es la presentación más frecuente (40mg o 80mg) de enoxaparina que se despacha para las pacientes con síndrome antifosfolipídico?

La presentación de enoxaparina dispensada para paciente con síndrome antifosfolipídico es la de 80 mg.

4. Cuando se le despacha el medicamento, ¿se le adiciona algún número de teléfono o información adicional, donde la paciente pueda evacuar alguna duda en cuanto a la explicación brindada previamente?

En la dispensación de enoxaparina de egreso de la paciente egresada no se le adjunta teléfono o información adicional.

5. En relación con la dispensación, al no adicionársele físicamente la boleta del protocolo institucional, donde este solo es indicado y justificado en el EDUS, ¿considera usted que esta indicación, haya facilitado este proceso?

Sí efectivamente facilita el proceso ya que en EDUS queda documentado

