

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

ANÁLISIS DE LA RELACIÓN DEL SÍNDROME
ANTIFOSFOLIPÍDICO CON ABORTOS RECURRENTE EN
MUJERES ENTRE 18 A 35 AÑOS ENTRE LOS AÑOS 2015 AL
2020.

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA

Postulante

ANA BELÉN VARGAS HERRERA

Tutor DRA. TATIANA QUESADA GONZÁLEZ.

SEDE ARANJUEZ

DICIEMBRE, 2020

Contenido

Contenido

Contenido	2
Capítulo I: Introducción	5
Planteamiento del problema	5
Objetivos	8
Objetivo General	8
Justificación	8
Antecedentes	11
Historia	11
Antecedentes internacionales	17
Antecedentes nacionales	18
CAPÍTULO II. Marco referencial	27
Medicina	27
Ginecología y obstetricia	28
Reumatología	29
Embarazo	30
Aborto	30
Epidemiología	30
Tipos de abortos	31
<i>Aborto espontáneo</i>	31
<i>Aborto aneuploide</i>	31
<i>Aborto recurrente</i>	32
<i>Aborto inevitable</i>	32
<i>Aborto incompleto</i>	33
<i>Aborto retenido</i>	33
<i>Aborto séptico</i>	34
Factores de riesgo para aborto	34
Factores de riesgo de fetales	34
Factores paternos	35
Factores maternos	35
<i>Infecciones</i>	35
<i>Trastornos médicos y quirúrgicos</i>	36

<i>Radiación y quimioterapia contra el cáncer.</i>	37
<i>Anomalías endocrinas.</i>	37
<i>Factores nutricionales.</i>	38
<i>Factores químicos y ocupacionales.</i>	38
<i>Factores inmunitarios.</i>	39
<i>Trombofilias.</i>	40
<i>Defectos en el aparato reproductor de la mujer.</i>	41
<i>Anomalías uterinas adquiridas.</i>	41
<i>Insuficiencia cervicouterina.</i>	42
<i>Diagnóstico.</i>	42
<i>Tratamiento médico.</i>	43
Síndrome antifosfolipídico.	43
Definición.	43
Epidemiología del SAF.	44
Anticuerpos antifosfolipídicos.	47
Fisiopatología de los anticuerpos antifosfolipídicos.	48
Interpretación de los anticuerpos.	51
Criterios diagnósticos de síndrome antifosfolipídico.	52
Diagnóstico de síndrome antifosfolipídico.	52
Criterios clínicos.	53
Clínica.	54
Trombosis arteriales y/venosas.	54
Manifestaciones obstétricas.	55
Trombosis venosas en síndrome antifosfolipídico.	56
Manifestaciones renales.	56
Manifestaciones cardíacas.	58
Manifestaciones cutáneas.	58
Manifestaciones pulmonares.	58
Manifestaciones osteoarticulares.	59
Manifestaciones oculares.	59
Manifestaciones digestivas.	59
Manifestaciones neurológicas.	60
Otras manifestaciones clínicas.	60

Síndrome antifosfolípídico catastrófico.	60
Complicaciones tempranas del embarazo.	61
Complicaciones tardías en el embarazo.	62
Manifestaciones hematológicas.	64
Síndrome antifosfolípídico asociado a lupus eritematoso sistémico.	66
Factores de riesgo.	68
Diagnóstico diferencial.	69
Tratamiento	70
Tratamiento para pacientes con historia de pérdidas gestacionales, LES, trombosis o combinación de las anteriores.	72
Tratamiento para casos de trombosis venosas.	73
Suspensión del tratamiento.	74
Uso de los nuevos anticoagulantes orales en manejo del síndrome antifosfolípídico.	75
Pronóstico.	76
Evaluación de la enfermedad.	78
CAPÍTULO III. Marco metodológico	80
Método	80
Fuentes de información	80
Tabla #3. Fuentes de información	82
Capítulo IV: Análisis y resultados	88
Conclusiones	120
Recomendaciones	123
Anexos	129

Capítulo I: Introducción

Planteamiento del problema

En el siguiente trabajo de investigación, mediante una revisión bibliográfica de artículos científicos se aborda el tema de la relación entre el síndrome antifosfolipídico y su correlación estrecha con los abortos recurrentes, con el fin de determinar cuáles son considerados sus principales factores de riesgo, ya que, suele afectar a mujeres jóvenes en edades reproductivas, por lo tanto, el diagnóstico debe ser exhaustivo y el abordaje manejado con equipo multidisciplinario.

El embarazo por sí mismo y en su naturaleza se caracteriza por presentar un estado de hipercoagulabilidad, por ende, las mujeres en edad gestacional incrementan el riesgo de abortos recurrentes si se acompaña de un trastorno como es el caso del síndrome antifosfolipídico. Además, no solo es el riesgo de una pérdida de un producto gestacional, sino también la predisposición de desarrollar trombosis y otras particularidades clínicas que acompañan dicha patología.

Según Zanazzi (2014) el síndrome antifosfolipídico es una enfermedad rara, sistémica, que se caracteriza por afecciones autoinmunes, donde se muestra un estado trombofílico que lo identifica por la combinación de trombosis venosa profunda y arterial, cuyas manifestaciones clínicas van a ser diversas y amplias; incluyendo desde infarto agudo en el miocardio como su presentación más inhabitual hasta la recurrencia de abortos espontáneos en el primer trimestre de edad gestacional en mujeres jóvenes entre los 20 y 40 años de edad p.67.

Por lo tanto, el síndrome antifosfolipídico (por sus siglas como SAF) demuestra que es una afección multisistémica que puede manifestarse de múltiples formas afectando desde el músculo cardíaco hasta el desarrollo embrionario en aquellas mujeres en periodos de gestación.

Según Porcel (2014) La diversidad de los signos clínicos y biológicos que puedan revelar el diagnóstico del síndrome antifosfolipídico es a veces difícil de saber, debido a que crea una confusión de si se trata verdaderamente de una causa primaria u orgánica o más bien de un evento

secundario a alguna otra patología como es el caso de dicho síndrome y su asociación con el Lúpus eritematoso sistémico. p.2.

Las múltiples manifestaciones clínicas trae como consecuencia un retraso a la hora de definir un diagnóstico como tal, la presencia de diversos signos y síntomas provoca que existan varios diagnósticos diferenciales y por ende el retraso del mismo, manifestando así al SAF como una entidad difícil de tratar y difícil de diagnosticar.

Según Conte (2014) y sus diferentes formas de presentación (fatal o casi fatal), por lo general es letal en más de la mitad de los casos. Acontece con frecuencia en diversas circunstancias particulares como es el caso de infecciones, intervenciones quirúrgicas, iatrogénica por el uso de diversos tratamientos médicos o el cese de alguno de los tratamientos anticoagulantes. Por lo tanto, los pacientes que padecen el síndrome tienen mayores riesgos de intensificar su enfermedad por aspectos y cuidados médicos de su propia enfermedad. p. 274.

En los casos fatales o casi fatales del síndrome representan como tal la mortalidad y seriedad de la enfermedad, por lo tanto, es importante tomar las medidas necesarias con un equipo multidisciplinario. Además, que incluso medidas iatrogénicas precipiten la sintomatología de la enfermedad hace que el asunto deba tomarse con seriedad y sea un abordaje rápido, oportuno y seguro.

Según Conte (2014) una de las principales características de la enfermedad es que se presenta con numerosas manifestaciones clínicas lo que hace que sea difícil la identificación de la misma, por lo tanto, el médico tratante juega un papel importante en la detección y diagnóstico de dicha patología en la que además, intervienen numerosos criterios patológicos de exclusión que son necesarios para su identificación, diagnóstico y tratamiento oportuno. p. 278.

Gracias a la existencia de criterios de exclusión el manejo puede ser más seguro, rápido y oportuno, brindan un apoyo al médico y a todo su equipo a la hora de diferenciar una patología de otra y como tal que la tasa de fallo disminuya.

Según Conte (2014) Parte importante en el manejo de esta patología es que se pueda lograr disminuir los niveles de anticuerpos circulantes en sangre, e incluso más importante es que se puedan lograr eliminar del todo dichos anticuerpos, con el fin de que en eventos agudos y de largo plazo puedan ser manejados de una manera más sencilla y el abordaje sea exitoso, de lo contrario

las consecuencias serían fatales y en caso de embarazo fatal tanto para la madre como para el producto. p.277.

Unos de los mecanismos fisiopatológicos del síndrome antifosfolipídico es la presencia de anticuerpos que circulan en la sangre provocando como tal el desarrollo de la enfermedad, los anticuerpos antifosfolipídicos como su nombre lo indica actúan a nivel de los fosfolípidos destruyéndolos y desencadenando toda o parte de la clínica.

Según Marquéz, Mesa, Muñoz, Pinto, Restrepo, Rodríguez (2018) parte del tratamiento oportuno para dicha enfermedad es el uso de anticoagulantes por tiempo indefinido, utilizados con el fin de evitar la recurrencia de eventos trombóticos. Una de las opciones dentro del sistema de tratamiento se menciona la warfarina, ya que, demuestra que tiene mayor seguimiento a largo plazo, siendo esta la terapia de elección para la patología. Sin embargo, una de las desventajas presentes en el uso de warfarina es que su uso a largo plazo requiere un monitoreo estricto, sin dejar atrás las numerosas interacciones medicamentosas que pueden provocar alteraciones en el rango terapéutico lo que trae como consecuencia que en algunas ocasiones no se logre o sea difícil conseguir el rango terapéutico esperado. p.17.

Para dicha enfermedad, el tratamiento sin embargo, es amplio, brindando diferentes opciones terapéuticas pero como parte de toda la patología y su desarrollo la vigilancia debe ser vital por el simple hecho de que un descuido tanto del paciente como del equipo médico puede provocar un desbalance en manejo del tratamiento y con esto consecuencias a futuro.

Según Márquez et al. (2018) Medicamentos como antimaláricos e inmunosupresores son utilizados en otras oportunidades, ya que, entre un 13% y 41% de los pacientes con síndrome antifosfolipídico pueden presentar nuevos episodios de trombosis, por esta razón es que en ocasiones es necesario cambiar el tratamiento antitrombótico; lo que quiere decir que el manejo médico de dicho síndrome es complejo y requiere su atención. p.17.

Es ventajoso que existan otros tratamientos y opciones terapéuticas y no solo el uso de tratamientos antitrombóticos como único manejo médico de elección, ya que, permite al médico tratante tener más posibles opciones y el paciente sea el más beneficiado.

Según Papponetti (2018) “Dado el limitado número de ensayos bien diseñados, aleatorizados y controlados, las recomendaciones de los autores se basan en los resultados de las pruebas, siempre que sea posible, pero en general, reflejan la opinión de expertos”. p.1.

Por lo tanto, la siguiente investigación lo que pretende es dar respuesta a la siguiente interrogante: ¿Es el diagnóstico tardío de síndrome antifosfolípídico un factor de riesgo de abortos recurrentes en mujeres de edad reproductivas?

Objetivos

Objetivo General

Analizar la relación que existe entre el diagnóstico del síndrome antifosfolípídico y los abortos recurrentes en mujeres en edad reproductiva.

Objetivos específicos

- Explicar los diferentes factores de riesgo y complicaciones del síndrome antifosfolípídico.
- Demostrar las diferentes manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípídico.
- Examinar las técnicas y métodos diagnósticos del síndrome antifosfolípídico.
- Evaluar el manejo terapéutico correcto de acuerdo con cada escenario clínico de la paciente con síndrome antifosfolípídico en el embarazo.

Justificación

El síndrome antifosfolípídico, como parte de un tema de salud pública contribuye de manera significativa a una adecuada calidad de vida. La recurrencia de abortos en mujeres representa una carga social importante, tanto por su frecuencia, su coexistencia y comorbilidad si no se trata de manera oportuna y adecuada. La edad de inicio se describe en mujeres jóvenes de edades fértiles entre los 18 a los 35 años de edad, de ahí la importancia de un seguimiento exhaustivo en aquellos casos en los que los abortos sean recurrentes.

Con la presente revisión bibliográfica se pretende revisar la evidencia descrita, y los resultados referentes en cuanto a prevalencia, incidencia y diagnóstico del síndrome antifosfolipídico; tanto para el manejo de los síntomas y sus diferentes manifestaciones clínicas, esto con el fin de potenciar el beneficio que el paciente va a obtener de los diferentes manejos terapéuticos y la mejora de su calidad de vida.

Según (Barreno, 2018) El síndrome antifosfolipídico se presenta como un conjunto de manifestaciones clínicas poco conocidas en el diagnóstico de mujeres que presentan abortos recurrentes en edades reproductivas. Su prevalencia representa de un 1 a 5% de la población general, sin embargo, la minoría de estos pacientes desarrollarían el síndrome. Es justamente esa combinación con el limitante de conocimiento que se tiene de dicha patología que la coloca en un sitio de interés en el sector de salud pública. p. 99.

Tanto como la baja prevalencia y las manifestaciones clínicas atípicas en dicha patología hacen que la dificultad diagnóstica sea elevada y que en casos donde mujeres jóvenes de edades fértiles tenga recurrencia de abortos espontáneos sin darse cuenta que se padecen de la enfermedad.

Para (Barreno, 2018) Datos epidemiológicos importantes reportan que la incidencia actual es de aproximadamente de cinco casos nuevos por cada 100,000 habitantes al año, por lo tanto, la prevalencia reporta de 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes. Los anticuerpos antifosfolipídicos se positivizan en alrededor de un 13% de los casos de enfermedad cerebrovascular, un 11% se describe en los pacientes con infarto agudo de miocardio, en los casos de trombosis venosa profunda representa un 9,5%, en mujeres embarazadas abarca un 6% de los casos con riesgo de morbilidad. p. 99.

Los reportes son claros al demostrar que tanto la incidencia como la prevalencia detallan datos bajos, lo que la convierte en una patología poco frecuente y de difícil diagnóstico justamente porque los casos nuevos son bajos y los estudios de tal enfermedad son limitados. Es importante determinar que los eventos cerebrovasculares, en infartos agudos de miocardio y casos de trombosis venosas profundas los anticuerpos se positivizan, por lo tanto, es importante considerar dicho dato como diagnóstico diferencial.

Según (Barreno, 2018) “Cabe mencionar que un 40-50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (conocido por sus siglas como LES) también tienen síndrome antifosfolipídico. La

prevalencia de anticuerpos antifosfolipídicos (por sus siglas, aFL) en pacientes con LES varía de 15-34% para el anticoagulante lúpico, de 12-44% para anticardiolipina y de 10-19% para anticuerpos anti- β 2- glicoproteína. De los pacientes con LES que son positivos para aFL, de 20-50% desarrollarán trombosis”. p.99.

El reconocimiento oportuno del SAF en pacientes con LES es importante, no solo por el hecho de una calidad de vida del paciente sino también porque el manejo en estos casos debe ser rápido, ya que, el riesgo de una enfermedad trombótica aumenta con la presencia de ambas patologías y la probabilidad de muerte se incrementa en aquellos casos donde ambas enfermedad en conjunto se manifiestan.

Para (Barreno, 2018) Otra modalidad bastante infrecuente y poco conocida del síndrome antifosfolipídico es cuando se presenta de manera catastrófica, por fortuna es bastante infrecuente y representa cerca de un 1% de los casos. Esta variante tiene como resultado potencial letal, por lo tanto en la medicina actual el síndrome antifosfolipídico catastrófico tiene muchísima importancia clínica. p.99.

A pesar de sus pocos casos y poca información, la variante del síndrome antifosfolipídico catastrófico representa muy bajos niveles de prevalencia e incidencia, sin embargo, aquellos casos donde dicho síndrome se haga emerger la mortalidad aumenta considerablemente.

Según (Fernández, 2014) Una característica importante de dicho síndrome es que sus manifestaciones clínicas pueden presentarse de múltiples formas mostrándose a nivel renal, oftálmico, obstétrico, cardíaco entre otras. Se presenta además, con una amplia gama de signos y síntomas siendo estos principalmente la trombosis arteriales y venosas con predominio en las extremidades, todo esto trae como consecuencia un difícil el diagnóstico, debido, a que se tomarían en cuenta múltiples diagnósticos diferenciales y se deje de lado la patología real. p.64

El SAF como tal, es una enfermedad compleja que necesita un manejo oportuno y rápido por su gran gama de signos y síntomas, es necesario un equipo médico especializado y multidisciplinario para su debido diagnóstico

Según (Fernández, 2014) Las recurrencia de muertes gestacionales antes de las 10 semanas de embarazo es una manifestación importante en dicho síndrome o partos inmaduros antes de las 34

semanas de edad gestacional. Es vital tomar en cuenta que los abortos son importantes para el diagnóstico de la patología. p.65.

Es importante que cada médico tratante sepa reconocer los diferentes signos de alarma sobre todo en etapas iniciales o antes de que exista un embarazo. La presencia y/o persistencia de signos de alarma indicaría la necesidad de realizar estudios más específicos, y si fuera necesario la derivación a centros de atención primaria, servicios de ginecología-obstetricia, hematología y reumatología. Otro aspecto importante, es que una adecuada historia clínica y un examen físico exhaustivo que se oriente con los signos y síntomas que él o la paciente refiera, esto con el fin de evitar retrasos en el diagnóstico y este mismo sea oportuno, y así, el manejo médico sea el más ventajoso para el paciente.

Antecedentes

Para este proyecto se realizó una búsqueda de artículos referentes a la investigación en bases de datos como EBSCO, la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social, Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad Nacional (UNA), Universidad Internacional de las Américas (UIA), Biblioteca del Hospital Calderón Guardia (HCG).

Historia.

Para (Zanazzi, 2014) En el año 1906, Wassermann fue el primer científico en evidenciar la presencia de anticuerpos antifosfolípicos en pacientes que presentaban serología positiva para sífilis, los cuales se les llamo como anticoagulantes lúpicos (por sus siglas, AL), años después se identifica un nuevo fosfolípido mitocondrial en este caso la cardiolipina siendo este el antígeno más importante en el síndrome antifosfolípídico. Mientras las investigaciones se realizaban, se observaron que en muchos pacientes con lúpus eritematoso sistémico la prueba para VRDL (por sus siglas en inglés, Venereal Disease Research Laboratory, era positiva debido a que usa como sustrato un antígeno cardiolipina-fosfatidilcolina y colesterol para detectar sífilis). p.p 67-69.

Los métodos empleados tiempos atrás para la detección de la sífilis fueron los encargados de abrir brechas para el descubrimiento de trastornos hematológicos que en un inicio se asociaban a otras enfermedades como el LES, sin embargo, conforme se hacían los hallazgos científicos y

numerosas observaciones clínicas se evidenciaban que eran trastornos no relacionados al lupus y con esto llegar poco a poco al hallazgo histórico del síndrome antifosfolipídico.

Según (Iglesias, 2008) afirma en relación a la historia del científico Wassermann lo siguiente:

Nació en Bamberg (Alemania) el 21 de febrero de 1866. En 1890 empezó a trabajar bajo la dirección de Robert Koch en el Instituto para enfermedades infecciosas del Hospital Charite en Berlín, como bacteriólogo. En 1900, Wassermann empezó a interesarse en el estudio del complemento, que habría sido descubierto por Jules Jean Baptiste Vincent Bordet (1870-1961) y Octave Gengou (1875-1957) en 1901. Inicialmente Wassermann empezó a trabajar en una prueba diagnóstica para la tuberculosis, ya que trabaja con Koch. Con Albert Neisser desarrollaron una prueba para los anticuerpos producidos por personas infectadas por el *Treponema pallidum*, agente causal de la sífilis. Un año después que Fritz Richard Schaudinn (1871-1906) y Paul Erich Hoffmann (1868-1959) lo descubrieron. Murió en Berlín el 16 de marzo de 1925 de una glomerulonefritis (o enfermedad de Bright). p. 151

Los métodos empleados y desarrollados por Wassermann fueron los métodos utilizados mundialmente para el diagnóstico de la sífilis, sin embargo, también trabajó en proyectos relacionados al descubrimiento de la Tuberculosis, siendo estas técnicas básicas aún empleadas, reconocidas y en la actualidad son válidas.

Para (Iglesias, 2008) en el año 1972 surge el término anticoagulante Lúpico (AL conocido por sus siglas) por Feinstein y Rapaport. Si bien es cierto, este término es incorrecto ó mal nombrado, ya que, en la mayoría de los casos los pacientes no sufren LES y en ausencia de otras anomalías hemostáticas los pacientes no sangran. Sin embargo, se ha demostrado que AL está asociado con trombosis arterial y venosa y abortos recurrentes. p. 161.

La existencia de un anticoagulante circulante y LES hacía énfasis a una correlación con el sangrado, sin embargo, bajo los descubrimientos realizados se demostró lo contrario. Es importante reconocer que tanto el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolipídico son patologías diferentes, sin embargo, tienen relaciones clínicas significativas, lo que como

consecuencia traía en aquel entonces un retraso en el diagnóstico y que para la actualidad sigue siendo un eslabón considerable pero menos complejo.

Para (Pouymiró, 2012) en el año 1980, se utiliza por primera vez el término síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, esto gracias a Eon Nigel y Graham R. V quienes fueron los primeros en formalizar el concepto, sin embargo, Hughes fue quien lo describió por primera vez. Un dato importante es que para esas fechas el síndrome antifosfolipídico ya era reconocido como una entidad clínica reconocida que podía manifestarse por sí sola (síndrome antifosfolipídico primario) o que podía estar vinculado a otras patologías autoinmunes (síndrome antifosfolipídico secundario). p. 67.

Gracias al aporte científico brindado por los anteriores mencionados se inicia un punto de partida importante en el descubrimiento del síndrome antifosfolipídico, como es el caso de diferenciar clínicamente si se trata de una manifestación primaria o secundaria a la enfermedad, esto genera un beneficio clínico en el avance del diagnóstico de la enfermedad, permitiendo diferenciar entre una patología y otra.

Como describe (Iglesias, 2008) la historia de este conjunto de manifestaciones clínicas que en sus inicios era incomprensible de un estado pro-trombótico y el descubrimiento in vitro de una tendencia hemorrágica denominada como anticoagulante Lúpico. En cuanto a la descripción y dato histórico del primer caso documentado del síndrome antifosfolipídico se detalla lo siguiente:

Graham R. V. Hughes del Hospital St. Thomas en 1982 presentó en el *Heberden Round* de la *British Society of Rheumatology* a una paciente de dieciséis años con anticuerpos anticardiolipina positivo y serología negativa para lupus, que aún hoy no tiene datos clínicos ni serológicos para lupus. Dicha paciente tenía los criterios para este síndrome. En 1983, Hughes describió los diferentes pasajes mencionados anteriormente en la *Prosser-White Oration de la British Society of Dermatology* y en el *British Medical Journal* publicó su artículo clásico sobre un grupo de pacientes con lupus, trombosis arterial y venosa, abortos a repetición y anticoagulante lúpico. p. 150.

Sin duda alguna la documentación del primer caso del síndrome antifosfolipídico genera un avance y aporte científico, ya que, aportaba clínica y evidencia científica que en sus inicios hacían

sospechar a los científicos, la tendencia de los trastornos hematológicos tales como trombosis venosas y arteriales que a eso se le sumaban la recurrencia de abortos y la presencia de un anticoagulante lúpico generaba mayor evidencia clínica con lo que las sospechas aumentaban y así declarándose el primer caso documentado que excluía el lupus eritematoso sistémico.

Como narra (Zanazzi, 2014), para el año 1983 se desarrolla el primer inmunoensayo solo que éste era mucho más sensible en cuanto a la detección de anticuerpos anticardiolipinas y no fue en mucho tiempo donde se encontró una fuerte correlación entre los anticuerpos asociados al LES y la trombosis. Para 1985, se realiza el primer test de enzyme-linked immunosorbent assay o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA por sus siglas en inglés), esto permitió que muchos pacientes con LES mostraran niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina, además, presentaban una incidencia alta para presentar eventos trombóticos. p. 4.

Conforme el tiempo fue pasando los diferentes estudios ampliaban sus técnicas y las perfeccionaban permitiendo así diagnósticos más certeros, sensibles y precisos que traían como ventaja evitar errores, ya que, por sí mismo el cuadro clínico y la determinación de la enfermedad eran complejos. Con el uso de los test por medio de ELISA que mostraban de verdad francos valores elevados de marcadores importantes característicos de la enfermedad han ido permitiendo que el diagnóstico sea más preciso y evitar los falsos positivos que en la antigüedad si ocurrían con más frecuencia.

Como describe (Iglesias, 2008) para finales de los años ochenta los aspectos más importantes acorde al síndrome se empezaron a unir, apareciendo la primer referencia asociada a la patología y abortos recurrentes que fue publicada el 8 de marzo de 1980 por J.P Soulier y M.C. Boffa, así como también las primeras referencias sobre trombosis, accidentes tromboembólicos asociados a anticoagulante circulante antitromboplastina que se informó en al menos tres pacientes femeninas, añaden, además, que el lupus eritematoso sistémico está asociado y que es el agente causal de las manifestaciones clínicas. Adjuntan también, el caso de Marie R.C, una de las pacientes, que sufre al menos 8 abortos en los cuales 4 ocurrieron el primer trimestre. p. 162.

La aparición de la primera fuente bibliográfica detallando datos clínicos, manifestaciones clínicas de la enfermedad signos y síntomas de tres pacientes diferentes creaba un avance científico importante, ya que, se tenía evidencia relevante de que lo que se sospechaba era algo real. Se

pudieron evidenciar las diferencias y similitudes del LES y el síndrome antifosfolipídico y con esto crear adecuados diagnósticos diferenciales y con esto la ventaja de diagnosticar al enfermo con mayor precisión y así evitar errores terapéuticos.

Según (Zanazzi, 2014), para 1990 se descubre la beta-2 glucoproteína IB2-GPI que no es más que una proteína plasmática presente en los anticuerpos anticardiolipinas que tienen la capacidad de unirse a los fosfolípidos plasmáticos. Tiene la capacidad de unirse a los fosfolípidos aniónicos e inhibe la vía intrínseca de las plaquetas, dichos anticuerpos al necesitar de éste cofactor interfieren con las labores de la IB2-GPI lo que trae como consecuencia la aparición de eventos trombóticos. p.67.

La aparición de marcadores específicos de la enfermedad fortalecieron el crecimiento y aporte científico para el avance de la enfermedad en cuanto a su conocimiento, permitió la identificación de dicha patología por medio de anticuerpos específicos de la enfermedad contribuyen a un adecuado diagnóstico evitando errores y un adecuado abordaje terapéutico lo cual pone en ventaja la vida de la paciente.

Al final de los años 1990, para (Zanazzi, 2014), se crearon los criterios diagnósticos oficiales del síndrome antifosfolipídico o también llamados los criterios de Sapporo, que finalmente para el año 2006 se modificaron. p. 68.

La creación de criterios diagnósticos permite dar con una adecuada clasificación de la patología, un abordaje correcto y excluir otras enfermedades que puedan generar confusión con la mencionada. No solo se elaboran los criterios, también se inicia la elaboración de medicamentos que puedan mejorar las condiciones de las pacientes que la padecen.

Basado en la historia del síndrome antifosfolipídico obstétrico se establece que según (Medina, 2005) indica que la morbilidad del embarazo incluye al menos tres categorías importantes, una incluye pérdida embrionaria o fetal temprana y las otras dos se relacionan más con primariamente con las complicaciones del segundo y tercer trimestre. El SAF primario es aquel en cual se presenta la enfermedad sin ninguna otra patología asociada mientras que el SAF secundario se asocia más que todo a otra patología auto inmunitaria como es el caso y con mayor frecuencia al LES.

Si bien se entiende una de las principales complicaciones y de las más lamentables para las mujeres en periodos de gestación es la pérdida gestacional, esta puede ser temprana o tardía, sin embargo, la característica de estas gestaciones no nacidas es que la recurrencia de las pérdidas o de los abortos y esto aumenta el riesgo de contraer más pérdidas fetales. La asociación a otra enfermedad como es el caso del lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolipídico empoderan los cuadros clínicos de la patología.

Para (Medina, 2005) el SAF obstétrico fue utilizado por Derksen, Khamastha y Branch en la descripción sobre el tratamiento de la enfermedad. En 1980 se realizaron una serie de estudios retrospectivos con pacientes con LES los cuales se les demostró la asociación con anticuerpos antifosfolipídicos, trombosis, pérdida fetal, y trombocitopenia para lo que se le nombró como síndrome antifosfolipídico. p.3

Una vez analizadas las pacientes en los años atrás y donde se analizaban ciertos patrones clínicos en las mismas se evidenciaban o salían a la luz los descubrimientos de las manifestaciones clínicas y características clásicas o el patrón que sigue la patología como tal, es por medio de esto que se asocia la clínica florida del SAF con el lupus y el empeoramiento de la enfermedad con su asociación.

Según (Medina, 2005) para el año 1987 se denominan a las pérdidas gestacionales recurrentes como un criterio obstétrico de relevancia en el síndrome antifosfolipídico y se utilizaron términos como pérdidas recurrentes del embarazo y abortos espontáneos recurrentes. Dicha nomenclatura siendo confusa hacía referencia a la clasificación tradicional de pérdida del embarazo en la que en ese entonces se clasificaba como pérdida menor de 20 semanas de edad gestacional, y lo clasificaban como óbito o pérdida fetal. p.3.

La tergiversación de la información en relación a las edades gestacionales ocasionaban que se nombrar mal los términos obstétricos, sin embargo, conforme el síndrome antifosfolipídico progresaba se determinaban diferentes patrones clínicos que permitían corregir y hasta entender la enfermedad. Gracias a los avances científicos dichos términos se han ido corrigiendo e incluso eso agrega a los criterios clínicos de la enfermedad.

Para (Medina, 2005) en relación a la clasificación en los años de 1987 con lo que respecta a las pérdidas gestacionales establece lo siguiente:

Esta clasificación es inexacta desde el punto de vista fisiopatológico. Avances recientes en biología reproductiva y observaciones en embarazos normales tempranos permiten clasificar la pérdida del embarazo en tres periodos de desarrollo (según la propuesta de Branch y Silver (21) en 1996): 1) Periodo pre embrionario, que va desde el momento de la concepción hasta el inicio de la quinta semana después de la menstruación. 2) Periodo embrionario, que va desde la quinta semana hasta la novena semana y 3) Periodo fetal, que inicia a partir de la décima semana (aproximadamente 70 días después de la concepción) extendiéndose hasta el parto.p.9.

Dicho y aclarados los términos gestacionales y obstétricos de acuerdo al síndrome han permitido aclarar la información y permitir clasificar de manera correcta a las pacientes con síndrome antifosfolipídico obstétrico, es importante tomar en cuenta que los desarrollos embrionarios cumplen con diferentes etapas y nombres conforme van creciendo y formándose, dicho esto es determinante saber clasificar los periodos embrionarios.

Antecedentes internacionales

A continuación, a través de diferentes fuentes de información, se presenta una variedad de artículos realizados por medios internacionales relacionados con este proyecto de investigación.

Según indica (Fernández, 2014) en el año 2014, en su tesis “Perfil clínico-analítico y riesgo trombótico en pacientes con síndrome antifosfolipídico y/o conectivopatía” los datos presentados por dicho autor por medio de un análisis en un servicio de medicina interna del hospital universitario Miguel Servet; refiere que existió una alta prevalencia de pacientes con SAF con fenómenos trombóticos, con una alta incidencia por 100 pacientes año. Lo que refiere que globalmente, no se encuentran diferencias respecto a la prevalencia entre pacientes con SAF y SAFP (por sus siglas como síndrome antifosfolipídico primario). p. 362.

En cuanto al sexo, la prevalencia de la trombosis es significativamente mayor en mujeres del grupo de SAF que se asocia a SAFP, la razón es a que la mayor prevalencia de mujeres pertenece

al primer grupo. En el caso de los pacientes con conectivopatías se comenta que existe una baja tasa de incidencia de trombosis.

Anatómicamente las trombosis son predominantemente más venosas que arteriales, siendo ésta la mayor diferencia en el grupo del síndrome antifosfolipídico primario con respecto al síndrome antifosfolipídico como tal. Sin embargo, el autor comenta que en este conjunto de pacientes en estudio se observó una mayor patología trombótica cerebral y coronario. Expone además, que un 10% de los pacientes presentaron eventos trombóticos de tipo arterial y venoso, y entre 1-5% de localización inusual. p.362

En la publicación “Prevalencia de anticuerpos anticardiolipina (AAC) en mujeres gestantes que asisten a primera consulta a la unidad de maternidad del instituto Guatemalteco de seguridad social (IGSS)” elaborada por (López, 2009) se tomó una muestra de 200 mujeres embarazadas que asistieron a su primer control al servicio de gineco-obstetricia con el fin de determinar la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina (AAC) en su primer control prenatal. El resultado concluyó que 0% de la prevalencia de AAC, por lo cual se determina que es completamente innecesario la ejecución de un protocolo de implementación de rutina para la determinación de AAC. p. 4.

Antecedentes nacionales

En cuanto a los antecedentes nacionales se detalla como primera instancia según (Valverde, 2020) en la revista del Hospital San Juan de Dios de Costa Rica un artículo de un análisis de un caso clínico de una paciente femenina en edad reproductiva, de 24 años de edad, conocida sana que es referida al servicio de medicina externa para realizarse la valoración preoperatoria debido a que la misma iba a realizarse un procedimiento estético y se refiere al servicio por presentar alteraciones en las pruebas de coagulación. p.43.

Llama la atención la poca clínica de síndrome antifosfolipídico de la paciente, sin embargo, el trastorno hematológico es una bandera roja para realizar una sospecha de SAF, es importante desarrollar adecuadas habilidades diagnósticas para con esto; más adelante evitar complicaciones agravantes de la enfermedad.

Según (Valverde, 2020) la historia de clínica de la paciente es que es conocida sana, que no presenta antecedentes de hemorragias, sin antecedentes heredofamiliares de coagulopatías, llama

la atención que dentro de sus antecedentes gineco-obstétricos la paciente cursó con dos pérdidas gestacionales, siendo el primer embarazo a las 10 semanas de edad gestacional y el segundo un embarazo temprano de tipo anembrionario.p.43.

Cuando el personal médico va a evaluar a un paciente, es muy importante y fundamental iniciar con una detallada historia clínica y un examen físico; como se conoce ya estos son los pilares fundamentales para poder iniciar un diagnóstico en un paciente, en el caso de dicha paciente llama la atención la asociación de los antecedentes gineco-obstétricos con la asociación de la enfermedad.

Para (Valverde, 2020) en relación con las pruebas de coagulación indica que “Sus pruebas de coagulación mostraban un tiempo de protrombina en 12,9 segundos, un INR en 1.09 y un tiempo de trombolastina activada alterado, con un tiempo de 116.2 segundos”.p.43.

El primer indicio que arrojó la paciente en cuanto a clínica del síndrome antifosfolipídico fueron las alteraciones en los tiempos de coagulación, como evidencia el autor al arrojar los resultados de estos y es donde se inicia la malicia de esta alteración para más adelante proseguir con la sospecha clínica.

Según (Valverde, 2020) se realizaron pruebas serológicas para determinar la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos e indicaron la presencia de niveles elevados de anticuerpos anticardiolipinas IgM en aproximadamente 20 unidades por mL, en cuanto a su contraparte IgG en 179 unidades por mL. En relación a los anticuerpos anti beta 2 –glicoproteína también fueron positivos en 142 U/mL. Y para finalizar el anticoagulante lúpico también fue positivo con valores de 14,2 U/mL. La paciente por lo tanto, se mantiene en tratamiento y se repiten las pruebas las cuales continúan positivas y por ende se hace el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico. p.43

Los anticuerpos antifosfolipídicos son uno de los principales pilares dentro del diagnóstico del SAF, la paciente cuenta ya con varios criterios que pueden orientar al personal de salud a dar un punto fijo en el diagnóstico, la presencia de tres de los tres principales auto anticuerpos y las pérdidas gestacionales recurrentes dan una guía muy exacta de la patología.

Por otra parte (Barahona, 2007) realizó un estudio con el fin de analizar la asociación que existe entre los anticuerpos antifosfolipídicos y sus complicaciones en el periodo de gestación tomando en cuenta una serie de pacientes del Hospital México, de Costa Rica. El análisis es más que un

análisis de casos y controles del hospital México analizadas entre los años 2002 y 2004 donde comprendió mujeres de en edades fértiles (desde los 11 años hasta los 50 años, según el autor) las cuales tenían positivos anticuerpos antifosfolipídicos 6 meses previos.p.103.

Una vez más se demuestra que a nivel nacional, Costa Rica es un país que ha invertido análisis e interés en el estudio de la enfermedad por medio de publicaciones y análisis de un conjunto de pacientes diagnosticadas con la enfermedad, esto a largo plazo es positivo por que brinda un mejor apoyo médico y de respaldo al personal de salud para poder catalogar, identificar y clasificar a las personas que han sufrido catástrofes por el síndrome antifosfolipídico.

Se catalogaron como “casos” a aquellas pacientes las cuales: 1) mujeres que padecieran o hubiesen sufrido un aborto de cualquier tipo, 2) pacientes femeninas que sufrieran complicaciones en el embarazo tales como preeclamsia, eclampsia y/o insuficiencia placentaria, 3) presentaran partos antes de la semana 34 de edad gestacional. Por otra parte, aquellas pacientes que asumen el rol de “controles” fueron tomadas en cuenta aquellas mujeres con parto a término o normal que fueron atendidas en el mismo hospital y en ese mismo periodo. p.103.

Catalogar o clasificar a las pacientes es algo necesario de modo que ejerce un filtro y mayor facilidad a la hora de presentar los resultados de los análisis y estudios que se están realizando por medio de los autores. Dividir los grupos entre casos y controles con ciertas variantes permiten analizar más a fondo la enfermedad y sus variantes a nivel costarricense, por lo tanto es una ventaja poder contar con aquellas pacientes que cumplen con los criterios que los autores establecían.

“El estudio requería de un diseño de casos y controles a una razón mínima de 1:1”p.103. En relación al tamaño de la muestra los autores la obtuvieron por medio de la fórmula de Rothamn, que indica que según esto se necesitaban un mínimo de 80 pacientes en cada grupo, sim embargo, en el estudio se recolectaron al menos una cantidad de 138 para casos y 271 para controles, para mantener una relación de 1 caso por cada 2 de controles, dicho lo anterior se permitía un aumento del poder del estudio y con esto poder ser mucho más precisos en los análisis y resultados de las muestras recolectadas por las pacientes.

En los resultados del análisis descriptivo no existió una variación en media de los valores del anticoagulante lúpico entre casos y controles. Por lo tanto, para los autores no existe diferencia en la media de los anticoagulantes de anticardiolipina IgG, que para los casos obtuvieron un valor de

12.3 U/ml y en los controles 13.0 U/ml. En relación a los embarazos indican que los resultados demostraron que el número de gestaciones no influyen de forma significativa sobre el aborto u otras complicaciones del embarazo, indican más bien, que los antecedentes de embarazos previos y la presencia de los anticuerpos antifosfolipídicos (al menos los anticuerpos lúpicos y anticardiolipina eran positivos), por ende, se indica que hay una pequeña y estrecha relación entre el aborto y otras complicaciones de los embarazos.p104.

Para los escritores en correspondencia a los abortos y sus complicaciones refieren que “La fracción atribuible de los abortos o complicaciones en la gestación por la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos fue del 40%, lo que indica que esta proporción de casos podría ser prevenida si los anticuerpos antifosfolipídicos no estuvieran presentes”. p.103.

Los anticuerpos antifosfolipídicos son los encargados en su gran mayoría a las pérdidas gestacionales y complicaciones maternas que pueden incluso llevar a la madre a la muerte, dicho lo anterior se demuestra por medio del artículo que la presencia o ausencia de los anticuerpos no solo diagnostican a una paciente con la enfermedad de síndrome antifosfolipídico sino, que también pueden permitir las consecuencias maternas sino que brinda una herramienta de apoyo para poder clasificar la enfermedad con base a estos anticuerpos y por lo tanto poder realizar un adecuado manejo médico para la paciente. Dicho lo anterior el autor concluye que:

Si bien es seguro que no se estudió el SAF (síndrome antifosfolipídico por sus siglas en español) debido a la falta de los datos clínicos, los resultados son reveladores en el tanto que se pudo demostrar que la presencia de AAF (anticuerpos antifosfolipídicos conocidos por sus siglas) en títulos moderados y altos presentó una alta asociación (riesgo) con el aborto y otras complicaciones de la gestación, tanto en el caso del AL como al evaluar por separado la determinación de aCL de tipo IgG, y del tipo IgM. p.104.

A pesar de que el estudio es de años anteriores y requiere de actualizaciones recientes demuestra cierta similitud con los de la actualidad, los anticuerpos antifosfolipídicos son los principales agentes moleculares presentes en la enfermedad y requieren vigilancia, ya que, a largo plazo las pacientes pueden sufrir consecuencias significativas.

Para los que realizaron el análisis indican que el aborto y sus complicaciones en el periodo de embarazo son condiciones que generan efectos imborrables en la madre y sus núcleos familiares por lo tanto también indica que:

El conocimiento de los factores que pueden conducir a este tipo de desenlace, casi desde antes de la misma concepción, pueden colaborar a reducir el número de estos eventos y sus efectos colaterales, no solo para la paciente y su familia sino para el sistema de salud en general. Esta investigación determinó algunos factores de riesgo para el aborto y otras complicaciones de la gestación en la población costarricense.p.104.

La elaboración del artículo abre una brecha importante con el comportamiento del síndrome antifosfolípido a nivel nacional, ya que, cada enfermedad tiene sus patrones epidemiológicos y sus respectivas variantes, por lo tanto, es indispensable conocer su comportamiento y así elaborar planes de manejo médico para con la paciente que al final es la misma la que va a verse más beneficiada.

En el 2000 se publicó por medio de la revista médica de Costa Rica según (Alfaro, 2009) el cual relata la definición del síndrome antifosfolípido así como su mecanismo fisiopatológico, aspectos epidemiológicos, manifestaciones clínicas y tratamiento. Describe que la enfermedad se cómo:

El Síndrome antifosfolípido es un trastorno autoinmune poco común, que afecta predominantemente mujeres y que con frecuencia se asocia al LES, habitualmente se manifiesta con abortos, partos prematuros o episodios de trombosis venosa o arterial especialmente a nivel cerebral. Los anticuerpos responsables son el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos anti B2-Glicoproteína-1. Puede ser primario cuando no aparece en asociación a otros trastornos autoinmunes y secundario cuando está asociado,

especialmente a LES o artritis reumatoide, aquellos que son portadores deben recibir tratamiento con anticoagulantes en forma pronta para prevenir sus complicaciones.p.317.

Como bien se conoce un síndrome son un conjunto de manifestaciones o síntomas que se reúnen y se presentan de manera conjunta para componer una enfermedad, por lo tanto, el tema abarca un conjunto de manifestaciones clínicas y eventos fisiopatológicos que desencadenan diferentes situaciones negativas en las personas que padecen de la patología, se comprende que se exponen un conjunto de anticuerpos que actúan sobre el organismo de los pacientes y expresan una cascada fisiopatológica que a futuro debe ser tratada y manejada, de lo contrario las repercusiones pueden ser significativas.

Para (Hernandez, 2020) el cual elaboró un artículo relacionado al diagnóstico y manejo del síndrome antifosfolipídico catastrófico, en donde adjunta que el SAF es una enfermedad heterogénea y variada que atribuye un conjunto de manifestaciones clínicas de tipo trombótico y/o no trombótico, obstétrico, que se asocian a la presencia de diferentes anticuerpos antifosfolipídicos, el autor detalla que la forma más catastrófica de la enfermedad es realmente infrecuente y que en la mayoría de los casos se asocia con un factor desencadenante e indica que se expresa con la presencia de múltiples trombos que pueden o no colocarse en cualquier parte del organismo que a nivel histológico se presentan como una microangiopatía trombótica. p.2.

Como tal los autores realizaron un estudio donde utilizaron diferentes fuentes bibliográficas con artículos de reciente información los cuales incluían bases de datos de Pubmed, google scholar, revistas europeas de reumatología, colegio americano de reumatología entre los años 2015 y noviembre del 2019, detallan que con el contenido que documentaron 21 artículos eran de revisión como experimentales y todos en el idioma de inglés. Una vez elaborado el artículo; los autores indican y concluyen sobre el síndrome antifosfolipídico catastrófico lo siguiente:

El SAC es una condición que siempre debe sospecharse como posibilidad diagnóstica en presencia de compromiso multisistémico y principalmente en caso de microangiopatía trombótica. La prevención y el tratamiento oportuno de los factores precipitantes pueden modificar el curso de esta enfermedad. Por este

motivo, es necesario desarrollar nuevas opciones de tratamiento que permitan mejorar la supervivencia de estos pacientes.p.2-9.

Una forma de manifestarse y siendo esta la peor complicación del SAF es el de tipo catastrófico, en el que la mortalidad de las pacientes aumenta de manera significativa, es importante saber reconocer la enfermedad y poder manejarla adecuadamente, ya que, las complicaciones son realmente significativas. A nivel del artículo, los autores realizan una revisión bibliográfica detallada y exhaustiva donde explican que es el SAF, su clínica, sus factores precipitantes y algo bastante importante es que detallan los criterios diagnósticos de la enfermedad que son aquellos que pueden guiar al personal de la salud a ejercer un diagnóstico certero de la enfermedad, más que una guía es una adecuada forma de ayudar al paciente.

Otro antecedente a nivel costarricense es el de (Quintana, 2019) en el que elaboró una tesis sobre los datos epidemiológicos del síndrome antifosfolipídico valorados en consulta externa de reumatología del hospital San Juan de Dios entre los años 2008 y 2019. El autor expresa que realizó un estudio de tipo observacional retrospectivo en el hospital ya mencionado, los cuales se obtuvieron 60 pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolipídico, donde tomó como características determinantes las manifestaciones clínicas, características epidemiológicas y las relacionó con los perfiles de los anticuerpos con las manifestaciones reportadas. Dichos análisis fueron comparados con la población europea del Europhospholipid Project. p.7.

Se ha evidenciado que a nivel nacional los estudios de pacientes con síndrome antifosfolipídico y que brindan un conocimiento e información a la población medica del país lo cual genera bastante confort, ya que, es importante la expansión científica y de aportes de investigación de las diferentes patologías para el personal de salud del país.

Los resultados del estudio arrojaron que el 87% de las muestras eran mujeres con una relación femenina-masculina de 5:1. Siendo compuesto por una edad promedio de 33 años. De dichos resultados el autor detalla que un 45% de la población es estudio un 45% de las pacientes presentaron manifestaciones de tipo trombótico venoso y un 24% arteriales. Anatómicamente hablando, el lecho venoso representado por un 85% fueron en las extremidades inferiores con TVP, otras de las manifestaciones que el autor resalta es que en un 93% de los casos a nivel arterial presentaron enfermedad cerebro-vascular. Un detalle importante es que el anticuerpo más

determinante en las muestras del estudio fue el anticuerpo lúpico que fue catalogado como de alto riesgo.p.8.

Las manifestaciones clínicas del SAF generalmente son más asociadas a los planos venosos que los arteriales, en todos aquellos casos de pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos y cuadros trombóticos asociados como las TVP es primordial tener la malicia suficiente para sospechar que se trata de un evento o exacerbación de la enfermedad. El escritor también comenta sobre la importancia de considerar las manifestaciones no trombóticas, las cuales incluye la plaquetopenia leve, y los TTP prolongados.

Desde el punto de vista descriptivo del autor, indica que cualquier manifestación clínica investigadas (trombóticas y/o obstétricas) tuvieron un porcentaje incrementado para los anticuerpos lúpicos, además, indica que “Llama la atención que pese a que la medición del AL esta fácilmente disponible en la CCSS, un tercio de la muestra no contaba con el estudio (aproximadamente un 20%)”.p.45.

La importancia y relevancia del anticoagulante lupico es fundamental, no solo para cumplimiento de los criterios diagnósticos de la enfermedad sino también para clasificar a las pacientes y sus eventuales riesgos, el SAF es unan enfermedad peligrosa y casi mortal en aquellas mujeres que no tengan un tratamiento, por lo tanto, es importantísimo determinar los anticuerpos antifosfolípidos en mujeres con sospecha de síndrome antifosfolipídico.

Con lo que respecta al síndrome antifosfolipídico a nivel nacional y el estudio realizado por el autor se concluye lo siguiente:

El perfil local de los pacientes corresponde a femeninas con síndrome antifosfolipídico primario empezando la tercera década de la vida con anticoagulante lúpico positivo, TTP prolongado, VDRL falso positivo y trombocitopenia; asimismo con presencia de eventos trombóticos tipo venosos, sobre todo en miembros inferiores y con morbilidad obstétrica tardía principalmente a expensas de pérdidas gestacionales por arriba de las 10 semanas. Los hallazgos son muy similares a los de la población europea con excepción del perfil obstétrico y el no trombótico.p.8.

El rango de edad de las pacientes, las manifestaciones clínicas, y los resultados de los valores de laboratorio reflejan la semejanza del síndrome con las bibliografías internacionales, los eventos trombóticos a nivel venoso principalmente en los miembros inferiores concuerdan con las demás bibliografías a nivel internacional lo cual refleja las gratas manifestaciones que la enfermedad presenta y el cual saber y lograr distinguirlas es relevante.

CAPÍTULO II. Marco referencial

Medicina

El concepto de medicina a lo largo del tiempo ha sufrido diferentes transformaciones, para (Barua, 1996) la medicina ha sido definida como “la ciencia que tiene por objetivo la conservación y restablecimiento de la salud” o “el arte de prevenir, cuidar y asistir en curación de la enfermedad” o finalmente “la ciencia de curar y precaver las enfermedades”. p.1.

No solo el concepto de la medicina ha cambiado con el paso de los años, la misma medicina como tal ha sufrido diferentes variaciones incluyendo el campo de la tecnología; esta ha permitido expandir las fronteras del conocimiento médico y clínico, así como las prácticas y las diferentes formas de explorar el cuerpo humano, esto permite que con el paso de los años el concepto de la medicina tome diferentes conceptos.

Sin embargo, para (Barua, 1996) la ciencia no siempre ha sido una ciencia, es decir, “conocimiento cierto de las cosas por sus principios y causas” y que difícilmente en algún momento solo ha sido un arte, o sea, “la disposición o habilidad para hacer alguna cosa” o “el conjunto de reglas necesarias para hacer bien alguna cosa”. p.1.

En la actualidad no se ha logrado definir si la medicina pertenece a un arte o a una ciencia. Muchas personas la catalogan como un arte, ya que, lo relacionan como una habilidad innata en ciertos individuos específicos que cuentan con la capacidad de poder hacer alguna cosa que difiere al resto de la población, por otra parte, otros la consideran como un aporte más científico por el hecho de tener un conocimiento en el área.

Más recientemente Claude Bernard en su obra “introducción a la medicina experimental” expone que los dos objetivos fundamentales de dicha ciencia son “conservar la salud y curar las enfermedades”. Sin embargo, no se puede omitir que si la salud fuera una gracia garantizada no existiría preocupación alguna por mantener su conservación. Es lo mismo, a que al enfermarnos o también dicho al perder la salud germina de nosotros dicha preocupación. Por lo que, cuando se habla de medicina se debería pensar como tal en prevenir las enfermedades más bien que de mantener o conservar la salud. p. 2.

En la actualidad, el principio fundamental de la medicina para mantener o clasificar a una persona como sana; es que se debe de prevenir la enfermedad para así poder mantener una salud estable. Si todas las personas mantuvieran un estado de salud óptimo y garantizado no existiría ningún afán o preocupación por perder o mantener la salud, pero eso no sucede, es por eso que se expone que el principal pilar actual de salud es prevenir la enfermedad para así evitar la enfermedad.

Según (Barua, 1996) “teniendo en mente estas consideraciones, proponemos definir la medicina como el conjunto de conceptos, procedimientos y recursos materiales, con los que busca prevenir y curar las enfermedades”. p.1.

Síndrome

Según (Jablonski, 2003) en relación a la definición de síndrome estable lo siguiente:

El término síndrome (de la palabra griega syndrome "simultaneidad") se definió tradicionalmente como un estado patológico asociado a una serie de síntomas simultáneos, generalmente tres o más. La utilización de la palabra solía tener un carácter provisional, con la esperanza de que una vez confirmado ese estado, se remplazaría por un término más preciso. Es una de las palabras más antiguas que con mayor frecuencia se ha utilizado y mal emplea do en el vocabulario médico moderno.p.1.

En la actualidad, asociamos la palabra síndrome con un conjunto de manifestaciones o padecimientos que en conjunto pueden conllevar a una enfermedad determinada que pueden ser a largo plazo negativas para una persona, a nivel médico se ha asociado a aquellas situaciones en las que se designa el término a trastornos que se caracterizan por dos o más series de síntomas etiológicamente que no son especificados, además, un síndrome incluye estados patológicos caracterizados por una sintomatología compleja.

Ginecología y obstetricia

Para (Carvajal, 2019) y su definición para obstetricia corresponde “a aquella parte de la medicina que trata la gestación, el parto y el puerperio”. p.8.

Por otra parte, la organización mundial de la salud (OMS conocido por sus siglas) describe a la ginecología como “aquella especialidad médica dedicada al cuidado del sistema reproductor femenino”. Ver anexo 1.

La ginecología es parte de una de las más importantes ramas de la medicina, acompañado de la obstetricia brindan un apoyo importante a la mujer, tanto en su desarrollo, manejo patológico y desarrollo humano. El papel importante lo brinda el ginecólogo quien es aquel médico especialista encargado del conocimiento de dicha rama; y quien se encarga del estudio del aparato reproductor femenino (útero, vagina, ovarios y mamas).

Reumatología

La reumatología es una especialidad considerablemente joven, ya que, fue hasta aproximadamente en el siglo XX que se comenzaron a definir y diferenciar las distintas enfermedades reumatológicas, no fue hasta aproximadamente el año 1940 que se implantó el término reumatólogo como especialista de estas enfermedades específicas.

A pesar de que dicha rama de la medicina se considera relativamente nueva; su campo ha sido bien explorado por médicos y científicos con el fin de permitir y expandir el conocimiento de esta especialidad, esto con el fin de permitir que los manejos, diagnósticos y tratamientos sean más oportunos para los pacientes. Es por esto que aunque sea un parte de la medicina relativamente reciente no obedece a que sea bien conocida y abordada.

Como tal, para (Aguirre, 2014) la reumatología es la rama de la medicina interna que se encarga de las enfermedades del aparato locomotor, las articulaciones y el tejido conectivo que rodea a estas mismas, esto con el fin de evitar o reducir su impacto físico, psíquico y social, con el fin de conservar una adecuada prevención, diagnóstico y tratamiento. p.3.

Actualmente la reumatología abarca aproximadamente 250 enfermedades, parte de su conocimiento es que abarca aquellas enfermedades del tejido conectivo, tendones y articulaciones del cuerpo humano, por otra parte, también interviene en aquellas enfermedades autoinmunes como es el caso del lúpus eritematoso sistémico, por lo tanto, es importante tomar en cuenta que las enfermedades reumatológicas no están causadas de forma directa por un traumatismo o inmediata.

Embarazo

La organización mundial de la salud (OMS por sus siglas en inglés) define gestación como “el embarazo comienza cuando termina la implantación, que es proceso que comienza cuando se adhiere el blastocisto a la pared del útero (unos 5 o 6 días después de la fecundación, entonces este, atraviesa el endometrio e invade el estroma. El proceso de implantación finaliza cuando el defecto en la superficie del epitelio se cierra y se completa el proceso de nidación, comenzando entonces el embarazo, esto ocurre entre los días 12 a 16 tras la fecundación”. Ver anexo 2

Tras ocurrir la implantación en la cavidad uterina de la mujer se inicia el periodo de embarazo o también gravidez, es el inicio de un sin número de cambios fisiológicos, metabólicos y morfológicos tanto para el cigoto como para la madre en especial. Se inicia un acelerado proceso celular donde el cigoto recibe los nutrientes a través de la placenta. El embarazo es el inicio de procesos fisiológicos de crecimiento y desarrollo del embrión.

Aborto

“La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el *aborto* como cualquier terminación del embarazo, sea espontánea o provocada, antes de las 20 semanas de gestación y que el feto al nacer pese <500g”.

Si bien es cierto en la actualidad el término aborto trae consigo un sin número de conceptos erróneos es importante apearse a la ciencia y su terminología correcta, ya que, existen en la actualidad diferentes posturas desde muy radicales y otras más modernas, es significativo tomar en cuenta que puede ser provocado por medios externos o por medios fisiológicos como es el caso de muchos que se comentarán más adelante

Epidemiología

Según (Hoffman, 2012) “Del total de embarazos con diagnóstico de certeza (ecografía), un 15% se pierde antes de las 20 semanas y de estos un 80% ocurre antes de las 12 semanas. En mujeres que no han tenido hijos, después de un primer aborto la probabilidad de un segundo aborto es de un 19%, si ha tenido dos abortos previos esta cifra aumenta a 35% y si han tenido tres abortos esta probabilidad asciende a 47%”. p.170.

Es significativo tomar en cuenta que un factor de riesgo para abortos es tener antecedentes de aborto, si la recurrencia continúa es importante investigar cual es la etiología de esa recurrencia y considerar el síndrome antifosfolipídico como una causante de peso. El riesgo aumenta conforme más abortos existan previamente.

Tipos de abortos

Aborto espontáneo.

Según (Hoffman, 2012) Define el aborto espontáneo o también conocido como aborto natural a “aquella perdida temprana del embarazo o insuficiencia gestacional temprana”.p. 172. Esta variedad de aborto, generalmente se presenta antes de las 12 semanas de gestación. En dicho caso, más del 90% de abortos espontáneos son consecuencias de anomalías cromosómicas, sin embargo, después de las 12 semanas de edad gestacional disminuyen tanto la tasa de abortos como la tasa de mortalidad a causa de anomalías cromosómicas. p. 170.

El aborto espontáneo es aquel que ocurre de una forma natural sin que la madre presente alguna disconformidad, solamente ocurre y en muchas ocasiones la madre ni siquiera percibe el suceso y es esto lo que lo diferencia de los otros tipos de aborto, en muchas ocasiones los óvulos fecundados son abortados de manera espontánea sin que la madre se percate que tuvo un aborto. Una de las principales causantes de los abortos espontáneos son las malformaciones cromosómicas en el embrión.

Aborto aneuploide.

Los abortos aneuploides son aquellos en los cuales los fetos presentan una alteración en el número de cromosomas (aneuploidia), según (Hoffman, 2012) describes que es por eso que generalmente los fetos aneuploides son expulsados mucho antes en relación a aquellos que tienen un complemento cromosómico normal, menciona además, que un 75% de los fetos con aneuploidía fueron abortados antes de las 8 semanas de edad gestacional y un máximo de 13 semanas de gestación. Por otra parte, un 95% de abortos aneuploides y sus anomalías cromosómicas son causados por defectos en la gametogénesis materna, por lo tanto, solo un 5% correspondería a aberraciones paternas. p.171.

Como anteriormente se comentaba las malformaciones cromosómicas son la principal causa de abortos espontáneos en las primeras semanas de edad gestacional, semanas en las cuales en muchísimas ocasiones la madre ni se percata que está en gravidez. Estos productos de concepción son imposibles de concebir, es por eso que su expulsión ocurre en la mayoría de los casos en edades gestacionales cortas.

Aborto recurrente.

Según (Hoffman, 2012) el aborto recurrente se describe como aquel que han sufrido tres o más pérdidas consecutivas de ≤ 20 semanas de edad gestacional con un peso de < 500 g. Muchas de las mujeres con el aborto recurrente tienen una pérdida embrionaria o fetal temprana. p.179. Dicha condición cuenta con diferentes términos para describirlo como aborto temprano y repetitivo, los cuales se incluyen:

- Aborto recurrente.
- Aborto espontaneo recurrente.
- Pérdida recurrente del embarazo.

Otro de los problemas reproductivos que se menciona está el aborto recurrente que puede estar ligado a diferentes patologías como es el caso del Lupus y el síndrome antifosfolipídico siendo este un aborto con orígenes multifactoriales que debe cumplir con al menos tres o más pérdidas con un mínimo de 500 gramos de peso.

Aborto inevitable.

El autor (Hoffman, 2012) comenta que este tipo de aborto es aquel en el que existe una fuga de líquido amniótico por el cuello uterino que esta dilatado que como consecuencia trae o culmina con seguridad en el aborto. La presencia de contracciones uterinas comienza a muy breve plazo y forman el aborto o surge una infección. p.176.

Como su palabra lo dice, este tipo de aborto simplemente no puede ser evitado, el líquido amniótico es sustancialmente importante para la viabilidad del producto, su importancia es transcendental y sin este la vida del feto puede verse involucrada y a eso una dilatación del cuello

uterino y contracciones de la musculatura uterina aumenta las probabilidades de aborto, ya que, es como si fisiológicamente el cuerpo materno se preparara para un parto.

Aborto incompleto.

Según (Hoffman, 2012) se describe como aquel caso en el que el orificio cervical interno está abierto y permite la salida de coágulos y sangre, cuando esto ocurre se supone que se está llevando a cabo un aborto incompleto. La hemorragia en muchos casos es causada por un desprendimiento parcial o completo de la placenta, aunque el producto y la placenta se mantengan dentro de la cavidad uterina o no hayan sobresalido a través del orificio cervical interno dilatado. En aquellos casos en los que sea antes de las 10 semanas de edad gestacional habitualmente el feto y la placenta son expulsados juntos. Sin embargo, en aquellos casos donde se mantengan más de 10 semanas de embarazo pueden salir de forma separada. p.p .171-172.

En aquellas circunstancias en las que ciertas partes que componen el feto o material placentario dentro del útero es cuando se habla de un aborto incompleto adjuntándole a dicha condición un orificio cervical interno dilatado que sangra. Además, se acompaña de dolor abdominal. Dentro de su manejo puede realizarse por medio de tratamiento médico o quirúrgico, la elección de debe basarse de acuerdo a la condición del estado clínico de la paciente y sus preferencias.

Aborto retenido.

También conocido como como pérdida temprana del embarazo; según (Hoffman, 2012) se utiliza el termino de aborto retenido para describir a aquellos productos muertos de la concepción que habían estado retenidos por semanas o meses en el útero con el orificio cervical cerrado. p. 172.

En condiciones normales cuando ocurre un aborto espontaneo lo normal es que el producto sea expulsado de la cavidad uterina materna, sin embargo, en los casos donde ocurre un aborto retenido el producto de concepción no es expulsado del útero materno y se mantiene ahí incluso por semanas lo que trae consigo que la madre no se percate de que ha tenido un aborto, la mayoría de las ocasiones la madre se entera de a pérdida al realizarse el control prenatal por medio de una ecografía.

Aborto séptico.

Según (Hoffman, 2012) en aquellos casos en los que exista un aborto retenido o incompleto que pueden generar infección y como consecuencia el síndrome de septicemia, las bacterias que colonizan los productos de concepción desencadenan en la madre una infección dentro de la cavidad uterina, esta misma puede expandirse y causar patologías como: parametritis, peritonitis, septicemia y endocarditis. Por lo general, un grave problema es que las infecciones necrotizantes graves con el síndrome de choque tóxico causado habitualmente por estreptococos del grupo A. El tratamiento es este tipo de aborto incluye aplicación inmediata de antibiótico de amplio espectro. p.172.

Cuando ocurre un aborto séptico se sabe que es causado principalmente por bacterias gram negativas, al ocurrir la pérdida se liberan múltiples sustancias que son dañinas provocando medios de infección en la madre. Su sintomatología suele ser similar a una infección de tracto digestivo y/o urinario. El uso de antibióticos de amplio espectro debe ser administrado lo más rápido posible para evitar consecuencias graves como es el caso de un shock séptico que si no se maneja se maneja de manera rápida y oportunidad puede provocar la muerte materna.

Factores de riesgo para aborto

En términos generales se van a comentar y describir los factores de riesgo en diferentes categorías:

- Factores de riesgo fetales.
- Factores de riesgos maternos.
- Factores de riesgo paternos.

Factores de riesgo de fetales.

Según (Hoffman, 2012) La mayoría de los abortos ocurren por razones cromosómicas o anomalías en el desarrollo del cigoto, el embrión o el feto incipiente o en otros casos por

alteraciones en la placenta. Generalmente, ocurren abortos aneuploides o euploides, que no son más que productos de gestación con una alteración el número de cromosomas. p.p 171-172.

Como en varias ocasiones se ha mencionado, las alteraciones genéticas son las que aumentan la incidencia de abortos en las primeras semanas de edades gestacionales, ya que, un embrión alterado genéticamente no es viable, sin embargo, una minoría ocurre en aquellos casos donde existen anomalías en la placenta

Factores paternos.

Son pocos los factores paternos que pueden contribuir al aborto, sin embargo según (Hoffman, 2012) las principales causas que pueden atribuir como factores paternos para el aborto parten de anomalías o alteraciones cromosómicas en los espermatozoides. Se toma en cuenta, además, que la edad paterna mayor guarda una tasa creciente de aborto. p.175.

Si bien es cierto que los factores de riesgo paternos para abortos son bajos, existen casos en los que se comenta la edad paterna avanzada y defectos asociados al espermatozoide ya que la calidad del semen podría vincular dicho defecto.

Factores maternos.

Infecciones.

A pesar de que son pocos los microorganismos que intervienen en los abortos. Según (Hoffman, 2012) muchas de las infecciones que pueden llegar a provocar abortos que se transmiten por vía hematológica y causan infección en la unidad fetoplacentaria, otra forma de infección es que exista una colonización del aparato genitourinario de la madre gestante. Sin embargo, hoy en día los abortos causados por infecciones son raros y poco frecuentes. p.172.

La presencia de infecciones como resfríos comunes, infecciones cutáneas no generan ningún problema tanto para la madre como para el producto. Sin embargo, en el caso de infecciones peligrosas como la vaginosis bacteriana, virus del Zika, toxoplasmosis, hepatitis, infecciones del tracto urinario, entre otras. Estas deben de ser estrictamente tratadas y vigiladas, llevar un control y tratamiento médico casi que obligatorio porque los riesgos maternos y del producto incrementan donde podrían provocar partos prematuros y bajo peso al nacer del recién nacido.

Trastornos médicos y quirúrgicos.

Son muy pocos los trastornos médicos que interfieren en la incidencia de pérdida temprana de los embarazos. Para (Hoffman, 2012) se toman en cuenta en algunos casos de pérdidas gestacionales en patologías crónicas como endocrinopatías, diabetes y tiroidopatías. Uno de los trastornos específicos que comenta la literatura es la enfermedad celíaca es un ejemplo de una enfermedad que causa infertilidad tanto en hombres como en mujeres y además de eso es una causa de abortos frecuentes. p.p 172-173.

De los trastornos médicos se pueden mencionar muchos de los cuales deben ser considerados con suma importancia más si es el caso de una mujer con recurrencia de abortos, además del síndrome antifosfolípido es recomendable sospechar de otras enfermedades como el lupus que se asocia con abortos recurrentes.

Según (Hoffman, 2012) los trastornos de la alimentación como la anorexia y la bulimia se ha estudiado que generan subfecundidad, otras como parto pretérmino y restricción del crecimiento fetal. Otro factor medico importante para tomar en cuenta es la hipertensión arterial crónica, ya que, es un trastorno frecuente que origina mayores tasas de preeclamsia y restricción del crecimiento fetal, sin embargo, son escasos los casos en cuanto a su relación con la perdida temprana del embarazo. p.173.

Si bien es el caso, las enfermedades crónicas y el embarazo no van de la mano, no solo en el sentido por el riesgo que a largo plazo pueden repercutir para la madre sino como es en el caso de una preeclamsia que es una emergencia ginecológica y la mejor acción es la inducción del parto. En casos muy diferentes como es el caso de los trastornos alimenticios donde se vincule una mala nutrición es otro factor de riesgo para la muerte espontanea de productos gestacionales.

Para (Hoffman, 2012) en cuanto a los trastornos quirúrgicos vinculados sin ninguna complicación que contienen procedimientos médico-quirúrgicos en abdomen o pelvis realizados en los inicios al inicio del periodo del embarazo, al parecer no aumentan el riesgo de sufrir un aborto. E incluso existe la posibilidad de extirpar quistes de ovario o tumores sin que el producto de concepción sufra o muera a excepción de la extirpación temprana del cuerpo amarillo a inicio

del embarazo o del ovario en el cual está. Si dicho procedimiento se lleva a cabo antes de las 10 semanas de edad gestacional habrá que administrar suplementos de progesterona. p.174.

En los casos de traumatismos mayores o de gran intensidad principalmente los que involucran el abdomen pueden involucrar pérdida fetal, pero dicha situación es más factible conforme avanza el embarazo, ya que, traumatismos en el primer trimestre muy rara vez puede conllevar a un aborto espontáneo.

Radiación y quimioterapia contra el cáncer.

Las dosis terapéuticas de radiación durante el periodo de embarazo son generadoras de abortos, sin embargo, no se conoce con precisión cual es la dosis “límite” que provocaría el aborto. Según (Hoffman, 2012) la exposición menor a 5 rads no aumenta el riesgo. En el caso de aquellas pacientes que han sobrevivido al cáncer y reciben radioterapia que incluya el abdomen y pelvis el riesgo de aborto espontaneo se ve incrementado y esto se debe a los siguientes mecanismos:

- Se produce una destrucción de las reservas de los ovocitos inducida por la radiación y esto trae como consecuencia una disminución en la fecundidad generando insuficiencia ovárica prematura.
- Existe una disminución en el volumen del útero, menor distensibilidad y daño de vasos y endotelio, esto como consecuencia de la radiación. p.174.

Si bien siempre se ha conocido, independientemente del estado de salud en el que se encuentre una persona, embarazada o no; la radiación continua nunca va a ser un buen indicador de buena salud, en el caso de las mujeres gestantes constituye un factor importante de riesgo para el producto, en aquellas mujeres sanas se exponen a tener problemas en la fecundidad y en estos casos provocar dificultades para la concepción.

Anomalías endocrinas.

Los trastornos relacionados con la tiroides por mucho tiempo se han relacionado con la pérdida temprana del embarazo. Según (Hoffman, 2012) en aquellos casos donde la deficiencia de yodo es grave puede ocasionar tasas excesivas de aborto espontáneo. En los casos donde existe

hipotiroidismo está relacionado principalmente por la tiroiditis de Hashimoto autoinmunitaria, en la cual con la edad aumenta la incidencia y el grado de intensidad. p.173.

Es importante tomar en cuenta que en los casos de endocrinopatías como lo es la diabetes mellitus insulino-dependiente, también se reporta que el riesgo de abortos espontáneos en dicha patología se ve aumentado, además, puede existir o no la presencia de malformaciones congénitas que también pueden sufrir abortos.

Factores nutricionales.

Uno de los principales malos hábitos nutricionales según (Hoffman, 2012) es la obesidad; esta se ha relacionado con subfecundidad con el riesgo aumentado de abortos y origina otras reacciones adversas en el embarazo. Una de estas reacciones negativas de mujeres embarazadas que sufren de obesidad es la presencia de abortos recurrentes. p.173.

No solo existen alteraciones por desórdenes nutricionales como es la presencia de una embarazada obesa; también ocurren casos de mujeres embarazadas con deficiencias nutricionales o la deficiencia moderada de nutrimentos, sin embargo, estos déficits no son un factor de riesgo para un aborto espontáneo o la presencia de pérdidas gestacionales, pero en aquellos casos donde la situación sea extremista como lo es en el caso de la hiperémesis gravídica grave y/o en la anorexia o la bulimia nerviosa si pueden conllevar a abortos espontáneos.

Factores químicos y ocupacionales.

Según (Hoffman, 2012) existen numerosas sustancias químicas que se dice que intervienen en la formación de malformaciones fetales, tal es el caso del benceno. Sin embargo, en muchos casos es difícil la valoración precisa de cualquier relación posible entre los agentes ambientales y el aborto espontáneo. Algunas de las sustancias a las cuales se les ha atribuido el incremento del riesgo de un aborto se mencionan: el arsénico, plomo, formaldehído, benceno y óxido de metileno. p.174.

Aunque como se mencionó anteriormente predecir la posible relación entre los factores que atribuyen al daño y en este caso los abortos. De manera independiente según las pruebas y estudios

que se aporten son prudente siempre limitar a la mujer embarazada a la exposición de sustancias químicas que pueda ser toxica.

Factores inmunitarios.

Uno de los principales factores inmunitarios que describe la literatura según (Hoffman, 2012) es el síndrome antifosfolipídico; los anticuerpos de dicho síndrome van dirigidos contra las proteínas de fijación en el plasma, dicha condición se ha vinculado fuertemente con la recurrencia de abortos en las mujeres embarazadas. Se estima que 15% de las pérdidas tenían relación con una alteración inmunitaria, aproximadamente más de 1000 mujeres con abortos recurrentes padecían de factores inmunitarios asociados. p.185.

Uno de los más relevantes síndromes asociados a la pérdida de embarazos con recurrencia es el síndrome antifosfolipídico, es importante tomar en cuenta que este riesgo se ve incrementado en aquellas mujeres que padecen lúpus eritematoso sistémico, en relación con dichos anticuerpos, los datos clínicos y las pruebas de laboratorio en conjunto han aportado diversos criterios para la identificación del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.

Según (Hoffman, 2012) una vez que se realizan las pruebas y estas son positivas se vuelven a repetir 12 semanas después como mínimo, en las cuales se atribuyen estrictas exigencias en los métodos de laboratorio y en que la interpretación de los resultados sea óptima; éste síndrome compone el único trastorno autoinmunitario que ha sido vinculado directamente con la pérdida de embarazos recurrentes.

El diagnóstico y tratamiento del SAF son vitales para el manejo de la enfermedad. Como bien se conoce desde ya, por sí mismo, el embarazo es un estado de hipercoagulabilidad y dicho síndrome que esta mediado por anticuerpos caracterizados por tromboembolismos tanto arteriales como venosos. Es importante comentar que los criterios son obtenidos con base a las complicaciones tromboembólicas, la presencia de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico y abortos recurrentes.

El SAF según (Hoffman, 2012) es una causa importante de abortos recurrentes en los embarazos, no obstante, las pérdidas pueden anticiparse antes de la décima semana del periodo de

gestación, en algunos casos las pérdidas suelen acompañarse de óbitos fetales, partos pretérmino, preeclampsia temprana, y restricción del crecimiento fetal por insuficiencia y las trombosis placentarias. p.182.

Según (Hoffman, 2012) Aun no se sabe con certeza cuales son los mecanismos por los cuales los anticuerpos antifosfolipídicos ocasionan un aborto pero se han dividido en tres categorías las cuales se mencionan:

- Trombosis: “en el inicio se creía que la trombosis provenía de la inhibición de la secreción de la prostaglandina por parte del endotelio vascular y la estimulación del tromboxano A por parte de las plaquetas. Dichas acciones culminan en vasoconstricción e intensificación. Por otra parte se ha planteado que los anticuerpos antifosfolipídicos actúan en el trofoblasto y las superficies endoteliales para inhibir la función de la anexina A5 anticoagulante natural que evita la activación del factor X y la protrombina”. p.183.

Así mismo, estos anticuerpos tienen la capacidad de activar el complemento y con esto intensificar el estado de hipercoagulabilidad y como consecuencia trombosis placentarias recurrentes.

- Inflamación. En cuanto al proceso de inflamatorio, se cree que es consecuencia de la activación de los anticuerpos antifosfolipídicos que inducen a una respuesta inflamatoria aguda a nivel local en la unidad fetoplacentaria.
- Placentación anormal: causada principalmente por acción de los anticuerpos como los mecanismos anteriores; a través de la menor expresión decidual de integrinas y cadherinas, esto a su vez trae como consecuencia puede originar inhibición en el crecimiento placentario y la aparición del sincitio. Dicha situación es de gran importancia a nivel histológico porque es una de las anomalías más frecuentemente identificada en el aborto temprano y que esté vinculado con los anticuerpos antifosfolipídicos, dicho esto es el defecto en la invasión trofoblástica residual (y no la trombosis placentaria). p.183. ver anexo 3.

Trombofilias.

Según (Hoffman, 2012) Dentro de las complejidades de la cascada de la coagulación se incluyen mutaciones monogénicas que afectan a las proteínas procoagulantes y anticoagulantes, tales proteínas tienen la función de controlar la coagulación de la sangre, por lo tanto cualquier cambio en el aspecto cualitativo y cuantitativo puede generar o agravar hemorragias o trombosis arterial o venosa. Algunas de las trombofilias, tiempo después de lograr ser identificadas, originaban mayor riesgo de resultados adversos en el periodo de gestación que incluían el aborto espontáneo temprano. p.173.

A estas alteraciones hematológicas se les conoce con el nombre de trombofilias, por dicha estas trombofilias son poco comunes, sin embargo, en aquellos casos donde la madre las padezca existe un potente riesgo tanto para la misma como para el feto. Las principales causas se deben a mutaciones en los genes del factor V de Leiden, protrombina, antitrombina y proteína C y S. Sin embargo, una demostración a consideración importante es que algunas trombofilias pueden predisponer a todas las mujeres, tomando en cuenta a las mujeres embarazadas a un mayor riesgo de tromboembolia.

Defectos en el aparato reproductor de la mujer.

En la mayoría de los casos las anomalías principalmente abarcan el útero (Hoffman, 2012) que evitan los que es el proceso de implantación del óvulo o alteran el embarazo luego de esta implantación. Las anomalías congénitas son las que al parecer ocasionan dicho problema con mayor frecuencia, sin embargo, se adjuntan también las anomalías adquiridas que también pueden llevar a pérdida del embarazo. p.175.

Una buena comprensión y conocimiento de la anatomía del aparato reproductor femenino para los conocimientos esenciales de la ginecoobstetricia, ya que, las estructuras y anatomía básicas no cambian, no obstante, su conocimiento y entendimiento de sus relaciones y funciones va en aumento. Por ventaja, los avances en la tecnología y técnicas quirúrgicas brindan un soporte a aquellas mujeres que han sufrido una alteración en su anatomía reproductiva.

Anomalías uterinas adquiridas.

Las pérdidas de los productos de gestación mayormente vinculadas con anomalías uterinas adquiridas según (Hoffman, 2012) incluyen los leiomiomas, sinequias uterinas y pólipos endometriales. Las sinequias uterinas o bien conocidas como el síndrome de Asherman son consecuencia de la pérdida de grandes zonas del endometrio por legrado o técnicas ablativas. En el caso de aquellas mujeres que padecen de leiomiomas; los abortos espontáneos ocurridos en dichos casos se deben a que están cerca del sitio de la implantación en la placenta. p.181.

Insuficiencia cervicouterina.

Según (Hoffman, 2012) la insuficiencia cervicouterina no genera abortos en el primer trimestre, pero si se acompaña de un mayor riesgo de pérdida de abortos en el segundo trimestre, habitualmente se presenta por expulsión del producto a través de la dilatación indolora del cuello uterino posterior a las 16 y 18 semanas de edad gestacional. Una de las causas por las cuales dicha insuficiencia puede aparecer ulterior a un traumatismo quirúrgico u obstétrico y también se asociado con un defecto molecular en el proceso de la síntesis de colágeno.

Dicha alteración es una entidad obstétrica que por desgracia si trae consecuencias en el proceso del embarazo generando la pérdida del producto en estadíos avanzados del embarazo. Tiene la ventaja de solucionarse por medios quirúrgicos y la técnica que utilizan se le llama cerclaje cervical.

Diagnóstico.

La exploración ginecológica desde el inicio del embarazo en el primer trimestre es fundamental según (Hoffman, 2012) toda paciente que consulte con dolor y sangrado vaginal en periodo de gestación debe ser estudiada y explorada por el equipo de salud y ginecólogo, el embarazo ectópico, la torsión de ovarios y otros tipos de aborto deben de ser estudiados porque pueden simular la amenaza de aborto y descartarlos es un hecho importante. La medición de la gonadotropina coriónica humana y progesterona permite asegurar si el feto se encuentra vivo y dentro de la cavidad uterina. p.175.

No solo pruebas complementarias como las mediciones de la gonadotropina y niveles de progesterona pueden validar si existe o no vida intrauterina, el uso del ultrasonido actualmente

permite la valoración más del sitio y de la viabilidad del embarazo, por lo tanto, es una manera más exacta si el feto tiene vida, los latidos cardíacos y la cantidad de sangre. Un examen físico ginecológico para explorar el cuello uterino por medio de la especuloscopia.

Tratamiento médico.

En el caso de una amenaza de aborto, según (Hoffman, 2012) si la pérdida de sangre persiste o es abundante se debe de medir los niveles del hematocrito. En aquellos casos donde la anemia basta para provocar anemia o hipovolemia se debe de indicar la evacuación del embarazo, sin embargo, en aquellos casos en los que el feto esté vivo algunos autores indican realizar la transfusión sanguínea. p. 176.

Es importante mencionar que en aquellos casos donde existan mujeres sin indicación de evacuación uterina, se recomienda que la paciente se mantenga en reposo absoluto, sin embargo, autores mencionan que no se sabe con certeza cierta si esta medida disminuye el riesgo del aborto y los resultados.

Síndrome antifosfolípídico.

Definición.

Según (Cruz, 2016) se define como aquella entidad en la cual confiere al paciente un estado hipercoagulable en donde el riesgo de trombosis es elevado, éstas trombosis suelen ser venosas o arteriales. Todo este síndrome es secundario a la activación o producción de anticuerpos que van dirigidos contra diferentes lípidos de la membrana celular; dichos anticuerpos se les conoce como anticardiolipinas (IgM, IgG), anti-B2glicoproteína-1 y anticoagulante lúpico. p.257.

Quien lo padece son pacientes que tienen a repetición eventos tromboticos venoarteriales, en los cuales dichos eventos pueden ser de difícil control o en algunos casos hasta mortales, esto sin tomar en cuenta cuando se trata de pacientes que no se encuentren en un estado hipercoagulable como el embarazo.

Epidemiología del SAF.

Para (Barreno, 2018) “La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) en la población general es de 1 a 5%. Aunque sólo una minoría de estas personas desarrollan síndrome antifosfolípidos (SAF), la estimación epidemiológica indica que la incidencia es de alrededor de cinco casos nuevos por cada 100,000 personas al año y la prevalencia es de 40-50 casos por cada 100,000 habitantes”. p.98.

Según (Barreno, 2018) En un 13% los anticuerpos antifosfolipídicos son positivos en pacientes con accidente cerebrovascular, un 11% es representado por pacientes con infarto agudo de miocardio y un 9,5% en pacientes con trombosis venosa profunda, en cuanto a las mujeres embarazadas representa un 6% de la morbilidad. Para aquellos individuos conocidos sanos el riesgo es menor al 1%. p.98.

En aquellos casos donde existen pacientes que padecen de LES para (Barreno, 2018) cabe mencionar que “40-50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) también tienen SAF.2 La prevalencia de aFL en pacientes con LES varía de 15-34% para el anticoagulante lúpico, de 12-44% para anticardiolipina y de 10-19% para anticuerpos anti-β2- glicoproteína. De los pacientes con LES que son positivos para aFL, de 20-50% desarrollarán trombosis”. p.99.

Según (Quintana, 2019) el síndrome antifosfolipídico representa una incidencia de 5 casos por cada 100 mil y mantiene una prevalencia de de aproximadamente 40 a 50 casos por 100 mil habitantes para países desarrollados, un 1-5% de población sana puede o no mantener anticuerpos antifosfolipídicos positivos en títulos bajos sin asociar manifestaciones clínica de la enfermedad.p.16.

La aparición de casos nuevos en cierta población debe ser considerada, ya que, el síndrome puede aparecerse con anticuerpos positivos aunque el paciente no permanezca con manifestaciones clínicas lo cual es importante que ante pacientes femeninas con antecedentes de pérdidas gestacionales, cuadros trombóticos como es el caso de TVP levantar las sospechas del síndrome y mantener a dicha paciente como sospechosa de la enfermedad.

Dentro de las características epidemiológicas puede cambiar dependiendo de la región geográfica. En uno de los estudios más grandes y populares de Europa los cuales realizaron un estudio el cual de forma de prospectiva las características clínicas y epidemiológicas del síndrome en un lapso de tiempo de 10 años en diferentes y múltiples sitios de Europa en los cuales se incluyeron 13 países europeos. En el estudio se analizaron e identificaron alrededor de 1000 pacientes que reunían los criterios que clasificaban al síndrome. p.16.

Uno de los estudios de mayor predominio clínico a nivel de la reumatología es el comentado e incluyen datos importantes de la enfermedad y sus diferentes manifestaciones epidemiológicas y cómo manejar la enfermedad, las características del análisis permiten orientar al personal médico con lo que respecta al tratamiento y manejo de la enfermedad.

Según (Quintana, 2019) en el estudio en relación con los datos epidemiológicos revela lo siguiente:

Se observó un predominio del género femenino con una relación 5:1 (82% vs 18%) y de la raza caucásica (98.5% de la muestra). La edad media de inicio de la enfermedad fue de 34 años. Más de la mitad de los pacientes fueron clasificados como SAAF primario (53%) y un 47 % como SAAF secundario. p.17.

El género femenino es el que abarca con mayor magnitud y cantidades la patología el cual está compuesto por eventos ginecológicos trombóticos los cuales incluyen las trombosis venosas profundos y las pérdidas gestacionales tempranas y/o tardías. La edad promedio abarca la edades en las cuales las mujeres son más reproductivas por lo tanto este factor es el que más influye en las apariciones de los eventos sindrómicos.

Fisiopatología.

Según (Quintana, 2019) en relación a los diferentes mecanismos fisiopatológicos indica que la formación de los anticuerpos antifosfolipídicos, los cuales son característicos del síndrome, se indica que dichos anticuerpos no son los únicos mediadores en el cuadro fisiopatológico para el desarrollo de trombóticos y obstétricos debido a que se necesita otro factor desencadenante para la presencia clínica de la enfermedad. El mecanismo por el cual la enfermedad se desarrolla no está claramente definido, sin embargo, el autor incluye la presencia de agentes infecciosos, se cree que se debe a secuencias moleculares de antígenos microbianos o alteraciones del plegamiento de

la beta2-glicoproteína a esta unirse a las bacterias. Para la presencia del síndrome se han identificado diferentes agentes genéticos entre los cuales se encuentran HLA-DR4 y HLA-DRw53. Otros que no se vinculan con HLA son: IRF5 y el STAT4. p.4.

Una de las formas de desencadenarse la enfermedad es por medios de agentes infecciosos que logran reactivar la genética de las pacientes que contraen el síndrome, agentes no modificables como los genes promueven a la formación de anticuerpos antifosfolipídicos que en un futuro van a promover al desarrollo de la patología como es el caso de las infecciones.

Según (Quintana, 2019) cuando los anticuerpos se unen a la beta2-glicoproteína y/o fosfolípidos de membrana (endotelio, plaquetas, leucocitos, trofoblastos) se da una serie de eventos y mecanismos de transducción que llevan a la célula hacia un fenotipo protombótico e inflamatorio. Al realizarse una interacción entre el complejo antígeno-anticuerpo y la célula se da inicialmente a través de receptores tipo TOLL y NOD, sobre todo de TLR2, anexina y LRP8 (receptor de lipoproteína de baja densidad relacionado con la proteína 8). Una vez activos dichos receptores se da la regulación al alta de moléculas como es el caso del factor tisular, activación del complemento, activadores de plasminógeno, receptores de fibrinógeno y activación de neutrófilos y monocitos. p.4

El principal agente causal de los eventos trombóticos e inflamatorios se relacionan con los fosfolípidos de la membrana principalmente por anticuerpos antifosfolipídicos como es el caso de la beta2-glicoproteína a los receptores de membrana que más adelante inician el evento antígeno-anticuerpo y célula por medio de los receptores de membrana los cuales activos regulan las moléculas.

Para (Quintana, 2019) en relación con las principales complicaciones del embarazo, la patogénesis cambia dependiendo del tiempo de presentación de las mismas (temprana vs tardía). El autor propone que los abortos recurrentes en pacientes diagnosticadas con síndrome antifosfolipídico están relacionados con un efecto inhibitorio directo de los anticuerpos sobre el crecimiento de las células trofoblásticas. En cuanto a las complicaciones tardías del embarazo se cree que ocurren más que todo por un fallo inducido por anticuerpos antifosfolipídicos de las vellosidades trofoblásticas para remodelar adecuadamente las arterias espirales maternas, lo cual lleva a un compromiso del flujo sanguíneo materno y la consecuencia es: lesión hipoxica,

inadecuado aporte de nutrientes al feto, y flujo de alta velocidad que trae como consecuencia ocasiona daño placentario .p.4.

El síndrome antifosfolipídico además de ser un estado trombótico abarca un conjunto de mecanismos fisiopatológicos y un complejo grupo heterogéneo de anticuerpos antifosfolipídicos que de manera temprana son los causantes de los abortos a repetición y más adelante van a ser los encargados de alterar las células trofoblásticas de la placenta y que como consecuencia van a generar una hipoxia y con esto la muerte del feto, es por esto, que la detección temprana de los anticuerpos antifosfolipídicos en las mujeres embarazadas es primordial para el diagnóstico y manejo con el fin de llevarle a la paciente un control óptimo evitándole de esta manera al feto las principales complicaciones del síndrome.

La presencia en que se presentan los anticuerpos antifosfolipídicos y cómo afecta el remodelamiento de las arterias espirales de la madre se ha investigado de forma más amplia los anticuerpos anti beta2-glicoproteína, ya que, el autor indica que se expresa de forma constitutiva en la superficie de los trofoblastos de las células placentarias y también en las células endoteliales de la decidua materna. Al unirse los anticuerpos con el antígeno y activar de forma secundaria los receptores como LRP8 en modelos in vitro, ocurre la inhibición de la migración trofoblástica, disminución de factores antigénicos trofoblásticos y un deterioro en las interacciones del trofoblasto con el endotelio.p5.

Si bien es cierto los principales encargados de las alteraciones placentarias son los anticuerpos antifosfolipídicos en donde se involucra con mayor peso a la beta 2- glicoproteína como la principal agente causal de las alteraciones trofoblásticas de placenta y que posteriormente esto traerá los eventos trombóticos y un deterioro de las células del endotelio placentario, por lo tanto, es fundamental brindar un tratamiento oportuno que evite las consecuencias que dichos anticuerpos pueden generar sobre la placenta materna que es la que brinda los nutrientes al feto.

Anticuerpos antifosfolipídicos.

Para (Valverde, 2020) los anticuerpos antifosfolipídicos pertenecen al grupo de IgM, IgG e IgA los cuales se dirigen hacia proteínas de unión a fosfolípidos, los que cuentan con mayor relevancia clínica corresponden a: anticuerpos anticardiolipina, anti beta2-glicoproteína,

glicoproteína 1 y anticoagulante lúpico. Sin embargo, en aquellas situaciones en las que se encuentre la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos no es exclusiva de los pacientes con SAF, sino que hasta en 1 a 5% de individuos sanos sin antecedentes trombóticos pueden manifestar positividad.

El síndrome antifosfolipídico abarca un conjunto variado de anticuerpos que se relacionan con las inmunoglobulinas que son las encargadas de unirse a los fosfolípidos de membrana y desencadenar una cascada inflamatoria y pro trombótica que posteriormente va a desencadenar eventos trombóticos a nivel placentario y generar complicaciones para el aporte nutritivo al feto y como consecuencia su muerte. p.p43-44.

Los anticuerpos antifosfolipídicos se encuentran positivos en alrededor del 15% de la población de las mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes, siendo esta patología una de las principales etiologías adquiridas asociadas a las muertes fetales recurrentes. A nivel placentario el principal antígeno que se asocia con la morbilidad es la Beta 2 glicoproteína 1, específicamente los anticuerpos dirigidos hacia el primer dominio de la molécula. Sin embargo, el autor agrega lo siguiente “El estudio prospectivo multicéntrico PROMISSE ha demostrado que el principal marcador serológico predictor de un resultado obstétrico adverso corresponde al Anticoagulante Lúpico”.p.44.

La beta2 glicoproteína forma parte del principal agente causal de las muertes fetales en mujeres diagnosticadas con síndrome antifosfolipídico, es el anticuerpo con mayor predominio de los tres principales de la enfermedad, se cree que está relacionada con los eventos trombóticos placentarios y es el que mayor se asocia con las muertes fetales.

Fisiopatología de los anticuerpos antifosfolipídicos.

Su mecanismo está relacionado según (Valverde, 2020) con el trofoblasto el cual se asocia a trombosis, inflamación, apoptosis y disfunción en la inmunomodulación, así como el daño a nivel de las células endometriales lo cual se propone como parte de la patogénesis de la enfermedad. a nivel histopatológico se ha demostrado mayor trombosis e infarto en la placenta de las pacientes con SAF en relación a los controles normales, dichos hallazgos en conjunto con inflamación

placentaria mediada principalmente por la activación del complemento forman parte del proceso de la enfermedad.p.44.

La afectación del trofoblasto es la de mayor afectación a nivel obstétrico en el síndrome antifosfolipídico que posterior a su daño es el encargado de las muertes fetales, la presencia del anti beta 2 glicoproteína es el inmunomodulador encargado de dicha afectación y sus consecuencias negativas a nivel materno y fetal, por lo tanto, el diagnóstico y la determinación de los anticuerpos antifosfolipídicos son vitales para su atención.

Por otra parte, según (Valverde, 2020) se ha demostrado que los anticuerpos antifosfolipídicos mediante el receptor TLR4 generan una activación patológica de las líneas celulares trofoblásticas en particular HTR8 generando una inflamación descontrolada y apoptosis celular. Similarmente los anticuerpos anti beta2 glicoproteína1 se han vinculado con la disminución de la interleucina 6, la expresión STAT 3, integrinas y secreción de la gonadotropina coriónica humana por parte de las células del trofoblasto, lo que se vincula con una placentación defectuosa al disminuir la migración, invasión y diferenciación celular placentaria.p.44.

Los receptores del síndrome antifosfolipídico son los que provocan alteración a nivel del trofoblasto placentario y causan una inflamación descontrolada y la muerte celular programada, llevando a la placenta a la formación de trombos que son los que caracterizan a la patología y su relación con las muertes fetales tanto tempranas como tardías.

Para (Valverde, 2020) el estado protombótico del SAF puede llevar a vasculopatías sobre las arterias espiraladas uterinas lo que trae como consecuencia una disminución del flujo sanguíneo materno hacia el espacio intervelloso, generando una insuficiencia útero placentario y que a largo plazo puede llevar a restricción del crecimiento intrauterino, oligoamnios, distress fetal o muerte fetal. Dichas la anterior manifestación se realiza una extrapolación de riesgo de acuerdo al perfil del anticuerpo expresado por las pacientes.

Las alteraciones de la patología a nivel de la placenta al producir vasculopatías va a generar una serie de eventos y problemas para el desarrollo fetal causándole de esta forma alteraciones a nivel intrauterino las cuales pueden generar manifestaciones extrauterinas al recién nacido causándole al mismo una serie de complicaciones.

El anticoagulante lúpico es el principal predictor de trombosis y pérdidas gestacionales y la triple positividad considerada como la presencia de anticuerpos anticardiolipina, anti beta 2-glicoproteína 1 y anticoagulante lúpico donde el último se asocia con una mayor cantidad de manifestaciones tromboticas como: pre eclampsia, morbilidad obstétrica relacionada a SAF, RCIU (retraso intrauterino del crecimiento por sus siglas en español) y parto pre-término. En cuanto a las probabilidades de una mujer con SAF el autor detalla lo siguiente “La probabilidad de alcanzar un embarazo exitoso al término ronda el 30% en aquellas pacientes sin tratamiento, se aproxima al 50% en pacientes tratadas únicamente con AAS a bajas dosis y del 70% en aquellas con terapia dual HBPM + AAS”.p.45.

El éxito de embarazo sin complicaciones en una paciente con síndrome antifosfolipídico y un adecuado tratamiento se incrementa en relación a aquellas que no se apegan a una terapia adecuada o sin tener un tratamiento conveniente. El SAF y su asociación a la triple positividad aumentan el riesgo de mayores eventos y complicaciones asociadas a la enfermedad, ya sea obstétricas y la asociación a las muertes fetales y su recurrencia.

En relación con el efecto del tratamiento y su mecanismo de acción (Valverde, 2020) indica lo siguiente:

El éxito de estas terapias no se basa únicamente en sus efectos antitrombóticos, sino que los efectos del AAS en la disminución de moléculas asociadas al desarrollo de la preclamsia, como lo son el Tromboxano A2 y Prostaglandina I2, además de la sobrerregulación de la producción de Interleucina 3; asimismo, la HBPM tiene propiedades antiinflamatorias principalmente sobre la cascada del complemento y características antiapoptóticas.p.45.

La aspirina al ejercer un efecto antiinflamatorio y de antiagregante plaquetario se utiliza como terapia de apoyo en pacientes con diagnóstico, sin embargo, en el caso de la heparina de bajo peso molecular la terapia tiene como función (además de ser anticoagulante) un efecto antiinflamatorio actuando sobre la cascada de la coagulación.

Según (Valverde, 2020) el manejo del SAF debe de basarse de acuerdo al conjunto de manifestaciones y perfil de anticuerpos que la paciente presente en el momento en que estos anticuerpos son determinados, por lo tanto se deben de tomar en cuenta los factores clínicos, con

el fin de aumentar las probabilidades de embarazo a término con la menor cantidad de complicaciones. p.45. El autor hace mención al manejo para aquellas sin datos de eventos trombóticos e indica lo siguiente:

En aquellas pacientes sin historia de trombosis o complicaciones obstétricas, pero con un perfil de anticuerpos antifosfolipícos de alto riesgo persistencia de positividad del anticoagulante lúpico o pacientes triples positivas se recomienda utilizar tratamiento con AAS a dosis bajas desde el inicio del embarazo.p45.

La historia clínica de una paciente con SAF puede ser determinante en su manejo, como el autor indica el principal manejo para mujeres embarazadas y que padecen de síndrome antifosfolipídico es con dosis de aspirina con el fin de aplacar el estado pro trombótico que ejercen los anticuerpos antifosfolipídicos sobre el embarazo principalmente por la acción de la beta 2-glicoproteína. Las pérdidas gestacionales pueden evitarse si se hace un adecuado manejo pre concepcional con un equipo médico preparado que abarque personal multidisciplinario.

Interpretación de los anticuerpos.

Según (Quintana, 2019) lo más recomendable es realizar la medición de los tres principales anticuerpos ya mencionados, la importancia de determinar dichos anticuerpos es poder tener un perfil completo de los mismos. Además, algunas pacientes pueden ser positivas solo a un anticuerpo. En relación a los métodos utilizados para la detección de los anticuerpos antifosfolipídicos se indica lo siguiente:

Los anticuerpos anti-B2 glicoproteína y anti-cardiolipina se miden por inmunoensayo (ELISA) en fase sólida. Se consideran positivos si se detecta la presencia de IgG o IgM en títulos moderados o altos, aunque los IgG son los que tienen una mayor asociación con trombosis. Se definen como títulos moderados o altos aquellos >40 Unidades internacionales de IgG (GPL en sus siglas en inglés), IgM (MPL en sus siglas en inglés) o superiores al percentil 99. p.7.

El método de detección por ELISA es uno de los más utilizados para la determinación de anticuerpos antifosfolipídicos y muchas otras entidades de diferentes patologías. Brinda con precisión los resultados de los anticuerpos y con esto poder desencadenar el tipo de diagnóstico y manejo para una paciente que padezca de la patología.

Para (Quintana, 2019) agrega que el perfil de alto riesgo de los anticoagulantes antifosfolipídicos positivos se refiere con o sin títulos altos y moderadamente altos de anticardiolipinas IgG e IgM o anti beta 2 glicoproteína 1 IgM o IgG en donde este último es el que en mayores ocasiones se asocia a los eventos trombóticos. En cuanto al perfil de moderado riesgo está definido como un anticoagulante lúpico negativo, pero cuando alguno de los otros anticuerpos es positivo en títulos moderados o altos. El perfil de bajo riesgo se representa cuando existen resultados negativos para el anticoagulante lúpico y solo títulos bajos de alguno de los otros anticuerpos. p.8.

La determinación, identificación de los diferentes anticoagulantes antifosfolipídicos son fundamentales en el proceso de diagnóstico de una paciente con síndrome antifosfolipídico debido a que estos van a poder clasificar a la paciente con lo que respectan los criterios diagnósticos de la patología.

Criterios diagnósticos de síndrome antifosfolipídico.

Según (Quintana, 2019) actualmente, se utilizan los criterios de Sapporo, los cuales se establecieron en Japón en 1998 y su última actualización se valida en Sídney en el año 2006. Es importante indicar que dichos criterios tienen el fin de clasificar, es decir, se usan con el objetivo de homogenizar los casos para efecto de una investigación. Dado que dichos criterios no abarcan todo el espectro del síndrome, muchos médicos y equipo de salud los utilizan como una guía y no como una regla rígida para el diagnóstico. p.9.

Los criterios de Sídney han sido modificados en un par de ocasiones debido a que conforme la enfermedad se ha ido descubriendo se ha demostrado que los auto anticuerpos antifosfolipídicos han ido siendo descubiertos y abriendo diferentes brechas y expansión de la enfermedad, es por esto que los criterios han sufrido modificaciones, tienen la función de orientar al equipo de salud ante un caso sospechoso de síndrome antifosfolipídico, que al final la más beneficiada va a ser la paciente, ya que, el síndrome debe y tiene que ser tratado oportunamente.

Diagnóstico de síndrome antifosfolipídico.

Según (Medina, 2005) en relación al diagnóstico del síndrome antifosfolipídico indica que para recibir el mismo se debe manifestar por la presencia de al menos uno de los dos criterios clínicos (trombosis vascular o morbilidad en el embarazo) y al menos uno de los criterios serológicos que son: presencia de anticoagulante lúpico positivo o títulos medio altos de anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM los cuales deben ser dependientes de la beta2 glicoproteína y deben ser confirmados en 2 ocasiones por separado en un lapso de tiempo de al menos 6 semanas de intervalo según los criterios de Sapporo y los criterios modificados de Sídney. p.5.

Los criterios son utilizados con el fin de orientar al médico a diagnosticar a las pacientes que padecen de la enfermedad, son criterios importantes, ya que, toman en cuenta la clínica de la paciente y la presencia o ausencia de los principales anticuerpos. Es importante respetar el intervalo de tiempo, ya que, algunos de los anticuerpos antifosfolipídicos pueden en ocasiones reportarse como negativos y luego tornarse positivos.

Criterios clínicos.

Para (Quintana, 2019) los criterios se explican de la siguiente manera:

Trombosis vascular.

Se describen aquellos casos en los que existen mayor o igual episodios clínicos de trombosis arteriales, venosas o de pequeño vaso. La trombosis debe ser identificada y corroborada de manera objetiva. En caso de que el diagnóstico sea histopatológico no debe de existir inflamación a nivel de la pared vascular.

Morbilidad obstétrica.

Se define como aquellos casos en los que existe un mayor o igual de muertes no explicadas de un feto que debe de tener una morfología completamente normal de mayor o igual a 10 semanas de edad gestacional, mayor o igual a un parto pretérmino de un feto morfológicamente normal, mayor o igual de 34 semanas de gestación producto de pre-eclampsia, eclampsia o datos de insuficiencia placentaria. Más de 3 o igual a pérdidas gestacionales consecutivas con menos de 10 semanas de gestación habiendo excluido otras causas maternas y paternas.

Criterios de laboratorio.

Debe de existir la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos mayor o igual a dos ocasiones en un intervalo de tiempo de 12 semanas y mayor de 5 años de las manifestaciones clínicas. En relación a la positividad de anticuerpos se define como mayor o igual a uno de los siguientes: 1) anticoagulante lúpico positivo, 2) Títulos medios o altos de anti-cardiolipina de tipo IgG o IgM y 3) Títulos medios o altos de anti B2 glicoproteína I de tipo IgG o IgM.p.9.

Los criterios de Sídney son un conjunto de criterios clínicos los cuales se utilizan para orientar al personal de salud a realizar una guía para diagnosticar a un paciente con síndrome antifosfolipídico ya sea de tipo obstétrico y trombótico, fueron revisados y modificados en el año 2006 y deben de cumplirse con ciertas reglas para llegar a un diagnóstico más certero.

Clínica.

El síndrome antifosfolipídico está compuesto por un conjunto de manifestaciones clínicas las cuales pueden abarcar diferentes órganos y/o sistemas del cuerpo humano; que lo caracteriza por presentar revelaciones muy heterogéneas.

Para (Valverde, 2020) en relación a las manifestaciones clínicas clásicas indica que la mayoría corresponden a eventos de tipo vascular con predominio de trombosis venosas profundas en miembros inferiores, tromboembolia pulmonar, eventos isquémicos cerebrales y un grupo amplio de manifestaciones obstétricas de las anteriores abarcan la clínica más importante y característica de la enfermedad y son las de mayor frecuencia. Por otra parte se adjuntas también cuadros clínicos menos severos y más infrecuentes como es el caso de la trombocitopenia, anemia hemolítica antigipática, nefropatías, engrosamiento valvular cardíaco.p.44-45.

Ya en varias ocasiones se ha mencionado que las principales manifestaciones son trombosis venosas y arteriales también aquellas manifestaciones obstétricas, a continuación se detallarán las diferentes manifestaciones del síndrome:

Trombosis arteriales y/venosas.

Para (Sobrino, 2017) cualquier vaso puede ser afectado por el síndrome antifosfolipídico sin importar el calibre y localización, ya sea arteria o vena. La trombosis venosa profunda (TVP

conocida por sus siglas) suele ser la presentación más frecuente que si bien es cierto más adelante trae como consecuencia la presencia de tromboembolismo pulmonar (TEP conocido por sus siglas) y secundario a esto producir una hipertensión pulmonar. Mientras tanto, a nivel pulmonar la afectación ocurre más a nivel cerebral ocasionando accidentes cerebrales isquémicos o bien isquemias cerebrales transitorias. De las manifestaciones más atípicas se encuentran síndrome coronario agudo, trombosis hepática arterial o venosa, mesentérica o esplénica, insuficiencia pancreática secundaria a infarto vascular agudo. p.1553.

Las manifestaciones del síndrome son bastante considerables si se toma en cuenta que se trate de una paciente sin un diagnóstico oportuno y a tiempo. Es importante realizar un adecuado examen físico e historia clínica en aquellos pacientes que presenten manifestaciones similares a estas, aunque las posibilidades sean bajas y se tomen en cuenta otras patologías es importante no excluir dicha patología, ya que, a largo plazo las consecuencias pueden ser inmensas.

Manifestaciones obstétricas.

Para (Quintana, 2019) divide a las manifestaciones obstétricas entre tempranas y tardías, explica que aquellas pérdidas fetales tempranas son las más frecuentes e involucra abortos recurrentes antes de la décima semana de edad gestacional, en cuanto a las manifestaciones tardías abarcan el retraso de crecimiento intrauterino, pre-eclampsia, eclampsia y pérdidas gestacionales.p.5.

Dentro de la clínica del SAF las manifestaciones de tipo obstétrico abarcan sino una de las áreas más importantes de la enfermedad, las pérdidas gestacionales no solo son recurrentes sino que además de la dificultad que esto genera los riesgos de que una siguiente pérdida aumenta conforme existan más antecedentes de abortos en la paciente, a eso sumándole si el síndrome se asocia a triple positividad y al lupus eritematoso sistémico.

Según (Sobrino, 2017) narra que los abortos recurrentes (más de 3 pérdidas consecutivas) son las manifestaciones obstétricas más frecuentes que característicamente son antes de las 10 semanas de edad gestacional. También comenta, que dentro de las manifestaciones también están las muertes fetales después de las 10 semanas de embarazo sin ninguna explicación, preeclampsia, y partos prematuros antes de las 34 semanas de gestación. p.1553.

Dentro de las afectaciones que más tendencia a la exacerbación de la enfermedad son los abortos espontáneos en aquellas mujeres que sean jóvenes y aparentemente conocidas sanas, es importante que ante la presencia de una paciente con pérdidas gestacionales recurrentes pensar y tener la malicia de encaminarse a un diagnóstico del síndrome antifosfolipídico, ya que, no solo es una afectación física para con la paciente sino un daño emocional en aquellas mujeres que desean ser madres.

Trombosis venosas en síndrome antifosfolipídico.

Según (Contreras, 2016) la manifestación inicial en los casos que se presentan síndrome antifosfolipídico se manifiesta por medio de la trombosis venosas profundas específicamente en miembros pélvicos y se indica que el riesgo de recurrencia en aquellos casos en los que no exista un tratamiento anticoagulante varía de 50 a 67 % por año, es por esto que debido al alto porcentaje y posibilidades de que exista trombosis el paciente está en la casi obligación absoluta de recibir anticoagulación.

Las terapias con medicamentos que mitiguen el estado hipercoagulable del síndrome antifosfolipídico son fundamentales y casi que vitales para la supervivencia de los pacientes enfermos con SAF, debido al estado trombótico de la enfermedad los anticoagulantes son necesarios para evitar el desarrollo de las manifestaciones trombóticas, y el riesgo se incrementa si la paciente está embarazada y si padece de un SAF secundario a LES.

Manifestaciones renales.

Según (Sobrino, 2017) la prevalencia de pacientes con enfermedad renal es alrededor del 2,7 y 25% de los casos. Se han descrito casos en los que existe estenosis de la arteria renal, infarto renal, trombosis de la vena renal y microangiopatía trombótica. Otras de las manifestaciones clínicas renales se encuentran también micro hematuria, proteinuria, en raras ocasiones rango nefrótico o insuficiencia renal. La elevación de la presión arterial (HTA como se conoce por sus siglas) está presente en todos los casos, en muchas ocasiones la nefropatía es la única manifestación clínica.p.1554.

Otra clínica muy florida son las alteraciones renales que pueden o no aparecer, sin embargo, en aquellos casos en los que las manifestaciones renales se presentan es de suma importancia tratarlas y hacer diagnósticos oportuno, ya que, a largo o corto plazo las consecuencias podrían llegar a ser significativas.

Según (Pérez, 2017) en relación a la histopatología del SAF a nivel renal indica que las lesiones oclusivas de pequeños vasos son debido a una hiperplasia fibrosa y/o fibrocelular de la capa íntima de las arterias interlobulares, organización de trombos con o sin recanalización, en arterias y arteriolas, atrofia cortical isquémica subcapsular de localización focal, zonas de atrofia tubular (tiroidización tubular) y microangiopatía trombótica.p.7.

Los defectos oclusivos siempre van a abarcar una cadena de problemas en cualquier órgano del cuerpo humano, sin embargo, a nivel renal y siendo este uno de los principales órganos diana la afectación logra ser más severa y una de las de mayor atención que el personal de salud tratante debe mantener vigilado, debido a que los procesos oclusivos son causados por un conjunto de trombos en diferentes partes del riñón.

Por otra parte (Pérez, 2017) en relación sobre las características y la presencia de los trombos a nivel renal lo siguiente:

Se caracteriza por la presencia de trombos de fibrina, sin depósitos de inmunoglobulinas, en las arterias preglomerulares, capilares glomerulares y pequeñas arterias interlobulares. Asimismo, se ha descrito a nivel glomerular un incremento aparente del número de asas capilares, con duplicación de la membrana basal y fruncimiento característico de su capa externa. Estas alteraciones no son patognomónicas ya que también han sido observadas en el LES asociado o no a SAF.p.9.

El hecho de que a nivel histopatológico existan hallazgos patognomónicos que hace una referencia exacta y característica del síndrome antifosfolipídico secundario a lupus eritematoso sistémico, esto genera hasta cierto punto ventaja porque permite un reconocimiento de la enfermedad y a largo plazo el conocimiento y expansión clínica de su manejo, debido a que las afectaciones a nivel renal son muy considerables y de las más críticas.

Manifestaciones cardíacas.

Como describe (Sobrino, 2017) con relación a la clínica cardíaca comenta lo siguiente:

Aparte de la enfermedad arterial coronaria trombótica, las anomalías valvulares (engrosamientos y vegetaciones) constituyen la afectación cardíaca más importante. Están presentes en más de un tercio de los pacientes con SAF y suelen ser asintomáticas. La válvula más afectada es la mitral, seguida de la válvula aórtica. Otros tipos de afectación cardíaca incluyen: trombos intracardíacos (simulando un mixoma) y disfunción ventricular. p.1554.

Si bien es importante reconocer que un manejo óptimo para tratar el SAF no está plenamente establecido, sin embargo, es importante considerar que en aquellos pacientes en los que existan antecedentes hematológicos, tales como, eventos trombocitos es importante ser exhaustivo e investigar más, ya que, las manifestaciones cardíacas son relevantes.

Manifestaciones cutáneas.

Como describe (Sobrino, 2017) la livedo reticularis es la manifestación cutánea más característica y significativa que representa un 25% de los pacientes con SAF. Es considerado un hallazgo clínico muy importante que debe generar malicia y encaminarse a un diagnóstico de SAF. Además, es significativo reseñar que la livedo reticularis es un factor de riesgo totalmente independiente de la trombosis arterial. Cuando ocurre una oclusión de las arterias y arteriolas distales pueden generar consecuencias isquemia, gangrena y necrosis digital. Otras manifestaciones clínicas se comentan: úlceras, fenómeno de Raynaud, tromboflebitis, hemorragias en astilla, purpura y equimosis. p.1554.

Las clínica dermatológica podría convertirse es una de las formas diagnosticas de AFS más difíciles si solo se toman estas en cuenta, ya que, hay muchas otras enfermedades con clínica muy similar a estas que pueden generar un retraso en el diagnóstico de la enfermedad. Es importante tomar en cuenta la livedo reticularis como una “guía” diagnostica para el SAF. Ver anexo 4.

Manifestaciones pulmonares.

De acuerdo a (Sobrino, 2017) en cuanto a las manifestaciones a nivel pulmonar se refiere a lo siguiente “Las principales manifestaciones pulmonares no trombóticas son la hemorragia intraalveolar, el síndrome de distrés respiratorio agudo y la alveolitis fibrosante”. p.1554.

Manifestaciones osteoarticulares.

Para (Sobrino, 2017) las manifestaciones de tipo osteoarticular se describen a continuación:

Las artralgias son ampliamente descritas en el SAF independientemente del tipo, sin embargo, la artritis se describe fundamentalmente en el SAF asociado a LES. La osteonecrosis avascular aparece igualmente en ambas entidades, SAF aislado o asociado. Debería considerarse la detección de anticuerpos aFL en todos los casos con osteonecrosis sin factores precipitantes conocidos. p.1554.

De las manifestaciones osteoarticulares son más asociadas a otras patologías que se caracterizan más por procesos osteoarticulares como es el caso del lupus eritematoso sistémico que por el síndrome antifosfolipídico propiamente dicho. Sin embargo, es importante no descartar exámenes complementarios con el fin de detectar anticuerpos que lo asocien al SAF.

Manifestaciones oculares.

Según (Sobrino, 2017) las manifestaciones oculares abarcan con amaurosis fugax, defectos del campo visual, visión borrosa o pueden cursar de manera asintomática. El segmento con mayor afectación es el posterior, trayendo como consecuencia isquemia e infarto de la retina secundarios a oclusiones de vasos pequeños, oclusión de la vena o arteria central de la retina o neuritis óptica de origen vascular.p.1554.

El síndrome antifosfolipídico es una manifestación multisistémica y el aparato ocular no es la excepción dentro de sus afectaciones. Si bien las manifestaciones oculares no son tan frecuentes, tienen la afinidad de nublar el diagnóstico, al igual que las otras manifestaciones que el síndrome representa logran confundir al médico tratante.

Manifestaciones digestivas.

Dentro de las manifestaciones digestivas según (Sobrino, 2017) comenta a continuación lo siguiente “Las manifestaciones digestivas son infrecuentes, variadas y secundarias a fenómenos isquémicos de cualquier localización”.p.1554.

Manifestaciones neurológicas.

Según (Sobrino, 2017) neurológicamente se incluyen migrañas, cefaleas crónicas, epilepsia; que se asocian significativamente con el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolipídico, otros datos clínicos son: mielopatía, síndrome de Guillian-Barré y procesos similares a la esclerosis múltiple. p.1554.

El sistema nervioso también forma parte del conjunto de sistemas del organismo afectado por el síndrome, es afectado por alteraciones significativas que al igual que en el resto de aparatos y sistemas del cuerpo deben ser tratados con suma importancia.

Otras manifestaciones clínicas.

Síndrome antifosfolipídico catastrófico.

Según (Quintana, 2019) existe una variante clínica con una presentación severa y con un alto riesgo de mortalidad. El síndrome antifosfolipídico catastrófico representa aproximadamente un 1% de los pacientes y se define como aquella aparición de cuadros trombóticos intravasculares que afecta a 3 o más órganos, tejidos y/o sistemas (riñones 73% de los casos, 60% pulmón, 56% cerebro y 47% piel).p.7.

La poca representación y escasos casos del síndrome antifosfolipídico catastrófico lo catalogan como la entidad más severa de la enfermedad en donde la supervivencia es baja y las pacientes tienden a morir, básicamente se trata como una tormenta trombótica en donde la hipercoagulabilidad se torna extrema, se comporta con un acelerado paso abarcando una reacción inflamatoria nivel sistémico y que consecuencia a esto se origina una grave falla multiorganica dicho esto es el porqué de la alta mortalidad.

Según (Quintana, 2019) el síndrome antifosfolipídico puede presentarse de forma simultanea o en un lapso de 1 semana. Es más frecuente que afecte a vasos pequeño calibre, sin embargo, puede

afectar a cualquier otro vaso de manera libre. Por otra parte, se observa con más intensidad en el síndrome antifosfolipídico primario abarcando un 60% de los casos, y se documenta que el factor más precipitante son los cuadros infecciosos, en relación a la edad promedio se ha relacionado a los 12 años en un 37% de los casos.p.22.

La especificidad del cuadro clínico del síndrome antifosfolipídico sobre los vasos de pequeño calibre en el organismo son los que a más largo plazo afecten de manera severa a la paciente, llevando de una manera muy acelerada a la falla de múltiples órganos y la muerte de la paciente, es importante saber identificar la clínica del cuadro con el fin de la que la mujer afectada con se vea afectada por las graves consecuencia del síndrome y su principal complicación.

Complicaciones tempranas del embarazo.

Según (Medina, 2005) son consecuencia del resultado alterado de a nivel del trofoblasto y la falla para establecer una circulación fetoplacentaria efectiva y adecuada. El periodo por el cual ocurren dichas alteraciones es el periodo pre-embrionario y embrionario debido a que en este lapso de tiempo es cuando se lleva a cabo la diferenciación trofoblástica para el desarrollo del embrión y futuro feto, el fenómeno de acoplamiento, la implantación y secundario a todo eso la organogénesis.p.4.

Las etapas iniciales del desarrollo embrionario son vitales para el inicio de un nuevo ser, son las etapas más cruciales y significativas en la formación de la vida humana, si existen alteraciones desde etapas tan tempranas es posible que en un tiempo posterior a esto los eventos sean realmente negativos, la alteración y formación defectuosa de la placenta es un aspecto muy negativo para el embrión o feto debido a que el intercambio sanguíneo y de nutrientes es severamente afectado.

El autor indica (Medina, 2005) que los mecanismo que invaden al trofoblasto son múltiples y complejos por lo que explica que algunos de los factores que han caracterizado al SAF como lo es la beta2 glicoproteína pero el desempeño de las citoquinas, factores de crecimiento, integrinas, moléculas de adhesión celular y moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad están aún por declararse, así como es el caso de la función de los anticuerpos antifosfolipídicos en la función de estas moléculas. Existe evidencia que sugiere el reconocimiento de los fosfolípidos aniónicos por parte de los anticuerpos antifosfolipídicos y la adherencia de la beta2 glicoproteína

en la estructura de la célula del trofoblasto podrían ser los principales componentes del mecanismo patogénico potencial a una placentación defectuosa en la mujer con síndrome antifosfolipídico. La relación del SAF y los abortos recurrentes son una complicación del segundo trimestre de gestación.p.4.

Sin duda alguna la presencia de los anticuerpos antifosfolipídicos son los principales desencadenantes de la placentación defectuosa, tomándose en cuenta a la beta 2 glicoproteína y su rol sobre diferentes mecanismos como los responsables de las alteraciones placentarias y posteriormente la mala circulación materno fetal y muerte del producto.

Complicaciones tardías en el embarazo.

Para (Medina, 2005) estas complicaciones se producen en el periodo fetal del embarazo y son generalmente producidas por el daño de la vasculatura uteroplacentaria. Es importante indicar que a partir del segundo trimestre de embarazo, la membrana vasculointicial es permeable a los anticuerpos IgG por ser capaces de atravesar la circulación fetal. Se ha evidenciado altas concentraciones de dichos anticuerpos en las placentas de las mujeres con pronósticos pobres. No se sabe a ciencia cierta si los anticuerpos antifosfolipídicos son responsables directamente, o que sea un mecanismo secundario el responsable. Sin embargo, es importante adjuntar que los anticuerpos antifosfolipídicos para reconocer las células endoteliales requieren de la presencia de ciertos cofactores y los que han sido mejor caracterizados son la beta 2 glicoproteína y la protrombina. p.4.

La presencia de anticuerpos y el paso de ellos a través de la placenta son los que parece ser que están generando consecuencias significativas a nivel placentario por lo tanto la determinación de los anticuerpos antifosfolipídicos es crucial ya que permite poder mantener sus niveles y sus consecuencias bajo control con el fin de evitar graves cuadros, sin duda alguna la presencia de la beta2 glicoproteína es y será la principal participante en el mecanismo producido por los anticuerpos sobre la placenta.

Según (Medina, 2005) a nivel histológico de las placentas de aquellas mujeres con síndrome antifosfolipídico muestran infartos y trombosis de la vasculatura uteroplacentaria, en los cuales se

encuentran hallazgos vasculíticos a nivel de la decidua placentaria caracterizados por necrosis fibrinóide y aterosclerosis de los vasos deciduales. Se explica como otra teoría que la disfunción placentaria y el subsiguiente óbito fetal sean secundarios a la vasculopatía materna. p.9.

A nivel microscópico las manifestaciones y anomalías a nivel de la placenta son evidentes como es el caso de la evidencia de la necrosis, procesos inflamatorios y los infartos estos son características de la enfermedad a nivel tisular por ende, es una de las formas en las que la enfermedad se expresa. Es de mucha importancia en relación al mecanismo fisiopatológico las malformaciones de los vasos deciduales de la placenta, dicho esto se puede interpretar de desde ahí es donde se inicia la cascada problemática de la enfermedad.

El autor describe que las principales manifestaciones o complicaciones maternas según (Medina, 2005) es que describen patologías secundarias o acompañantes del síndrome antifosfolipídico como es el caso de la preeclampsia, eclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, partos pretérmino y abrupcio placentae. Sin embargo, dichas complicaciones varían de forma considerable entre los diferentes estudios y es probable que estos resultados sean diferentes por la forma de la selección de pacientes; es así como la preeclampsia ha sido encontrada en muchos de los estudios con porcentajes altos como la mayor situación en la contribución de parto pretérmino. Por otra parte, la incidencia de los casos de preeclampsia se estima que está representada por un 18 y 48%.p.9.

Los números de casos nuevos por cada cientos de pacientes en los casos de preeclampsia y su relación con el síndrome antifosfolipídico son realmente considerables en donde casi abarca un 50% de los casos de la enfermedad como complicación materna, se han documentado diferentes manejos médicos para el manejo de la preeclampsia sin embargo, esta es importante manejar bajo control y presiones arteriales en mujeres embarazadas óptimas, ya que, pueden ser intervenidas de emergencia si los valores no se centran en rangos normales.

Según (Medina, 2005) en relación a la insuficiencia uteroplacentaria y su asociación con los principales anticuerpos antifosfolipídicos establece lo siguiente:

La insuficiencia uteroplacentaria en pacientes con SAF se traduce en retardo del crecimiento intrauterino (RCIU conocido por sus siglas en español) y sufrimiento fetal. El porcentaje de RCIU es aproximadamente del 30% en mujeres con SAF con

isotipo IgG o IgM más no con anticoagulante lúpico. Se encontraron un 12% de dicha condición en madres con anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG (+) comparado con un 2% en madres sin aCL.p.9.

Si bien se conoce la placenta tiene la función de transmitir al feto el aporte sanguíneo adecuado con el fin de dar nutrientes, oxígeno a la nueva vida en formación, en aquellos casos en los que se encuentre una alteración en dicho aporte es realmente esperable que el feto sufra un crecimiento a nivel uterino y que en momentos posteriores el sufrimiento fetal se haga presente, se documenta que uno de los principales anticuerpos es el anticoagulante lúpico, no obstante, el principal auto anticuerpo más relacionado a las malformaciones placentarias y formaciones trombóticas se enlaza a la beta 2-glicoproteína.

En cuanto al parto pretérmino según (Medina, 2005) indica que se presenta en aproximadamente un 30% de los casos de madres gestantes con síndrome antifosfolipídico aun tratadas, esto debido principalmente a el retraso de crecimiento intrauterino y la preeclampsia. Dicho lo anterior, igual a lo ya mencionado esta condición tiene asociación con los anticuerpos anticardiolipina positivos mas no con el anticoagulante lúpico.p.9.

La presencia de los anticoagulantes antifosfolipídicos sin duda alguna son los pilares fundamentales en la presentación clínica de la enfermedad. Otra complicación más asociada al síndrome son los partos pretérmino y su asociación con anticuerpos. Es importante sospechar en pacientes que muestren alteraciones o complicaciones intrauterinas en el feto y tratarlas lo más tarde posible, sin embargo, estos manejos deben de iniciarse antes del embarazo por medio de un conjunto de terapias y equipos multidisciplinarios.

Manifestaciones hematológicas.

Como describe (Sobrin, 2017) el 30% de los casos la trombocitopenia aparece en pacientes con SAF con más o menos 50.000 plaquetas/mm³ (no suele ser tan intensa), raramente requiere tratamiento. De un 6 a 10% de prevalencia la anemia hemolítica es menos frecuente, en algunos casos de asocia la anemia hemolítica con trombocitopenia lo que se le conoce como el síndrome de Evans. Se ha encontrado AFL en algunos casos en pacientes que padecen de purpura

trombocitopénica idiopática (PTI conocida por sus siglas), tal cual como es el caso de LES y PTI pueden ser la primera manifestación que el paciente presente de SAF. p.1554.

Las manifestaciones hematológicas son una de las más representativas del síndrome antifosfolipídico, es importante saber reconocer las diferentes manifestaciones clínicas más en aquellas pacientes con presencia de manifestaciones obstétricas. En el caso de los pacientes que presenten PTI y LES es importante enviar exámenes para detectar la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos; esto traería como ventaja evitar rezagos en los diagnósticos.

Según (Contreras, 2016) en relación a la trombocitopenia indica que su causa principal no ha sido aclarada del todo, sin embargo, se cree que se debe a un consumo plaquetario debido a un aumento de la depuración de las mismas mediada por la adhesión de anticuerpos, se cree que es un mecanismo muy parecido a al producido en la trombocitopenia inmunitaria primaria. El autor detalla que se han realizado estudios in vitro en los cuales los anticuerpos antifosfolipídicos pueden o no unirse a las plaquetas, favorecer a su activación y consecuente agregación. p.258.

A pesar de que los cuadros de trombocitopenia en síndrome antifosfolipídico son leves y no representan tanta relevancia en la enfermedad, constituyen uno más de los cuadros clínicos que forman parte de la clínica tan florida que la enfermedad representa, en pocos casos se ha documentado pacientes con trombocitopenias importantes, no obstante, es importante vigilar estos eventos y no vayan a pasar desapercibidos.

Para (Contreras, 2016) los eventos intraplaquetarios que se mantienen activos por la unión de los anticuerpos antifosfolipídicos a la membrana tampoco se han aclarado del todo, pero se cree que se favorece a la liberación de Tromboxano, ácido araquidónico y a la sobreexposición de la glucoproteína IIb/IIIa. Por otra parte, el mecanismo por el cual se da la trombosis el autor detalla el incremento de los anticuerpos antifosfolipídicos incrementa de forma muy considerable el riesgo de trombosis venoarterial en aproximadamente un 11%.

De los antecedentes de las trombosis lo de tipo venoso son lo de mayor relevancia en la enfermedad de anticuerpos antifosfolipídicos principalmente en los miembros inferiores, los eventos de esta índole son de mucha caracterización en la enfermedad y ante la presencia de un paciente femenina con pérdidas gestacionales a recurrencia y que consulte con un cuadro de trombosis venosa o arterial es importante levantar sospechas para un síndrome antifosfolipídico.

Según (Contreras, 2016) los tres anticuerpos antifosfolipídicos que son los responsables de la enfermedad, la presencia de valores elevados de anticoagulante lúpico es el indicador más potente de riesgo trombótico y se evidencian que existe un conjunto de mecanismos fisiopatológicos que desencadenan el evento lo cuales son: 1) un descenso en el estado anticoagulante natural del endotelio (interrupción de la anexina 5, inhibición del anclaje de la proteína C e inhibición de la antitrombina, 2) activación plaquetaria, 3) activación del complemento y 4) una sobreexposición de factor tisular de células endoteliales.

El síndrome antifosfolipídico se caracteriza por presentar diversos mecanismos fisiopatológicos y un heterogéneo grupo de anticuerpos antifosfolipídicos lo que provoca diferentes cascadas fisiopatológicas y una gran gama de formas que puede presentarse la enfermedad, se sabe a ciencia exacta que los causantes de todos los eventos conocidos y manifestaciones clínicas que lo caracterizan son responsabilidad de los tres principales anticuerpos que componen el cuadro del síndrome antifosfolipídico entre ellos el anticoagulante lúpico es el que se asocia con mayores eventos vasculares como es el caso de las trombosis venoarteriales.

Síndrome antifosfolipídico asociado a lupus eritematoso sistémico.

Según (Medina, 2005) el síndrome antifosfolipídico primario tiene grandes similitudes al SAF secundario. El cuadro clínico de este último es dependiente de la actividad y severidad del LUPUS, sin embargo la presencia de éste y la aparición de anticuerpos antifosfolipídicos hacen del cuadro que sea más severo y por ende el pronóstico sea peor. Se cree que las pacientes gestantes con SAF secundario tienen un peor pronóstico en relación a las que padecen de SAF primario.p.5.

En la mayoría de las literaturas se documenta y detalla la severidad del síndrome antifosfolipídico asociado a él LES, por desgracia en la mayoría de los casos están vinculados ambos provocando y trayendo como consecuencia un aumento en la mortalidad de las pacientes con ambos diagnósticos, la combinación y presencia de ambas enfermedades simplemente aumentan toda la clínica, el manejo y sobrevida de la paciente.

Según (Medina, 2005) en cuanto a las alteraciones producidas por el SAF primario y secundario indica que:

El SAFS tiene una frecuencia alta de toxemia y el riesgo de pérdida fetal es más alto si los títulos de anticuerpos están altos, en especial del tipo IgG. La pérdida de embarazo se incrementa en pacientes con LES siempre y cuando haya actividad de la enfermedad durante el tiempo de la concepción o a través del desarrollo del mismo. Por tal razón se recomienda a las pacientes con LES activo y SAPS un mínimo de seis meses para poder pensar en la probabilidad de embarazo.p.p.5-6.

La importancia de que las pacientes con un adecuado manejo pre concepcional deja en evidencia que si estas no se someten a los tratamientos oportunos y profilácticos la vida de la paciente va a verse comprometida y su mortalidad va a incrementarse, es por eso que las terapias deben de realizarse antes del embarazo y con adecuada determinación de los anticuerpos para tener la idea precisa de que guía de tratamiento va a utilizarse en las mismas.

Por otra parte, el autor (Medina, 2005) describe los hallazgos histopatológicos de ambas enfermedad y detalla lo siguiente:

Los hallazgos patológicos más importantes en pacientes con LES y SAF son inflamación en y alrededor de las arterias espirales con una importante vasculopatía que incluye: hiperplasia de la íntima, depósito fibrinoide en las paredes de las arterias espirales con la asociación de infiltración de macrófagos espumosos. Se observa además escasa infiltración de mononucleares y la obliteración de la luz vascular como resultado de la hiperplasia de la íntima sin que se observe trombosis en algunos vasos.p.6.

Un crecimiento anormal de las fibras de las células espirales que comprometen a la vasculopatía sobre las arterias espirales, la presencia de la fibrina como tejido no funcional en las mismas arterias y la infiltración de los macrófagos espumosos desencadenan el proceso y la cascada inflamatoria que se caracteriza en el síndrome antifosfolipídico. Un proceso inflamatorio a nivel arterial y en especial sobre la placenta simplemente provocaría una obstrucción en la luz de la misma sin embargo no provoca la trombosis de los vasos en todas las ocasiones, es por eso que la terapia anticoagulante es la más recomendada y acertada.

Factores de riesgo.

Pérdida gestacional previa.

Según (Sáñez, 2016) en cuanto a los antecedentes de una pérdida gestacional previa esta de primer lugar entre todos los factores de riesgo. El número de pérdidas gestacionales previas se relaciona significativamente con que exista un nuevo aborto espontáneo. p.p. 524-525.

Tomar en cuenta el síndrome antifosfolipídico como primer factor de riesgo es muy importante, ya que, puede orientar con mayor facilidad al médico tratante y sumándole el hecho de que ya existan pérdidas gestacionales con anterioridad, este es el principal punto a favor en caso de una sospecha en una paciente que padezca el síndrome.

Edad materna avanzada.

Según (Sáñez, 2016) de acuerdo a la edad avanzada de la madre se refiere a lo siguiente:

La edad materna avanzada se asocia con mayor tasa de pérdida gestacional, quizás porque refleja la mala calidad de los oocitos. En mujeres menores de 35 años de edad, el riesgo de pérdida gestacional es de 9 a 12%, mientras que en mayores de 40 años alcanza incluso 50%. p.525

En numerosas ocasiones la edad avanzada es un factor de riesgo de pérdidas gestacionales el cual debe ser considerado por el médico tratante y adecuar el tratamiento y control a esa paciente, se comenta también que la edad avanzada paterna también es un factor de riesgo, sin embargo, no un factor tan influyente como es el caso de la edad materna avanzada.

Finalización del embarazo previo.

Para (Sáñez, 2016) la manera en la que finaliza el embarazo anterior influye en la pérdida gestacional siguiente. Estudios realizados determinan que mujeres con un embarazo a término tienen menos probabilidad de sufrir otra pérdida gestacional. p.525.

Siempre se ha conocido que un factor de riesgo para aborto gestacional es tener antecedentes de pérdida gestacional, sin embargo, si a eso se le agrega la presencia de SAF las posibilidades

aumentan de manera significativa, conforme los abortos ocurran las posibilidades van aumentando conforme estos van sucediendo.

Multiparidad.

Para (Sáñez, 2016) en relación a la multiparidad explica a continuación lo siguiente:

Este factor también se relaciona de forma proporcional con la posibilidad de pérdida gestacional, en parte por la correlación entre la edad materna y la paridad por “compensación reproductiva” (es decir, un patrón de comportamiento en el que las parejas intentan repetidamente un embarazo después de varias pérdidas gestacionales). p.525.

En muchas ocasiones la multiparidad está relacionada con múltiples intentos de embarazo, donde el mismo ocurre pero por diversos factores como es el caso del LES y SAF se hace presente la recurrencia de los abortos y con esto una multiparidad sin éxito, lo que provoca que entre más abortos mayor riesgo de que se repita.

Edad gestacional al momento de la pérdida del embarazo.

Como describe (Sáñez, 2016) el autor explica que por lo general las pérdidas gestacionales ocurren a edades similares en los embarazos consecutivos. Dentro de las etiologías de las pérdidas se indican las alteraciones genéticas, anatómicas, inmunológicas, infecciosas, endocrinológicas, trombofílicas, psicológicas ó factores ambientales. p.525.

Aunque muchos de los factores de riesgo tienen una gran similitud, pareciera ser que la edad en la que ocurre la pérdida es un determinante para la siguiente pérdida gestacional, esto en parte genera ventaja al médico, ya que, si conoce del caso puede mejorar el manejo de la paciente y en parte poder o no evitar otras pérdidas.

Diagnóstico diferencial.

Para (Hernández, 2020) comenta en relación a los diferentes diagnósticos diferenciales que debido a los múltiples eventos vasculares catastróficos asociados al SAF los cuales son de inicio rápido y la presencia de variadas oclusiones trombóticas que afectan a los lechos vasculares, los

pacientes pueden tener numerosos eventos en la presentación o desarrollarlos de forma veloz en días e incluso semanas. El autor incluye dentro de los diagnósticos diferenciales los siguientes:

- Púrpura trombocitopénica trombótica atípica.
- Trombocitopenia inducida por heparina y trombosis
- Trombosis asociada a cáncer
- Tromboembolismo catastrófico idiopático

Tratamiento

Según (Valverde, 2020) la base del tratamiento contra el síndrome antifosfolípídico corresponde a dosis bajas de aspirina y heparinas de bajo peso molecular en dosis profilácticas (es importante indicar que el tratamiento en mujeres que desean quedar embarazadas debe ser preconcepcional con los mismos fármacos descritos), las principales estrategias del tratamiento involucran el incremento de la dosis de heparina de bajo peso molecular a dosis de anticoagulación plena o agregar hidroxiclороquina o prednisona a bajas dosis, sin embargo, el uso de los mencionados no presentan evidencia de peso.p.46.

El síndrome comprende una clínica muy florida, es importante conocer a la paciente y manejar el cuadro clínico de la enfermedad de manera multidisciplinaria, ya que, su tratamiento debe de ajustarse a la clínica que la mujer esté refiriendo en el momento de sus manifestaciones, un uso permanente de la heparina de bajo peso molecular y aspirina evitarían a corto, mediano y largo plazo la presencia de complicaciones en las pacientes enfermas.

Se han sugerido el uso de nuevas terapias las cuales son bastante innovadoras como es el caso de las inmunoglobulinas intravenosas el cual (Valverde, 2020) indica que es considerado uno de los tratamientos en casos difíciles de control de la enfermedad, pero el autor detalla que su uso aun es controversial y que no ha demostrado superioridad sobre las terapias farmacológicas convencionales pues sus estudios son comparables en cuanto a tasa de abortos, parto pretérmino y retraso de crecimiento intrauterino. Por lo tanto se indica en relación a pre-eclampsia y el uso de las inmunoglobulinas intravenosas lo siguiente: “La probabilidad de desarrollar preeclampsia fue

menor en los pacientes con IVIG en comparación a AAS + HBPM. Por tanto, en casos muy seleccionados, la aplicación de IVIG puede ser considerada según el criterio médico”.p.46.

Las terapias más nuevas a pesar de demostrar cierta eficacia aún necesitan de más aprobación médica y evidencia científica, es importante que los ensayos clínicos farmacológicos sean exactos para el tratamiento de diferentes patologías que se asocian en este caso al uso de inmunoglobulinas, es importante indicar que las mismas deben de utilizarse de manera profiláctica antes de que la paciente con síndrome antifosfolipídico quede embarazada y mantenerse por todo el periodo de gestación.

Por otra parte se menciona el uso de la pravastatina el cual el autor (Valverde, 2020) indica lo siguiente:

Estudios controlados con pequeños números de pacientes también han explorado la efectividad de la pravastatina y la plasmaféresis en conjunto con prednisona en dosis bajas o con IVIG para la reducción de complicaciones obstétricas. Diversos estudios han revelado una importante reducción en las complicaciones perinatales y una tasa de partos exitosos considerables, sin embargo, debido a su tamaño y diseño, los resultados de dichos estudios aún se encuentran bajo observación.p.46

La combinación de las nuevas terapias parece ser novedosas y ventajosas para las pacientes enfermas por el síndrome, se recomienda el uso de la pravastatina en aquellos casos en los que de hipercolesterolemia y además, para la prevención de enfermedades cardiovasculares que pueden estar presentes en la patología.

Según (Valverde, 2020) en todas las pacientes o en su mayoría, el monitoreo del crecimiento fetal y sobre todo el estado de la circulación uteroplacentaria es dominante. Debido a la disminución en la velocidad de flujo arterial uterino, diagnosticado por medio de flujometría doppler, corresponde a un marcador indirecto para el desarrollo de insuficiencia placentaria y preeclampsia. En las mujeres con diagnóstico de síndrome antifosfolipídico un doppler a nivel de la arteria uterina con resultados óptimos y normales entre las semanas 20-24 tiene un valor altamente predictivo negativo para resultados obstétricos negativos. p.46.

Es importante que en aquellos casos de mujeres que tengan anormales por medio del doppler se comprometan a llevar un control con regularidad fetal, en donde el volumen del líquido

amniótico sea valorado y los flujos a nivel de la arteria umbilical esto con el fin de que si existe una alteración a nivel placentario sea evidenciado de manera temprana y así se eviten complicaciones a largo plazo como es el caso de las trombosis a nivel de placenta.

De acuerdo a (Sobrino, 2017) parte del manejo y tratamiento describe a continuación lo siguiente:

El tratamiento precoz es importante para evitar la aparición de complicaciones clínicas y recurrencia de los eventos trombóticos y morbilidad obstétrica. Muchos pacientes con SAF van a poder realizar tratamiento y seguimiento ambulatorio, sobre todo aquellos con manifestaciones clínicas menores y/o que realicen tratamiento profiláctico. Los cuadros más graves (SAF catastrófico, TVP con TEP, eventos cerebrales) obligarán a hospitalizar al paciente. Las últimas recomendaciones en cuanto al manejo y tratamiento de pacientes con SAF se realizaron en 2014, coincidiendo con el XIV congreso internacional de anticuerpos antifosfolípido. p.1557.

Tratamiento para pacientes con historia de pérdidas gestacionales, LES, trombosis o combinación de las anteriores.

Según (Medina, 2005) recomienda que en aquellas pacientes en las cuales cursaron con complicaciones como pérdidas gestacionales previas y recurrentes en ausencia de LES o trombosis, el tratamiento se basa en el uso de heparinas de bajo peso molecular y aspirina. En caso de utilizarse las heparinas de bajo peso molecular se recomiendan dosis bajas para el grupo de pacientes con trombosis previa: enoxaparina de 1 mg/kg/día o 40-80mg/día. Dalteparina de 5000 unidades al día o nadroparina cálcica de 0.4 ml que equivale a 3880 unidades al día una vez que la prueba de embarazo esté confirmada.p.6.

La gama de tratamiento para la enfermedad es amplia y es debido a las diferentes formas en las cuales la enfermedad se manifiesta, desde las muchas fisiopatologías que existen y el grupo heterogéneo de anticuerpos que constituyen la etiopatogenia hacen que se deba partir desde ahí en el manejo óptimo de la patología. El SAF refiere múltiples escenarios los cuales deben ser todos manejados se manera similar sin embargo, tienen sus variantes.

Según (Medina, 2005) indica que una vez la mujer haya terminado el periodo de gestación el tratamiento debe ser discontinuado el día del parto o si es posible 6 a 24 horas antes y reiniciada 6 a 8 horas después por un lapso de 6 a 8 semanas.

A pesar de que la paciente esté anti coagulada y mantenga su parto, además de esto esté diagnosticada con síndrome antifosfolipídico es importante realizar la suspensión de los medicamentos que alteren la coagulación debido a los sangrados importantes que podría presentar durante el momento del parto, no obstante, la mujer debe retomar una vez termina la labor, unas horas después retomar la terapia porque los eventos y estados de hipercoagulabilidad sigue siendo persiste y podría sufrir alteraciones tromboticas.

Tratamiento para casos de trombosis venosas.

Para (Contreras, 2016) la terapia más importante ante estados pro tromboticos es la indicación absoluta en pacientes con síndrome antifosfolipídico. La mayoría de médicos especialistas optan por utilizar también antagonistas de la vitamina k como tratamiento anticoagulante, sin embargo, con la aparición de los nuevos anticoagulantes orales como el inhibidor del factor Xa y el inhibidor directo de la trombina, la decisión de cual anticoagulante es el mejor se ha vuelto un reto para los especialistas en salud.p.259.

La nueva era de anticoagulantes orales como es el caso del rivaroxaban se han vuelto un tema de controversia en la actualidad, debido a que tanto los anticoagulantes orales como los antagonistas de vitamina k presentan ventajas y desventajas que ponen en una balanza las situaciones más óptimas para manejar un caso de síndrome antifosfolipídico, por lo tanto es importante valorar de manera multidisciplinaria a cada paciente y tomar un criterio científico, tomar en cuenta la relación riesgo-beneficio y con base a eso tomar la decisión más óptima para la paciente.

Un factor determinante para (Contreras, 2016) es la intensidad en el uso de los anticoagulantes, el autor indica que la anticoagulación de alta intensidad (INR 3.1-4) no es superior a la anticoagulación de moderada intensidad (2-3) como profilaxis secundaria en los pacientes con síndrome antifosfolipídico y manifestaciones clínicas tromboticas, y que por el contrario, el riesgo de sangrado menor se incrementa con la administración de alta intensidad. p.259.

Los valores de INR es una forma en la cual se utiliza para estandarizar los cambios de los tiempos de protrombina, y es el tiempo en que tarda el plasma en coagularse después de la adición de algún factor tisular midiendo la vía extrínseca de la coagulación, en los cuales se utilizan como una guía en aquellos pacientes que utilizan anticoagulantes como tratamiento para ciertas patologías.

En relación con la duración del tratamiento (Contreras, 2016) recomienda lo siguiente:

El tiempo de duración del tratamiento anticoagulante en los pacientes con síndrome antifosfolipídico que han padecido evento trombótico no está bien establecido, pero con los resultados de múltiples estudios con distribución al azar y controlados, se sugiere que este tipo de pacientes debe recibir anticoagulación de manera prolongada (más de seis meses) y en algunos casos, de por vida.p.258.

El síndrome antifosfolipídico y la presencia de por vida de sus principales anticuerpos son y deben ser manejados con terapia anticoagulante en dependencia de como la paciente va reaccionado con forme se va utilizando el fármaco, la importancia de las terapias es mantener los anticuerpos antifosfolipícos estables y evitando un estado protombótico.

Suspensión del tratamiento.

Según (Contreras, 2016) menciona que el cese del tratamiento anticoagulante no es la mejor indicación, y no se conoce cuál es el momento ideal para hacerlo. El principal motivo por el cual el tratamiento deba suspenderse es en aquellas situaciones en las que se presente un sangrado de alto riesgo, ya que, los anticoagulantes confieren a cierto grupo de pacientes. En aquellos casos en los que se decida realizar una suspensión del tratamiento se recomienda determinar la resolución del coagulo mediante ultrasonido, así como la normalización del dímero-D.p.260.

No se recomienda la suspensión de los anticoagulantes en pacientes con estados protombótico como es el caso del síndrome antifosfolipídico, ya que, en cualquier momento se puede presentar una de las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad, por lo tanto, se ha documentado casos en los cuales se realiza suspensión de los medicamentos y las complicaciones trombóticas

se hacen presentes, por lo tanto, en pacientes con SAF que se revierta el tratamiento anticoagulante es de suma importancia hacerlo por el mayor tiempo limitado y bajo monitoreo.

Uso de los nuevos anticoagulantes orales en manejo del síndrome antifosfolipídico.

Actualmente (Contreras, 2016) en cuanto a los anticoagulantes de uso prolongado y de intensidad moderada (INR 2.5) para el tratamiento del síndrome antifosfolipídico y los antagonistas de la vitamina K, sin embargo, el autor detalla las desventajas del uso de los ya mencionados como por ejemplo, dentro de sus desventajas se detallan los siguientes: “Inicio de acción lenta (tres a cinco días), interacción con múltiples fármacos, alcohol y alimentos, vigilancia constante de INR e incremento del riesgo de sangrado; todo lo anterior produce anticoagulación altamente inestable y poco predictiva”.p.260.

Las desventajas de los anticoagulantes de uso prolongado se encuentran en una controversia debido a que son manifestaciones negativas para los pacientes con uso a largo plazo de los ya mencionado, si se tratara de una paciente con un cuadro muy florido de trombosis venosas o arterial y que el inicio de la acción del fármaco sea aproximadamente a los 5 días es una gran desventaja y altera de forma negativa a la paciente por lo tanto, es un asunto de suma consideración, otra más que se toma en cuenta es estar controlando los niveles del INR y una de las de mayor relevancia es la promoción a sangrados que pueden ser desde leves a moderados, estos medicamentos pueden ir de extremos a extremos y por ende no son óptimos con los pacientes.

El autor (Contreras, 2016) menciona como nuevos anticoagulantes orales el uso del Rivaroxaban, se dió un vuelco en el tratamiento del paciente con la patología y trombosis, dentro de sus ventajas abarcan que son más predecible y estable en cuanto a su comportamiento, tienen pocas interacciones medicamentosas, y no hay necesidad de realizar una vigilancia constante, y con esto la vida del paciente mejora. Sin embargo, en relación al uso del Rivaroxaban se concluye lo siguiente:

Por lo que a pesar de ser un fármaco indicado de primera línea en los pacientes con trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, aún no lo está para los pacientes con síndrome antifosfolipídico en el mismo contexto, por lo que habrá que esperar los resultados del estudio RAPS, así como de estudios venideros.p.261.

Diferentes estudios han determinado que el uso del Rivaroxaban muestra grandes ventajas sobre aquellos pacientes con eventos trombóticos, cerebrovasculares, sin embargo, en el caso del síndrome antifosfolipídico es información controversial, el hecho de que dicho medicamento no cuente con un antídoto en caso de un sangrado de intensidad ya sea leve, moderado o severo, hace pensar y pone en duda su uso en pacientes con la enfermedad, ya que, dicha situación puede llevar a la muerte de la persona, es por eso que cada paciente debe ser valorado de manera individual por un conjunto de médicos y valorar cual es la mejor terapia.

Pronóstico.

Según (Pérez, 2017) el cual indica que en los casos donde existe síndrome antifosfolipídico primario es un cuadro de mal pronóstico con una alta mortalidad y morbilidad. El pronóstico vendrá determinado por la localización de los eventos trombóticos y por las manifestaciones clínicas que la paciente presente. El síndrome antifosfolipídico catastrófico es la forma de evolución más grave, con una mortalidad aproximada del 50% de los casos de las mujeres que lo sufren, sin un tratamiento anticoagulante adecuado las manifestaciones trombóticas recurren en al menos un 70%.p.18.

Los eventos trombóticos si bien comprenden la mayor manifestación clínica de la patología abarcan la más frecuente y que por ende una de las más significativas en el conjunto de la amplia y florida clínica que la enfermedad representa. Es importante el diagnóstico oportuno así como poder realizar adecuando diagnósticos diferenciales con el fin de ser precisos con el diagnóstico, tratamiento y manejo de aquellas mujeres embarazadas que cursen con la enfermedad que al final son las que van a verse más afectadas y tendrán mayor mal pronóstico como también un incremento en la tasa de mortalidad.

Según (Pérez, 2017) existen diferentes características clínicas y signos de mal pronóstico como es el caso de la hipertensión pulmonar, la afectación neurológica, miocárdica, renal o de más de dos órganos simultáneamente, en el caso de la presencia de la gangrena de extremidades, el SAF catastrófico, la coagulación intravascular diseminada, la anemia hemolítica autoinmune y la presencia de anticuerpos anti-beta2 glicoproteína. El síndrome de distress respiratorio del adulto ocurre en más del 20% de los casos del SAF catastrófico y también se relaciona a un mal

pronóstico. La presencia de la coagulación intravascular diseminada en el SAF también se toma en cuenta como un criterio de mal pronóstico y debe de inducir al médico a sospechar sobre un síndrome antifosfolipídico catastrófico.p.18.

Dentro de las múltiples manifestaciones clínicas las de mal pronóstico que a pesar que son de las menos frecuentes sin embargo de las que si se añaden al SAF van a generar un empeoramiento de la enfermedad como es el caso de los eventos neurológicos, falla pulmonar y cardíaca, los cuales abarcan órganos diana y vitales del cuerpo humano, sin embargo el mal pronóstico de todas estas manifestaciones se debe a que al ocurrir una falla a nivel del organismo y diferentes órganos va a conllevar a falla de múltiples órganos y secundario a esto la muerte de la paciente.

Para (Pérez, 2017) los pacientes que cursen con un primer episodio de anemia hemolítica autoinmune y cuenten con la presencia de anticuerpos anti-beta2 glicoproteína es frecuente que tengan un segundo episodio en un plazo de un año. Por otra parte, en las mujeres con abortos recurrentes y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína negativos, pueden tardar hasta casi más de diez años en sufrir un segundo episodio clínico. En cuanto a las manifestaciones cutáneas la presencia de livedo reticularis se ha asociado con eventos trombóticos arteriales, alteraciones cardíacas y sobre el sistema nervioso central. A nivel cardiovascular las alteraciones de las válvulas cardíacas pueden mantenerse estables en al menos dos tercios de los pacientes, mientras que progresan en el tercio restante, sobre todo en personas con títulos altos de anticuerpos anticardiolipina de tipo IgG.p.18.

Eventos aún mas poco comunes asociados a las manifestaciones hematológicas como las anemias hemolíticas auto inmunitarias y la presencia del anticoagulante beta 1-glicoproteína es probable que la recurrencia del evento se repita, por lo tanto, en mujeres con SAF y presencia de anemia hemolítica autoinmune dicho eso es importante ser malicioso y reforzar el tratamiento con toda la intención y mitigar los efectos negativos de la enfermedad.

De acuerdo a (Pérez, 2017) indica que el SAF tiene un impacto negativo sobre la evolución y sobrevida de las pacientes con lupus eritematoso sistémico y sobre los resultados negativos en los trasplantes de órganos sólidos como es el caso de riñón, pulmón y corazón. Es importante agregar que el LES es un factor determinante e importante de mal pronóstico.p.19.

Múltiples eventos pueden empeorar el cuadro del síndrome antifosfolipídico, las mujeres deben de mantener un tratamiento con equipo multidisciplinario donde abarque médicos reumatólogos, internistas, ginecólogos, hematólogos, esto debido a los muchos órganos que la patología puede afectar. El adecuado manejo preconcepcional es vital para mantener con mayor tasa de natalidad y prolongar el estilo de vida y calidad de la madre.

Evaluación de la enfermedad.

Según (Pérez, 2017) en la evaluación de la enfermedad debido a la amplia variabilidad en relación a sus distintas manifestaciones clínicas no existe una forma estandarizada de evaluar la enfermedad y por tanto es necesario y se debe de hacerse aplicando el arte y la experiencia clínica médica en cada uno de los casos por concreto. Se deben establecer los controles clínicos, analíticos y de exploraciones complementarias idóneas en cada paciente y sus diferentes situaciones tanto como clínicas, personales, económicas.

Cada médico a través de los años cuenta con una experiencia clínica que lo coloca en ventaja sobre diversas situaciones, es por esto que se resalta la importancia del conocimiento médico para poder manejar diferentes situaciones adversas en las enfermedades que son realmente complicadas como es el caso del síndrome antifosfolipídico, el conocimiento, la experiencia, la evidencia clínica son los pilares que van a demostrar y beneficiar a las pacientes con dicha patología la cual requiere de un aprendizaje amplio para ser intervenidas de la mejor manera posible.

El autor (Pérez, 2017) indica que en para los controles obstétricos en cada caso de embarazo se deben de abarcar aquellas terapias con anticoagulantes, deberán ser controles y manejos muy estrictos y llevados a cabo por medio de especialistas en el área de la salud que estén experimentados en el manejo de dichas situaciones.

Uno de los aspectos más importantes es el caso de las pacientes que padecen de síndrome antifosfolipídico y desean quedar embarazadas o sino es que se enteran de su padecimiento cuando han sufrido de múltiples abortos los cuales la enfermedad los refiere o provoca a repetición, las pérdidas gestacionales son un evento catastrófico emocional y psicológicamente en aquellas mujeres con deseos de ser madre, la recurrencia de los abortos, la presencia de los anticuerpos antifosfolipídicos y sus auto anticuerpos son los que van a desencadenar una y otra vez las pérdidas

gestacionales, dicho esto es importante indicar y resaltar la importancia de las terapias de profilaxis.

En el caso de médicos tales como los del área de medicina interna o reumatología podrán ser los principales encargados y coordinadores en el manejo terapéutico y clínico de las pacientes con SAF, pero, sin embargo, en numerosas ocasiones tendrán que contar con el apoyo y colaboración de otros médicos especialistas como es el caso de los especialidad de la ginecología. El síndrome antifosfolípídico tiene un impacto negativo sobre los procesos de reproducción, evolución y supervivencia de las pacientes con dicha patología más aún si se asocia a enfermedades autoinmunitarias como es el caso del lupus eritematoso sistémico, el mejor manejo es el un equipo con amplio control de la enfermedad y aquellas pacientes comprometidas a apegarse y respetar la terapia.

CAPÍTULO III. Marco metodológico

En la presente investigación, se desarrolla una revisión bibliográfica con el fin de buscar una recopilación documental que destaque la relación que existe entre el síndrome antifosfolipídico y la recurrencia de abortos en mujeres en edades fértiles, mencionando las fuentes bibliográficas empleadas, así como criterios de inclusión y exclusión de la información utilizada.

Método

Para la siguiente investigación se seleccionaron un total de 15 artículos, de los cuales 13 en idioma español y 2 en idioma inglés, no se tomaron en cuenta artículos en otros idiomas. Se utilizaron artículos y ensayos clínicos los cuales en su mayoría fueron publicados en los últimos 5 años (entre 2014-2019), en los cuales se mencionan factores de riesgo, manifestaciones clínicas, signos y síntomas, criterios diagnósticos y tipos de tratamiento del síndrome antifosfolipídico, así como los riesgos de un aborto en mujeres embarazadas que cursen con la enfermedad. Se seleccionaron solamente investigaciones realizadas en mujeres en edades fértiles entre los 18 y 25 años de edad, por lo tanto, quedan fuera aquellas personas menores de esa edad e investigaciones en varones.

Se excluyeron aquellos artículos o/y revistas que no cuenten con una fecha, año y lugar de su publicación precisos que puedan comprometer la autenticidad y veracidad de la ayuda obtenida, lo que a su vez implica que todos los artículos adquiridos sean por medio de una base de datos o revistas confiables, con el fin de garantizar la calidad de la información recolectada.

Fuentes de información

Para esta tesis se realizó una búsqueda de artículos referentes a la investigación en bases de datos como Redalyc, EBSCO, biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS) de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), Universidad de Costa Rica (UCR), dialnet, Universidad Internacional de las Américas y Universidad Iberoamericana (UNIBE), englobando

temas sobre las generalidades del síndrome antifosfolípido, signos y síntomas, criterios diagnósticos, entre otros.

Tabla #3. Fuentes de información

Año	Título	País	Resumen
2020	Recomendaciones de la sociedad española de reumatología sobre síndrome antifosfolipídico primario parte I: diagnóstico, evaluación y tratamiento.	España	Estudio realizado por un conjunto de médicos especialistas, los cuales elaboraron recomendaciones basadas en la mejor evidencia posible relacionadas al tratamiento, evaluación y diagnóstico.
2020	Síndrome antifosfolipídico, lupus eritematoso sistémico y tromboembolismo pulmonar	Cuba	Análisis de caso clínico de paciente con SAF secundario a un LES, la cual se estudia la relación de la enfermedad con las manifestaciones clínicas bibliográficas.
2020	Recomendaciones de la sociedad española de reumatología sobre síndrome antifosfolipídico primario parte II: SAF obstétrico y situaciones especiales.	España	Estudio realizado por un conjunto de médicos especialistas, los cuales elaboraron recomendaciones basadas en la mejor evidencia posible relacionadas al síndrome antifosfolipídico obstétrico y su tratamiento.
2020	Intravenous immunoglobulin for the secondary prevention of stillbirth in obstetric antiphospholipid syndrome: A case series and systematic review of literature.	Italia	Descripción de tres casos de pacientes con síndrome antifosfolipídico obstétrico con antecedentes de muertes fetales recurrentes tratadas con inmunoglobulinas intravenosas.

2019	Anticoagulantes orales directos no recomendados en pacientes con SAF y antecedentes de trombosis.	España	Estudio, aleatorizado multicéntrico, cuyo objetivo principal era evaluar el riesgo de trombosis (arterial o venosa), sangrado mayor con el uso de rivaroxaban frente a warfarina en pacientes con Síndrome Antifosfolípido (SAF) con antecedentes de trombosis y anticuerpos antifosfolipídicos positivos.
2019	Espectro clínico del síndrome antifosfolípido y actualidades de tratamiento en un hospital general de segundo nivel	México	Estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo que se analiza los diferentes casos de trombosis arterial y venosa relacionados tipo síndrome antifosfolípido ocurridos de 2016 a 2018.
2019	The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis	China	Análisis de 31 fuentes bibliográficas con el fin de determinar la asociación de las pérdidas fetales recurrentes y los anticuerpos antifosfolipídicos.
2019	Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and Antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literatura.	USA	Revisión retrospectiva de un conjunto de casos clínicos de pacientes con síndrome antifosfolípido y lupus eritematoso sistémico en los cuales se utilizó eculizumab como tratamiento médico.
2018	Síndrome antifosfolípido: espectro clínico, inmunológico y tratamiento	Paraguay	Estudio observacional descriptivo de una serie de casos de pacientes con SAF en los que se analizaron variables como edad, sexo, antecedentes de síndrome

			antifosfolipidico, y sus principales complicaciones.
2018	Niveles de anticuerpos anti-anexina A5 y manifestaciones de síndrome antifosfolípido primario obstétrico	Argentina	Estudio de tipo comparativo, descriptivo y de corte transversal que analizó los niveles de IgG e IgM anti anexina 5 en pacientes con síndrome antifosfolipídico.
2018	Manejo de la mujer embarazada con síndrome antifosfolípido obstétrico y trombótico.	España	Estudio de un caso de una paciente con síndrome antifosfolipídico donde se analizan las principales manifestaciones clínicas obstétricas y morbilidad gestacional.
2018	Antiphospholipid Syndrome With Isolated Isotype M Anticardiolipin and/or Anti-B2GPI Antibody Is Associated With Stroke	Francia	Estudio retrospectivo realizado en pacientes con SAF el cual tuvo como objetivo evaluar si los pacientes con anticardiolipina tiene características específicas a largo plazo.
2018	Uso de inhibidores directos del factor Xa en síndrome antifosfolípido: una serie de 7 casos	Colombia	Estudio descriptivo y retrospectivo de una serie de casos clínicos en los que se analiza el uso del rivaroxaban como manejo tratamiento y su respuesta.
2018	Assessment of diagnostic methods for the detection of anticardiolipin and anti-β2 glycoprotein I antibodies in patients under routine	USA	Estudio comparativo el cual analiza y compara el rendimiento y correlaciones de las pruebas de ELISA en el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico y CIA para detectar anticuerpos antifosfolipidicos.

	evaluation for antiphospholipid syndrome		
2017	Controversias del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos en obstetricia	España	Estudio comparativo entre diferentes fuentes bibliográficas, el cual analiza la controversia de las diferentes variantes del síndrome antifosfolipídico así como es el caso del síndrome de tipo seronegativo
2017	Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the pregnats study	USA	Estudio de cohorte, retrospectivo, multicéntrico, el cual tiene como propósito evaluar las diferentes complicaciones obstétricas en las pacientes con síndrome antifosfolipídico primario asociado a la presencia de los anticuerpos antifosfolipidicos.
2017	Antiphospholipid syndrome	España	Estudio comparativo el cual tiene de objetivo analizar el mecanismo fisiopatológico, factores de riesgo, manifestaciones clínica y manejo del síndrome antifosfolipídico.
2017	Antiphospholipid and antioangiogenic activity in females with recurrent miscarriage and antiphospholipid syndrome	Argentina	Estudio comparativo, el cual analiza la principal asociación entre los anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, beta 2 glicoproteína y anexina 5 y su asociación con abortos recurrentes antes de la décima semana de edad gestacional en mujeres con síndrome antifosfolipidico.

2016	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en Obstetricia en una serie de casos en Cuba.	Cuba	Estudio descriptivo y analítico de una serie de pacientes con síndrome de anticuerpos anti fosfolípidicos y embarazo que describen los principales aspectos clínicos y epidemiológicos del síndrome antifosfolipidico durante el embarazo y sus diferentes resultados perinatales.
2016	Recurrent Pregnancy Loss: Generally Accepted Causes and Their Management	USA	Estudio comparativo el cual su objetivo fue relatar cuales son las diferentes formas del síndrome antifosfolipidico, su diagnóstico y tratamiento para abordarlo.
2016	Role of Novel Oral Anticoagulants in the Treatment of Antiphospholipid Syndrome	USA	Se trata de un estudio de cohorte observacional en los cuales se analizan las diferentes formas de tratamiento entre el uso de anticoagulantes orales y los antagonista de la vitamina k
2015	Primary antiphospholipid syndrome presenting as antiphospholipid syndrome nephropathy: a case report.	India	Estudio retrospectivo de una paciente con manifestaciones clínicas atípicas del síndrome antifosfolipidico la cual inicia con un cuadro de vasculitis, sin embargo, se trataba de una nefropatía asociada a síndrome antifosfolipidico.

Capítulo IV: Análisis y resultados

En relación con el objetivo general la principal meta es poder *analizar la relación que existe entre el diagnóstico del síndrome antifosfolípido y los abortos recurrentes en mujeres en edad reproductiva*. Dicho lo anterior por medio de diferentes fuentes bibliográficas se determina lo siguiente:

En un estudio realizado por (Cáliza, 2019) en el cual se realizaron un conjunto de recomendaciones que explican los diferentes mecanismos fisiopatológicos y/o los principales anticuerpos involucrados en los casos de las pacientes con pérdidas gestacionales, indican que los abortos recurrentes son más frecuentes en aquellas pacientes con anticuerpos anticardiolipina de clase IgG y/o IgM ó anticuerpos lúpicos . Detallan además, que en el caso de los anticuerpos beta 2- glicoptoteína de clase IgG y/o IgM se asocian con una mayor tasa de abortos recurrentes. En los casos de las pérdidas gestacionales tardías se relacionan más los anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos lúpicos. p.75. Los autores concluyeron que en aquellos casos de pacientes con síndrome antifosfolípido el riesgo de abortos recurrentes se incrementa cuando se detectan diferentes anticuerpos antifosfolípidicos en la misma paciente. Ver anexo 5. Por lo cual, la mayoría de estudios sugieren la detección de los 3 principales anticuerpos, adjuntan además lo siguiente “La detección de más de un AAF permite seleccionar al sub-grupo de pacientes con SAF y mayor riesgo de abortos recurrentes y trombosis venosas y/o arteriales recurrentes, con las consiguientes implicaciones en el pronóstico y el tratamiento”.p.75.

Un diagnóstico pertinente y un adecuado manejo de aquellas pacientes con sospechas de síndrome antifosfolípido podrían prevenir consecuencias graves en pacientes gestantes. La presencia de los tres principales auto anticuerpos es crucial para el diagnóstico de la enfermedad. Se ha demostrado en múltiples estudios la asociación de estos anticuerpos con abortos tempranos y tardíos por lo que es de suma importancia sospechar desde el inicio de los síntomas y no dejar avanzar a más la enfermedad ya que podría ser mortal para la madre.

Según (Kaiser, 2016) en relación con la asociación de los APL (anticuerpos antifosfolípidicos por sus siglas en inglés) y los diferentes mecanismos fisiopatológicos y las muertes fetales establece que en aquellos casos en los que exista trombosis el mecanismo de los anticuerpos

antifosfolípidicos supone ser que se debe a un aumento de la actividad entre las interacciones de la beta 2- glicoproteína y las membranas de las células trofoblásticas, lo que trae como consecuencia el desplazamiento de la anexina V desde la superficie de las células trofoblásticas y secundario esto, los abortos. Otra teoría que apoya a los muertes fetales es que debido a los anticuerpos; se evidencia una invasión trofoblástica (que incluye la decidua endovascular tornándola defectuosa). En relación al complemento, el autor describe que los anticuerpos antifosfolípidicos son responsables de promover la activación inmunitaria incluida el complemento, en la relación materno-fetal y eso induce la pérdida del feto. p.p 467-469. Ver anexo 6 y 7.

El hecho de que en una enfermedad existan múltiples mecanismos fisiopatológicos y en este caso anticuerpos crean un perfil en la enfermedad, es de difícil diagnóstico y las sospechas en algunas ocasiones pasan desapercibido por los médicos, sin embargo, es importante conocer la enfermedad y sus mecanismos para así no olvidar sus características típicas y su comportamiento clínico. Sin duda alguna la presencia de los anticuerpos antifosfolipidicos en aquellas mujeres embarazadas con triple positividad de los mismos genera un alto y elevado riesgo de abortos recurrentes.

Según (Pelusa, 2017) en un estudio en el 2017 el cual se analizaron 24 mujeres con síndrome antifosfolípido primario o secundario; el cual tuvo como objetivo estudiar los diferentes anticuerpos antifosfolípidos y la posible relación que existe entre ellos, además la asociación con los abortos recurrentes en mujeres con el síndrome. Los anticuerpos antifosfolípidicos son más que un grupo amplio con diferentes características que habitualmente se hacen presentes enfermedades autoinmunitarias. Ver anexo 8. Cuando una paciente embarazada es portadora de dichos anticuerpos la probabilidad de aborto espontáneo sin tratamiento es del 91%, mientras que aquellas embarazadas que no sufren de una pérdida gestacional la madre tiene riesgo de sufrir preeclampsia, y el feto podría haberse también verse afectado. El autor hace mención a que el síndrome antifosfolípido se caracteriza por cursar con la presencia de anticuerpos anticardiopina, anticuerpos lupicos, b2- glicoproteína, y que en aquellos casos de síndrome antifosfolípido que no cursan con una enfermedad se conoce como síndrome antifosfolípido primario y secundario cuando se asocia a lupus eritematoso sistémico.

El papel de los anticuerpos antifosfolípidicos es que por desdicha promueven a la activación y agregación plaquetaria y por medio de la unión de la alfa2- Glicoproteína a la 1B-glicoproteína de superficie, reconocen su epítipo y se correlacionan estrechamente con los eventos clínicos de trombosis y por ende, las complicaciones a nivel obstétrico. Otra de las teorías que el autor recalca es que la beta2-Glicoproteína dependiente de anticuerpos antifosfolípidicos tiene la capacidad de reconocer su propio antígeno en el trofoblasto y células de la decidua placentaria, por lo tanto, conducen a una placentación defectuosa y jugaría un papel patogénico en las complicaciones obstétricas por defectos no asociados a trombos. Por lo tanto el estudio establece que existe una asociación significativa entre el número de biomarcadores positivos y pérdidas fetales recurrentes antes de las 10 semanas de edad gestacional. Dentro de los biomarcadores que se incluyeron en el estudio están: Anti-cardiolipina, beta-2 glicoproteína (2 GP1 conocido por sus siglas en inglés) anticoagulante lúpico). p.580. Y seguido a esto concluye lo siguiente:

Los anticuerpos lúpicos y la beta2- glicoproteína serían buenos indicadores de riesgo de aborto espontáneo en mujeres con SAF, reforzando así el papel de un segundo 2GP1, no solo en el diagnóstico, sino también como un probable marcador de aborto espontáneo recurrente en esa enfermedad

La presencia de los anticuerpos en aquellas pacientes positivas por síndrome antifosfolípido y que entre esto padezcan de lupus están directamente más implicadas en sufrir de trombosis que más adelante son las encargadas de los infartos a nivel de la placenta y secundario a esto la muerte fetal, es importante aclarar que esto ocurre en aquellas pacientes que sufren el SAF y no tienen ningún tratamiento.

Es un estudio realizado por (Arietti, 2018), el cual su principal objetivo fue analizar los valores de inmunoglobulinas G y M anti-Anexina A5 en pacientes con SAF Primario obstétrico y las diferentes complicaciones que traen consigo. En aquellas pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico es muy importante reconocer la patología de manera temprana, ya que, radica en que se trata de una de las pocas complicaciones obstétricas tratables, el manejo adecuado podría evitar de complicaciones tromboembólicas maternas que por la naturaleza de la enfermedad tienen asociación con los anticuerpos antifosfolípidicos en el período de gestación y posterior a este. El autor anuncia que según los criterios de Sidney del 2006 la enfermedad se encuentra si está

presente en al menos uno de los criterios clínicos y uno de laboratorio. En relación a los nuevos estudios de los anticuerpos se comenta la Anexina 5, ya que, se describe como una importante y relevante proteína de unión a los fosfolípidos, es dependiente de calcio, y lo que más se destaca es que tienen potentes propiedades anticoagulantes. La anexina 5 tiene un efecto tromboregulator que tiene la capacidad de formar un escudo antitrombótico en las membranas plasmáticas, evita que los factores de coagulación se unan a las superficies fosfolípicas. Se encuentra en grandes proporciones sobre las membranas apicales de los sincitiotrofoblasto vellosos de la placenta, posterior a esto se cree que su función es trombomodulador en la circulación sanguínea placentaria, y los fosfolípidos de la membrana apical son protegidos por la anexina 5. Todo este evento y mecanismo a nivel placentario parece que tiene relación con la prevención del inicio de la coagulación de la sangre, y de manera injusta amenazar con la vida del feto. p.7-8. El autor relata que los APL interfieren en la unión de la anexina-5 a fosfolípidos y consecuencia eso los eventos trombóticos y pérdidas y gestacionales. Es por esto que el autor concluyó que:

En las pacientes que fueron parte del estudio los valores de IgG e IgM anti-Anexina A5 se encontraron los niveles por debajo del rango de referencia, sin embargo, no existe asociación entre los niveles de los anticuerpos y tipos de manifestaciones clínicas que se encuentran presentes en los criterios.p.11.

Estudios tan recientes como es los bajos niveles de Anexina en pacientes embarazadas pueden orientar a una significativa asociación de las pérdidas gestacionales tempranas que ocurren en las mujeres que padecen del síndrome antifosfolipídico, es importante que exista un adecuado reconocimiento del SAF obstétrico, ya que, establece en que se trata de unas de las posibles etiologías de la enfermedad.

El estudio del 2019 según (Xu, 2019) se elaboró un metaanálisis en el que se realizó una búsqueda de 31 fuentes bibliográficas diferentes esto con el fin de identificar y analizar la asociación que existía entre los anticuerpos antifosfolipídicos (anticuerpo Lúpico, anticardiolipinas y beta-2GP1), y la pérdida fetal tardía la cual la definían como la pérdida gestacional después de las 10 semanas de embarazo. El autor relata que los principales anticuerpos antifosfolipídicos son: el anticuerpo lúpico, los anticuerpos anticardiolipina, y la beta2-glicoproteína. En cuanto al diagnóstico de síndrome antifosfolipidico, se requiere como mínimo

un criterio clínico y uno de laboratorio, dichos criterios a nivel obstétrico incluyen la presencia de una o más muertes fetales sin explicación alguna, en el que la morfología del feto fuera completamente normal.

Por otra parte, los criterios de laboratorio requieren de al menos uno de los anticuerpos antifosfolípidicos detectables en el plasma o el suero al menos en dos ocasiones separadas con un tiempo mayor o igual a 12 semanas de diferencia. Otro dato importante es que se ha demostrado que la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos en pacientes con síndrome antifosfolípidico y cursan en periodo de gestación representan un alto riesgo y se asocian con una probabilidad altísima de pérdida de embarazos. Para dicho estudio el autor elaboró dos categorías de requisitos en los cuales se excluyen estudios con siguientes criterios: (1) presencia de enfermedades autoinmunes, (2) pacientes sometidos a embarazos múltiples, (3) pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida. Los resultados arrojaron que en el caso de los anticuerpos lúpicos se demuestra un incremento en la probabilidad de pérdida fetal tardía en un 95%, en el caso de los anticuerpos anticardiolipina no me mostraró una asociación significativamente estadística para perdida fetal tardía, por lo tanto, no son factores de riesgo de muerte fetal tan influyentes como los anticuerpos lúpicos.p.2-5

El autor concluye que los anticuerpos lúpicos (AL por sus siglas en inglés) aumentó la probabilidad de pérdida fetal tardía en un 95%, en el caso de los anticuerpos anticardiolipina arrojó que no representaban un factor de riesgo significativo para sufrir pérdida gestacional tardía. Para la beta-2GP1 no hubo asociaciones de interés clínico para aborto temprano, sin embargo, solo se asocia a complicaciones del embarazo en asociación a anticuerpos antifosfolipídicos. p.p1527-1528.

Es importante considerar que en aquellos casos en donde exista SAF el riesgo de muerte fetal tardía podría variar de manera significativa en dependencia al anticuerpo que se encuentre. Los AL son los que aumentan el riesgo de aborto tardío, es transcendental tener control de las pacientes que padecen SAF y posean AL positivos y que deseen tener hijos.

Según (Santos, 2017) y en su elaboración de un meta-análisis que tenía como objetivo tratar de comprender el diagnóstico para síndrome antifosfolipídico en mujeres con aborto espontáneo recurrente. El autor agrega que para determinar si se trata de abortos recurrentes la paciente con

síndrome antifosfolipídico debe de haber sufrido de al menos tres o más abortos espontáneos consecutivos.

Dicho lo anterior se concluyó que existe una relación significativa entre los anticuerpos antifosfolipídicos y el SAF en aquellos casos de pacientes embarazadas con abortos espontáneos recurrentes. Se encontró que el aborto recurrente tiene estrecha relación con los anticuerpos antifosfolipídicos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anticuerpos anti-Beta 2 glicoproteína 1. p.86.

En los múltiples estudios que se analizaron, una vez más se atribuye la asociación de los anticuerpos antifosfolipídicos y las pérdidas gestacionales recurrentes, en parte, esto genera ventaja en la mejoría del tratamiento y manejo médico para con las pacientes que padecen la enfermedad y ya en ocasiones pasadas han sufrido de pérdidas gestacionales con recurrencia.

En un estudio cubano, según (Reyes, 2016) que se caracterizó por descubrir los principales aspectos clínicos de la enfermedad durante el proceso del embarazo y revelar cuales fueron los resultados perinatales en la publicación estableció que actualmente se han descubierto varios auto-anticuerpos que se vinculan con el desarrollo del síndrome antifosfolipídico entre los cuales se incluyen los anticuerpos lúpicos, la beta 2- glicoproteína y los anticuerpos anticardiolipina, ellos asumen un potencial antígeno que permite el desarrollo del cuadro clínico.p.346.

Si bien es cierto, el SAF es una de las patologías que se asocia más con las pérdidas gestacionales tempranas de manera recurrente, la presencia de los auto anticuerpos antifosfolipídicos forman parte de los criterios diagnósticos que forman parte de la enfermedad. La prematuridad, la pre-eclampsia y los retrasos del crecimiento intrauterino también forman parte de las alteraciones obstétricas del síndrome antifosfolipídico.

En cuanto al primer objetivo específico en donde su principal meta es *explicar los diferentes factores de riesgo y complicaciones del síndrome antifosfolipídico*, de relata lo siguiente:

En un estudio realizado por (Cabrera, 2017) en el que tenían como principal objetivo analizar y comprender las diferentes controversias que existen para realizar el diagnóstico del SAF y su relación obstétrica y resultados perinatales adversos. Explican que los auto anticuerpos fosfolipídicos son un grupo diverso y variado de anticuerpos que se asocia con diferentes

manifestaciones clínicas entre ellas las de tipo trombótico y obstétrico en las que estas últimas cursan con pérdidas gestacionales recurrentes, muerte fetal, parto pre término enfermedad hipertensiva del embarazo y restricción del crecimiento intrauterino. Es importante indicar que los procesos fisiopatológicos relacionados a las muertes perinatales no se han comprendido del todo.p.31. Sin embargo, el estudio concluyó que los “Los procesos fisiopatológicos relacionados con la morbilidad obstétrica no se han comprendido del todo, involucrándose múltiples eventos inmunológicos, entre ellos los inflamatorios, la activación del complemento, el desbalance de los factores angiogénicos”. p.30.

Las complicaciones obstétricas son debidas a múltiples procesos de tipo inmunológico relacionados con la naturaleza heterogénea de los y sus diversos mecanismos de acción (fenómenos inflamatorios, la cascada de la coagulación, en algunos casos infarto y trombosis), no exclusivamente con un evento primario trombótico, por lo que se ha propuesto cómo diferenciar a este grupo de pacientes del SAF trombótico.p.35.

Si bien percibimos el síndrome antifosfolipídico comprende una amplia variedad de etiologías que como consecuencia conlleva a que sus mecanismos fisiopatológicos sean más difíciles de comprender y su clínica sea muy variante. Las manifestaciones obstétricas y trombóticas son las que más atención requieren, ya que, son las más frecuentes y las que más involucran la vida materna y fetal. Dadas las consecuencias de la paciente enferma por síndrome antifosfolipídico es importante mantener un manejo multidisciplinario durante su embarazo principalmente un manejo pre concepcional que mantenga una vigilancia muy exhaustiva, ya que, la enfermedad trae complicaciones graves e incluso la muerte tanto de la madre como del producto.

En el estudio realizado en el 2018 por (Romero, 2018) el cual su principal objetivo fue tomar una serie de pacientes y analizar las diferentes variantes clínicas y analíticas de la enfermedad esto con el fin de poder observar el comportamiento de la patología. Se concluyó que la mayoría de los eventos trombóticos fueron de tipo venoso esto formando parte dentro del grupo de las principales complicaciones de la enfermedad. La mayoría de las pacientes estudiadas asociaba una segunda patología siendo en este caso la más prevalente el lupus eritematoso sistémico con un 80% de los casos. En cuanto a las manifestaciones clínicas y las principales complicaciones que se tomó por parte del autor; se concluye que las principales efectos de la enfermedad fueron los eventos cerebrovasculares y las trombosis venosa profunda lo cual los datos generados por el autor están

en concordancia con estudios previos realizados donde se ha constatado que la trombosis venosa profunda y la enfermedad cerebrovascular de tipo isquémico han sido las manifestaciones más frecuentes que se han registrado. p.40-42.

Una amplia variedad de manifestaciones clínicas afloran al SAF unas más significativas que otras, sin embargo, todas importantes y que deben ser vigiladas y tomadas en cuenta en cualquier paciente que presente síntomas y signos como los que se han descrito. Es importante saber reconocer las señales de la enfermedad para no pasar por alto una patología tan peligrosa.

En un estudio realizado en el 2017 por (Saccone, 2017) el cual laboró un estudio que tenía como objetivo evaluar los riesgos de complicaciones obstétricas en pacientes con síndrome antifosfolípídico primario con anticuerpos antifosfolípídico presentes. Detalla que, como ya se conoce el síndrome se caracteriza por un estado de hipercoagulabilidad ante la presencia de autoanticuerpos antifosfolípidicos, en el que cursa con eventos trombóticos venosos y arteriales, y/o morbilidad del producto en aquellas mujeres embarazadas.

Dentro de las complicaciones maternas en el embarazo de aquellas pacientes con síndrome antifosfolípídico el autor incluye la pre eclampsia, la restricción intrauterina, partos prematuros, pérdidas de fetales, en los cuales para evitar las anteriores catástrofes se recomiendan tratamientos preconcepcionales con heparina y dosis bajas de aspirina las cuales deben de mantenerse durante todo el embarazo. El análisis toma un grupo de pacientes en periodo de gestación con diagnóstico del síndrome antifosfolípídico primario, esas mujeres fueron sometidos a pruebas para detectar anticuerpos antifosfolípidicos (anticuerpos anticardiolipina, beta 2-glicoproteína y anticuerpos lúpicos) y se trataron con aspirina bajas dosis (100 mg al día), profilaxis de heparina de bajo peso molecular (en caso de que se presenten trombosis venosa o arteriales).p. 525.e1-525.e3. Dicho lo anterior el autor establece que:

Las mujeres con síndrome antifosfolípido primario tienen mayor riesgo de complicaciones obstétricas y menor tasa de nacidos vivos cuando hay <1 anticuerpo antifosfolípido presente. A pesar del tratamiento con aspirina en dosis bajas y heparina profiláctica de bajo peso molecular, la probabilidad de un recién nacido vivo es solo del 30% para las mujeres con triple positivo.p.525.e12.

El síndrome antifosfolípídico primario comprende aquellos casos en los cuales se padece la enfermedad sin que este asociada a otro trastorno inmunitario. Algunas de las otras complicaciones

que pueden presentarse esta la pre eclampsia, retraso constitucional del crecimiento intrauterino, parto prematuro sin que se asocie a SAF secundario. La presencia de un anticuerpo antifosfolipídico disminuye el riesgo de pérdida neonatal.

En un estudio elaborado por (Urbanski, 2018) relacionado con el manejo del isotipo IgM, anticardiolipina y beta 2- glicoproteína en donde se asocia especialmente a la IgM con los eventos cerebrovasculares se estableció que existe una asociación importante entre el Ictus y la presencia de APL para IgM aislada, convirtiendo a la IgM en un potente factor de riesgo independiente para eventos vasculares cerebrales, además se demuestra que “Estos resultados sugieren que los anticuerpos IgM aislados deben considerarse como verdaderos anticuerpos APL y no transitorios como los IgM relacionados con enfermedades infecciosas”.p.2772.

En la práctica clínica los eventos cerebrales vasculares son de gran relevancia por las secuelas que puede dejar a largo plazo en los pacientes, actualmente, con los nuevos avances en relación al SAF y la asociación significativa de los anticuerpos IgM es importante tomar esta misma en cuenta como un nuevo factor de riesgo independiente por ictus para las pacientes con SAF. Un nuevo abordaje a las mismas permitirá a largo plazo evitar secuelas significativas y un mejor manejo médico.

Según (Reyes, 2016) en un estudio desarrollado en el año 2016 establece lo siguiente con respecto a las complicaciones de la enfermedad que “El SAF es una enfermedad autoinmune asociada con pérdidas fetales a repetición durante el embarazo; así como otras alteraciones obstétricas en las que destaca la pre-eclampsia, prematuridad, insuficiencia placentaria, sufrimiento fetal y enfermedad tromboembólica materna arterial o venosa”.p.347.

Otras de las complicaciones del síndrome antifosfolipídico a nivel obstétrico que necesitan ser exhaustivamente vigiladas son las mencionadas por el autor, el aborto recurrente suele ser la complicación más frecuente de la enfermedad; sin embargo, no se debe de minimizar a las otras entes, ya que, también pueden provocar consecuencias graves materno y del producto de gestación.

El segundo objetivo específico detalla cómo se pueden *demostrar las diferentes manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolipídico*. Por lo tanto se demuestra con las siguientes dilucidaciones:

Para (Cano, 2020) y su estudio en el cual integró cómo manifestaciones clínicas iniciales las nefropatías asociadas a síndrome antifosfolípido. Cómo se conoce, dicha patología representa un conjunto florido de manifestaciones clínicas en las que predominan las de tipo trombótico y obstétrico, sin embargo, el autor detalla que conforme ha pasado el tiempo han aparecido manifestaciones no criterio de la enfermedad; en este caso detalla la nefropatía relacionada al síndrome antifosfolípido. El componente autoinmunitario de los anticuerpos anti fosfolípidos han llevado a que se relacione diferentes complicaciones como lo son las trombóticas venosas, arteriales y obstétricas siendo este conjunto las más frecuentes y de mayor atención por el equipo médico. Sin embargo, se han encontrado otras manifestaciones clínicas importantes como la trombocitopenia, manifestaciones a nivel cardíaco, neurológico, cutáneo y renal. En este caso el autor concluye que tradicionalmente el síndrome antifosfolípido se ha diagnosticado y asociado por complicaciones más del tipo obstétrico y trombótico, no obstante, recalca la importancia de no minimizar las otras manifestaciones del síndrome. Existen también otras clínicas de la enfermedad que deben de tomarse en cuenta al momento o sospecha diagnóstica, como es en el caso de la nefropatía asociada la patología. Generalmente, las nefropatías han sido asociadas a síndrome antifosfolípido secundario a lupus eritematoso sistémico, ocasionando a nivel renal microangiopatías trombóticas y posterior a esto el daño renal, el pasar u omitir dichas manifestaciones son las que lamentablemente pueden caminar a la paciente a un SAF catastrófico y por lo tanto la muerte. p.p. 440-442.

El SAF abarca numerosas manifestaciones clínicas, desde las cutáneas hasta las neurológicas, hematológicas etc. En ocasiones, se ha minimizado u olvidado lo florida que es la enfermedad y se deja en terceros planos las otras manifestaciones que pueden generar gravemente el SAF, no se excluye lo difícil que es generar un diagnostico con tantas variantes, sin embargo, el manejo oportuno determinará casi que el futuro de la paciente. Indispensable sospechar siempre de las pacientes con clínicas que asocien al SAF y que padezcan también lupus eritematoso sistémico.

Una revista Cubana elaboró un estudio (Hernández, 2020) el cual relata el caso de una paciente femenina de 28 años, que presenta SAF secundario a un LES, confirmados por la clínica y las técnicas de laboratorio. La mujer tenía como antecedentes ginecoobstétricos seguimiento de infertilidad desde los 18 años, presentó abortos a repetición y óbito fetal, se trata con heparina de bajo peso molecular (clexane 1mg), warfarina de 5mg (con INR de 3), 10mg de prednisona e

hidroxicloroquina de 200 mg y evoluciona satisfactoriamente. La prevalencia de los anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes con lupus varía de un 15-34% para anticoagulante lúpico, en la anticardiolipina 12-44%, la beta2- glicoproteína se representa con un 10-19%. Aquellos pacientes que documentan la positividad de dichos anticuerpos un 20 a 50% desarrollarán trombosis. De las manifestaciones clínicas del SAF el autor hace énfasis a la morbilidad obstétrica, trombosis venos y/o arteriales secundarias a fenómenos inflamatorios, activación del complemento y cascada de la coagulación, en relación a los eventos trombóticos como manifestación del SAF detalla que forman parte de la principal manifestación clínica y se caracteriza por su alta recurrencia. p.p.1-6. Dicho lo anterior el autor concluye lo siguiente:

El síndrome antifosfolipídico es una afección caracterizada por producir un estado hipercoagulable mediado por anticuerpos, y puede ser primario o secundario a enfermedad reumatológica. Se resalta la importancia de tener presente el diagnóstico del síndrome en toda paciente con abortos espontáneos o muertes perinatales inexplicables. El tratamiento debe ser multidisciplinario y se debe realizar una búsqueda sistemática de afecciones secundarias (particularmente enfermedades difusas del tejido conectivo) antes de calificar al síndrome como primario.p.7.

El caso de la paciente con SAF y su enlace con el LES marcan un muy buen ejemplo de las manifestaciones clínicas que desarrolla la enfermedad; tal es el caso de las pérdidas gestacionales, presentó manifestaciones oculares y pulmonares, también trombóticas. Dichas las anteriores, la paciente es muy clara con su clínica y evidencia el adecuado manejo que ha presentado desde edades tempranas con su manejo de la fertilidad

En un estudio realizado por (Orantes, 2019) en el cual su objetivo principal fue identificar las diferentes manifestaciones clínicas del SAF y su terapéutica, el autor indica que la prevalencia en personas de corta edad supuestamente sanas es del 1 al 5% y dichos valores aumentan con la edad, específicamente más en ancianos con enfermedades crónicas, 80% de los casos abarca mujeres entre los 20 y los 40 años de edad, y 50 a 70% de los pacientes con de LES llegará a padecer de SAF. El autor indica que parte del mecanismo fisiopatológico de las manifestaciones que se asocian con la enfermedad suelen ser un resultado de un grupo heterogéneo de anticuerpos sobre

las vías de coagulación, incluidas las acciones procoagulantes de estos anticuerpos sobre la proteína C, Anexina V, proteasas de suero, receptores tipo peaje, factor tisular y por alteración de la fibrinólisis. El SAF actúa sobre las vías de señalización como la vía fosfatidilinositol 3 cinasa/AKT. Si bien se conoce, el síndrome aumenta el riesgo de trombosis vascular, aumenta el tono vascular, incrementa la susceptibilidad a aterosclerosis, pérdidas gestacionales y daño neurológico. Dentro de las explicaciones más acertadas para la aparición de la enfermedad es que generalmente ocurre en individuos susceptibles después de la exposición incidental agentes infecciosos o en el contexto de enfermedades reumáticas como es el caso del lupus, sin embargo, son teorías no definidas. En relación a manifestaciones clínicas, el autor indica que la primera manifestación que se da en el síndrome son las pérdidas fetales recurrentes y síntomas relacionados con trombosis arteriales o venosas. En relación a los cuadros tromboticos venosos, arteriales, de vasos pequeños o de los tres, así como las complicaciones específicas del embarazo, otras características clínicas más comunes incluyen livedo reticularis, trombocitopenia o ataque isquémico transitorio. La insuficiencia multiorgánica debido a trombosis de pequeños vasos ocurre en casos muy raros de la enfermedad, donde se le conoce como síndrome antifosfolípido catastrófico.p.p.205-207. Dicho lo anterior, el autor concluye que “El espectro clínico del síndrome es diverso, desde trombosis venosa es menores o cuadros asintomáticos hasta trombosis arteriales, mixtas o ambas con insuficiencia orgánica severa que requieren cuidados y tratamientos especiales”.p.207.

En un estudio elaborado por (García, 2018) sobre el manejo de las mujeres embarazadas con diagnóstico de SAF obstétrico y/o trombotico. Con respecto a sus complicaciones se adjunta que el inconveniente más frecuente es el aborto precoz, se observa en casi todos los casos de pacientes que son diagnosticadas con el síndrome y se representa en un 54%. La muerte fetal es secundario a una disfunción a nivel de la placenta y se asocia a anticuerpos antifosfolípidicos. En el 70% de los casos que se realiza un adecuado manejo médico las embarazadas con SAF tendrían un embarazo exitoso.p.97.

La presencia de anticuerpos antifosfolípidicos son los encargados de las muertes fetales tempranas lo que la convierten en la principal complicación en las mujeres embarazadas, lamentablemente en aquellas situaciones en las que la madre sufre un aborto es muy probable que

una segunda pérdida fetal ocurra, ya que, un factor de riesgo para aborto es tener antecedentes de abortos recurrentes.

En un artículo científico elaborado por (Cervera, 2017) comenta en relación a las manifestaciones clínicas que: generalmente se caracterizan por la presencia de trombosis venosas y/o arteriales, mujeres embarazadas con alta morbilidad del feto y trombocitopenia la cual es moderada, puede existir o no la oclusión de uno o múltiples vasos sanguíneos y consecuencia a esto que existan múltiples presentaciones. El autor detalla que en el estudio en el cual se tomaron una muestra de pacientes diagnosticadas con SAF pueden cursar con una combinación de eventos vasculares oclusivos en el mismo individuo y que puede darse en un intervalo de tiempo desde meses e incluso a semanas. Por otra parte detalla, que aquellas pacientes con triple positividad de anticuerpos antifosfolipídicos tienen mayor riesgo de presentar abortos recurrentes si no mantienen un adecuado tratamiento. Según el autor las manifestaciones clínicas más frecuentes y con mayores porcentajes de acuerdo a su estudio esta con un 47,7% las pérdidas fetales tardías, un 38,9% a nivel neurológico; las migrañas, el 38,7% artralgias, las pérdidas fetales tempranas abarcan un 35,4%, a nivel dermatológico la lívido reticularis representa un 24,1% y un 29,6 la trombocitopenia.p.1.3. Dicho lo anterior, en relación a las manifestaciones clínicas el estudio concluye lo siguiente “El cuadro clínico del SAF se caracteriza por trombosis venosas y arteriales, morbilidad del embarazo y trombocitopenia moderada. La afectación de un solo vaso o las múltiples oclusiones vasculares pueden dar lugar a una amplia variedad de presentaciones”.p.S.44.

Es importante reconocer que el síndrome antifosfolipídico ocurre más habitualmente en personas jóvenes, es primordial realizar periódicamente evaluaciones a los órganos que potencialmente se ven afectados por la enfermedad. El daño orgánico progresa incluso en una cuarta parte de los pacientes en aproximadamente 10 años desde que la enfermedad se diagnostica. Las fuentes bibliográficas aseguran que el daño neurológico atribuyó mayor mortalidad y que las manifestaciones trombóticas son las de etapas iniciales.

Según (Abeysekera, 2015) y su estudio el cual representa un caso de una paciente con síndrome antifosfolipídico la cual inicialmente simulaba tener una vasculitis de miembros inferiores, sin embargo, lo que verdaderamente padecía era de una nefropatía secundaria a un síndrome antifosfolipídico. Si bien es cierto, el síndrome antifosfolípido primario ocurre en ausencia de cualquier otro padecimiento autoinmunitario relacionado, a diferencia del secundario que si se

asocia a otras patologías autoinmunes como es el caso de lupus eritematoso sistémico. El autor destaca que pueden existir situaciones en que el síndrome puede ser difícil de diagnosticar, ya que, puede destacarse sin ninguna característica típica y que sus presentaciones clínicas pueden cambiar simulando otras patologías. Los autores describen un caso el cual una paciente femenina, con diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario en la que su clínica inicial simula una vasculitis como principal guía diagnóstica, sin embargo, se trataba de una nefropatía por síndrome antifosfolípido. Inicialmente cursó con lesiones en las extremidades inferiores que orientaban a la vasculitis, más adelante se descarta lupus eritematoso sistémico y otras entidades inmunológicas, posterior a esto se demuestra que se trataba de una de nefropatía secundaria a síndrome antifosfolípido.

Debido al pobre apego de la paciente con su tratamiento presentó como parte de las manifestaciones clínicas del síndrome una hemorragia intracraneal, un infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, trombosis venosa profunda, e infartos cerebrales debido a la trombosis. No obstante, el autor establece que la presentación clínica de la paciente carecía de signos clásicos para síndrome antifosfolípido, por lo que su diagnóstico fue difícil porque su presentación clínica inicial imitaba o enmascaraba el cuadro con una de una vasculitis, los síntomas clásicos y signos clásicos de la enfermedad sólo se manifestaron meses después, la paciente no presentó en un inicio pérdidas gestacionales recurrentes, ni trombosis venosas profundas o arteriales, tampoco existe un compromiso de tipo hematológico. p.p.1-3. Por lo tanto, el autor concluye lo siguiente:

Este caso destaca la importancia de tener un alto grado de sospecha de síndrome antifosfolípido, especialmente cuando las características de presentación no son específicas. Tiene un amplio impacto clínico ya que los anticuerpos antifosfolípidos pueden presentarse con manifestaciones clínicas raras como la nefropatía. Esto se suma significativamente al avance del conocimiento, ya que, debe reconocerse como una entidad verdadera y considerarse como un criterio de clasificación.p3.

La evidencia clínica de que el SAF puede enmascararse se demuestra con el estudio descrito, los mecanismo fisiopatológicos lamentablemente son muy floridos y traen como consecuencia que la clínica pueda confundirse y se trate como otros diagnósticos diferenciales lo cual no sería culpa del médico tratante simplemente es una patología difícil de tratar, difícil de diagnosticar y entender

y si a esto se le suma la presentación clínica menos frecuente difícilmente el diagnóstico sea rápido y oportuno. Es importante siempre tener en cuenta la patología y evitar con esto pasar por alto ciertos signos y síntomas que forman parte del conjunto florido de manifestaciones del síndrome antifosfolipídico.

Para (Arietti, 2018) en un estudio que se realizó con el fin de analizar la asociación entre la Anexina A5 y los abortos recurrentes en mujeres diagnosticadas con SAF, establece que “Las manifestaciones obstétricas del SAF incluyen abortos recurrentes, pérdidas fetales, retraso en el crecimiento intrauterino, prematuridad, desprendimiento placentario y pre eclampsia.”.p.7.

Con el paso del tiempo la ciencia y la tecnología demuestra lo amplio que puede llegar a ser el diagnóstico de las mujeres con síndrome antifosfolipídico, es importante tomar en cuenta esta nueva reseña relacionada a la anexina A5 para el manejo de la enfermedad, ya que, su función trombo reguladora es de mucha relevancia y aunque se trate de una investigación reciente es importante tomarla en cuenta.

Para (Albrecht, 2018) y su estudio realizado en Paraguay en el cual se analizaron una serie de pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolipídico, se estudió el comportamiento clínico, aspectos inmunológicos y se evaluó el tratamiento de las mismas. Parte de lo ya conocido el autor hace referencia a definiciones ya destacadas, como es el caso de que el síndrome antifosfolipídico es un estado de hipercoagulabilidad y que consecuencia a esto genera cuadros de trombosis venosas y arteriales, aumento de las muertes materno fetales y anomalías hematológicas mediadas por los tres principales auto anticuerpos antifosfolipídicos. Otras manifestaciones clínicas que el autor recalca son la preeclampsia, retardo intrauterino. Afecta con más frecuencia a mujeres en edades fértiles entre los 20 y 40 años de edad. Por otra parte, la gravedad de la clínica suele ser variable, pudiendo caracterizarse por un cuadro leve, hasta formas severas que comprometan la vida de la paciente, tal es el caso del SAF catastrófico. Debido a esto se puede manifestar con trombocitopenia, livedo reticularis, a nivel cardíaco con lesiones valvulares, anemia hemolítica, epilepsia, úlceras de miembros inferiores, infarto agudo de miocardio, amaurosis fugax.

En cuanto al estudio el autor toma en cuenta un conjunto de pacientes con criterios de síndrome antifosfolipídico y los resultados arrojaron que el 92% de pacientes son del género femenino con una edad media de 37, 8 años, del total de pacientes (23) 14 sufrieron eventos trombóticos y de

esos 10 eran de tipo venoso, siendo el mismo la trombosis venosa la de mayor predominancia. Del total de pacientes, 20 de ellos padecían de SAF y se asociaba a una segunda enfermedad (en este caso el LUPUS) representado por un 80%.

Dicho lo anterior se estableció que en estas pacientes el evento más común fue la enfermedad cerebro vascular de tipo isquémico (con 8 casos) y la trombosis venosa profunda con 7 casos. Por otra parte, un 80% de los casos tenían asociación con alguna enfermedad autoinmune, en este caso el LES era la que mayor formaba parte del SAF.p.41-42.

El síndrome antifosfolipídico secundario no solo es una forma de la enfermedad, sino que también complica más la situación de las pacientes debido a que se le suman sus manifestaciones clínicas. Los trastornos hematológicos del síndrome (seguidos de los obstétricos) son en la mayoría de los casos los que más suelen afectar a las pacientes y desafortunadamente son los que con más frecuencia se presentan. El tratamiento oportuno es la clave es estos casos y un manejo multidisciplinario.

En un estudio cubano, según (Reyes, 2016) que se caracterizó por descubrir los principales aspectos clínicos de la enfermedad durante el proceso del embarazo y revelar cuales fueron los resultados perinatales. Indica que se le llama SAF obstétrico a aquellas mujeres con anticuerpos antifosfolipídicos en sangre, que posterior a quedar embarazadas presentan morbilidad obstétrica con consecuencias graves en el embarazo como pérdidas gestacionales y/o trombosis arteriales o venosas sin que exista un orden específico. Las pérdidas prematuras representan un 35,4% de los embarazos, sin embargo, se cree que el mecanismo por el cual esto sucede se debe a la unión de los anticuerpos antifosfolipídicos a las células del trofoblasto, que más adelante serán las encargadas de los defectos de la placenta. Otra teoría que se plantea es que las complicaciones trombóticas alteran o interrumpen la circulación útero-placenta, no obstante, no existen datos que corroboren dichas teorías. En relación a los anticuerpos antifosfolipídicos el autor hace mención a lo siguiente “En el orden etiopatogénico, se han detectado varios auto-anticuerpos estrechamente vinculados al desarrollo del síndrome e incluyen al anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipinas (ACL), anticuerpos anti-beta 2 glicoproteínas-1 (anti-B2GPI)”p.346.

En relación al estudio el autor elaboró un análisis de 188 pacientes todas femeninas, de las cuales 32 tenían criterios diagnósticos de síndrome antifosfolipídico primario o secundario a LES. Los resultados arrojaron que de las 188 pacientes, 6 no asociaban ninguna otra patología reumática,

sin embargo, 188 mujeres padecían de SAF secundario a LUPUS. En relación a los criterios; 32 de ellas cumplían con los criterios diagnósticos de la enfermedad lo que arrojaba una prevalencia de 17,5%, con una edad promedio de 27 años, un 24% de las mujeres cursaron con pérdidas gestacionales; 19% como abortos y 5% como muertes fetales, 13% desarrollaron partos pre-términos. El autor describe que las cifras resultan ser variables y pueden aumentar de forma significativa, por lo cual es necesario aplicar medidas terapéuticas inflexibles. Se adjunta además, que las pérdidas gestacionales ocurren generalmente entre el segundo y tercer trimestre de embarazo y los datos reflejan que la pre-eclampsia y la prematuridad fueron superiores en las mujeres que tenían LES y antecedentes de embarazos previos. Otras de las manifestaciones clínicas y complicaciones que le autor describe en la enfermedad está la esterilidad/infertilidad, hipertensión asociada al embarazo, pre-eclampsia, retardo en el crecimiento intrauterino, y dentro de las complicaciones más graves el autor hace referencia al SAF refractario y al SAF catastrófico.p.p.345.348. En referencia a lo anterior el autor concluye lo siguiente en relación a las manifestaciones clínicas del SAF:

Se recomienda que las pacientes sean evaluadas en las consultas de riesgo preconcepcional para decidir el momento justo en que estén compensadas de cualquier enfermedad reumática de base que pudieran presentar. De igual modo, el seguimiento se realizará mensualmente desde el primer trimestre a partir de la 12 a 15 semanas de gestación y más adelante será cada dos semanas. Se sugiere planificar la inducción del parto en la semana 37-38 en ausencia de anomalías que aconsejen tomar otra conducta. p.345.

El SAF es una enfermedad con manifestaciones clínicas muy floridas, abarca muchos tipos de órganos y sistemas los cuales pueden verse comprometidos y afectarse o simplemente no presentar nunca algún cuadro clínico. En el caso de aquellas pacientes en las que sus complicaciones y cuadro clínico es muy florido es indispensable mantener un equipo multidisciplinario que sea experimentado para su patología, su control y su manejo terapéutico a seguir en donde abarque médicos internistas, hematólogos, ginecólogos, reumatólogos y neonatólogos.

Para poder comprender y manejar la enfermedad es fundamental donde dicha expresión detalla el siguiente objetivo específico: *poder examinar las técnicas y métodos diagnósticos del síndrome antifosfolípido*.

Según (Kello, 2019) elaboró un estudio el cual su objetivo principal fue analizar una serie de casos de pacientes con síndrome antifosfolípido y lupus eritematoso sistémico, los mismos recibieron como tratamiento médico Eculizumab, por presentar como complicación secundaria al síndrome antifosfolípido y lupus eritematoso sistémico una microangiopatía trombótica. Los autores detallan la microangiopatía es aquella complicación poco usual y común de ambas entidades, esta microangiopatía está caracterizada por una lesión del endotelio que conduce a una trombosis a nivel capilar y arteriolar que trae como consecuencia una anemia hemolítica, plaquetopenia y daños a órganos terminales. Dicha alteración afecta comúnmente los riñones. Por otra parte, es importante aclarar que el “Eculizumab es un anticuerpo monoclonal Ig G2/ IgG4 recombinante completamente humanizado contra el C5 (complemento) que se une al mismo de tal modo que previene la formación del complejo terminal C5-9”.p74.

Los autores realizaron un estudio retrospectivo en una muestra de pacientes los cuales se le administró eculizumab para tratar una microangiopatía secundaria a un síndrome antifosfolípido y LES en pacientes previamente diagnosticados de los mismos, de los cuales 10 pacientes con síndrome antifosfolípido y lupus tenían una afectación de múltiples órganos y se les aplicó terapia convencional (anticoagulación y/o Glucocorticoides), sin embargo, fueron terapias refractarias por los pacientes por lo cual se le administró eculizumab (900 mg intravenosos semanales cuatro dosis y una dosis de mantenimiento de 1200 mg cada dos semanas). Por lo tanto, el estudio concluye que:

A pesar de la limitada clínica con inhibidores del complemento para microangiopatía en anticuerpos antifosfolípidicos y lupus eritematoso sistémico, se han observado resultados favorables con el uso de eculizumab. Esta serie de casos muestra cambios significativos, por lo que se sugiere que el fármaco puede ser una opción favorable para tratar las microangiopatías graves como complicación de un síndrome antifosfolípido secundario en este caso el lupus eritematoso sistémico. p.82.

Por mucho tiempo el síndrome antifosfolipidico ha sido visualizado por las afectaciones más comunes como lo son las manifestaciones obstétricas y trombóticas, sin embargo, la evidencia científica ha ido demostrando que hay otros órganos afectados con gravedad por el síndrome por lo que es importante saber entender los mecanismos que conllevan a la enfermedad. La evidencia demuestra un resultado optimista en el uso del eculizumab para pacientes gravemente afectados por la enfermedad, su favorable mecanismo de acción que actúa sobre el complemento es quien puede evitar toda la cascada negativa del conjunto de manifestaciones clínicas que trae consigo el síndrome antifosfolipidico.

En un estudio de (Cáliza, 2019) que se basó en un conjunto de recomendaciones para diagnosticar, explicar los diferentes mecanismos fisiopatológicos y alternativas del manejo y tratamiento del SAF. En relación a las técnicas y métodos diagnósticos los autores comentan que las diferentes manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolipídico tienen relación con la detección de los anticuerpos antifosfolípidicos, éstos se logran detectar por medio de la prolongación de pruebas de coagulación dependiente de fosfolípidos, al que se le llama anticuerpo lúpico, o por medio de ensayos en fase sólida como los ELISA para los anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos lúpicos, IgG y/o IgM o beta 2- glicoproteína, . En la actualidad, para clasificar un paciente con criterios de síndrome antifosfolipidico solo se incluye la detección de AAF. En los casos de los criterios de laboratorio, un paciente cumple dicho rubro cuando se detecta al menos uno de estos AAF en suero o en plasma, en dos o más ocasiones separadas en un lapso de tiempo de al menos 12 meses. Ver anexo 9.

Dentro de los primeros pasos para iniciar un diagnóstico para el SAF es saber utilizar un adecuado método que oriente al personal o médico tratante a determinar con exactitud la enfermedad. La detección de más de un anticuerpo antifosfolipidico no solo puede involucrar un posible diagnóstico sino que también permite seleccionar a los pacientes por subgrupos para clasificarlos en pacientes de mayor o menor riesgo de las complicaciones asociadas al síndrome y por lo tanto en un futuro adoptar los tratamientos, manejos y recomendaciones que más se apeguen al paciente.

En un estudio realizado por (Martins, 2018) en el cual su objetivo principal fue evaluar las posibles características y correlaciones del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA conocido por sus siglas en inglés) y el inmunoensayo de quimioluminiscencia (CIA conocido por

sus siglas en inglés) en donde ambos se utilizan tradicionalmente para detectar IgG e IgM. El autor indica que se requiere la demostración por medio de una o más pruebas de laboratorio positivas de alguno de los anticuerpos antifosfolipídicos (Anticardiolipina, anticuerpos lúpico, y B2-glicoproteína) en la que dicha positividad debe mantenerse como mínimo de al menos 12 semanas de diferencia, por lo tanto, la presencia de dichas pruebas de laboratorio tienen gran importancia en el manejo del tratamiento y el diagnóstico de pacientes con la enfermedad. El escritor detalla que existe la necesidad de crear nuevos métodos diagnósticos, así como el incremento de los volúmenes de pruebas y se ha propuesto llevar a cabo la creación de nuevos métodos para poder detectar los anticuerpos, es por esto, que se comenta la técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia (CIA por sus siglas en inglés) con el fin de detectar anticuerpos antifosfolipídicos, esta técnica es provechosa porque tiene alta sensibilidad y puede automatizarse, además, su rendimiento es muy similar a la prueba de ELISA, dicho lo anterior los autores concluyen lo siguiente:

Para los inmunoensayos IgM por ACL (anticuerpos lúpicos por sus siglas en inglés) positivo por ELISA y anti- β 2 GPI IgG por CIA fueron los más sensibles en pacientes con AFL. En segundo lugar la mejor relación entre dos marcadores APL (anticuerpos antifosfolipídicos) cualesquiera (excluyendo ACL) para el ELISA fue observado entre el ACL IgG y anti- β 2 GPI IgG y anti- β 2 GPI IgM y ACL IgM para la CIA. Por último, la CIA se asoció con un mayor número de pacientes APS ALC-positivos que el método ELISA. p.11.

Si bien las técnicas de ELISA y CIA muestran un rendimiento comparable para elaborar el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico, es importante indicar que para dichas técnicas de inmunoensayo para IgM por el método de ELISA para anticuerpos lúpicos demostraron ser los más sensibles, esto demuestra una vez más la asociación que existe entre los ACL y el SAF. Para el caso de CIA se demostró que los anticuerpos lúpicos eran positivos por el método del ELISA en la mayoría de los pacientes estudiados.

Según (Urbanski, 2018) elaboró un estudio en el cual su principal objetivo fue evaluar si los pacientes con IgM para anticardiolipina o beta2- glicoproteína aislados en el momento del diagnóstico cumplen con las características y resultados específicos. Para diagnosticar a una paciente positivo por SAF es necesario que cumplan con los criterios de clasificación los cuales

incluyen al menos un criterio clínico y uno de laboratorio (IgM, ACL y beta-2 glicoproteína). El estudio establece que:

Los pacientes con AAF por IgM aislada en el momento del diagnóstico parecían tener SAF verdadero con algunas peculiaridades: mayor edad en el momento del diagnóstico, fuerte asociación con accidente cerebrovascular y persistencia a largo plazo de APL por IgM esta misma siguió siendo un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular después del ajuste de los factores de riesgo cardiovascular. El riesgo similar de recaída en comparación con el APS-IgM no aislado sugiere que los pacientes con APS-IgM aislado deben tratarse como APS convencional, en particular utilizando terapias anticoagulantes, incluso después de un accidente cerebrovascular.p.2772.

Es importante tomar en cuenta a la IgM como un nuevo método diagnóstico para el SAF y más si su asociación con un evento cerebrovascular representa un porcentaje que puede ser relevante, en muchos casos (como es el caso de la IgM en enfermedades infecciosas que suele desaparecer) en el SAF positivo para IgM ésta no suele desaparecerse lo que puede convertirla en un marcador de relevancia para el diagnóstico de la enfermedad y asociarse a otras patologías consecuentes del mismo.

En el artículo elaborado por (Kaiser, 2016) detalla en relación al diagnóstico de las pacientes con síndrome antifosfolipídico concluye que todo dependerá de si la paciente cumple o no con los criterios de laboratorio y los criterios clínicos. En aquellos casos de mujeres con pérdidas gestacionales los criterios incluyen al menos 3 o más pérdidas fetales seguidas. Se debe agregar la prueba de anticuerpos antifosfolipídicos después de que ocurran las 2 pérdidas consecutivas. Dicha prueba debe de incluir anticoagulante lúpico, beta 2- glicoproteína (con sus isotipos IgG e IgM) y anticoagulantes anticardiolipina. Para estos dos últimos, solo se van a considerar aquellos valores que sean positivos de medio a alto para el diagnóstico de SAF. Cuando las pruebas son positivas se deben de repetir con al menos 12 o más semanas después debido a que pueden producirse resultados positivos transitorios. Ver anexo 10. p.5.

Ante las sospechas de una paciente con síndrome antifosfolipídico es importante ser congruente y consecuente con el diagnóstico, ya que, como se evidencia para poder realizar el diagnóstico de dicha patología se requiere de varios criterios los cuales tanto los de laboratorio como los criterios

clínicos deben de ser considerados y ambos son muy importantes no existe uno por encima de otro. Un adecuado manejo puede evitar que la paciente evite grandes y graves complicaciones, que puede ser desde las más graves como una pérdida gestacional hasta una trombosis venosa o arterial.

Una de las partes de más valor es como se logran *evaluar el manejo terapéutico correcto de acuerdo con cada escenario clínico de la paciente con síndrome antifosfolípido en el embarazo*. Para dicha interrogante se expresa por medio del siguiente análisis:

En el estudio de (Cáliza, 2019) en el que se comenta sobre un conjunto de recomendaciones que realizó el autor con el fin de explicar los diferentes mecanismos fisiopatológicos. En cuanto al tratamiento y manejo médico el autor concluye que en casos de pacientes con síndrome antifosfolípido primario que se encuentren anti coagulados y que ya fueron diagnosticados no es necesario realizar la detección de anticuerpos antifosfolípidos. Para los casos de pacientes con trombosis provocada se recomienda repetir la determinación de anticuerpos antifosfolípidos que estén incluidos en los criterios de clasificación (a excepción de los anticuerpos lúpicos) en un lapso de tiempo de al menos dos semanas. En las situaciones en las que existen pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos que no presenten clínica del síndrome, el tratamiento debe ser profiláctico con heparina de bajo peso molecular (para aquellas situaciones de alto riesgo trombotico (como es el caso de cirugías encamamientos prolongados y/o puerperio)). Para los pacientes que desean quedar embarazadas y no presenten clínica del síndrome antifosfolípido se deben de realizar monitoreo y un tratamiento profiláctico con bajas dosis de ácido acetilsalicílico. Para los casos de tromboprolifaxis primaria en los que se encuentran pacientes con bajo riesgo de trombosis se recomienda un tratamiento que sea de forma profiláctica sólo para aquellas situaciones en los que existen factores de riesgo de tipo cardiovascular, dicho manejo debe de incluir ácido acetilsalicílico y con la corrección o el tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares. Por lo tanto, los pacientes que presenten un perfil medio o alto de trombosis el tratamiento profiláctico son con dosis bajas de ácido acetilsalicílico de forma indefinida. Por otra parte, en aquellos casos que el paciente padezca de síndrome antifosfolípido de tipo primario, se debe de realizar una trombo profilaxis en aquellos casos que ocurra una trombosis venosa por lo que el autor concluye: que en un paciente con anticuerpos antifosfolípidos que presente su primer cuadro de trombosis venosa profunda el tratamiento de elección es heparina no fraccionada o

heparina de bajo peso molecular por al menos 5 días; una vez que este tratamiento se cumpla se va a seguir con antagonistas de vitamina K. p.p.75,78.

La enfermedad presenta múltiples formas de manifestarse por lo cual es importante tomar en cuenta algunas de las recomendaciones más relevantes como es el caso de los pacientes con trombosis y aquellas que desean quedar embarazadas, ya que, como en varias ocasiones se ha mencionado, los riesgos para complicaciones significativas sin un tratamiento pueden surgir en consecuencias graves, es por eso y por la amplitud de la enfermedad que en cada escenario debe manejarse de manera casi que diferente lo que demuestra la importancia de un manejo multidisciplinario.

Es un estudio realizado en el 2020, según (Urban, 2020) en el cual se incluyeron embarazadas con síndrome antifosfolípido obstétrico con antecedentes de muerte del producto en las que se utilizó como tratamiento profiláctico inmunoglobulina intravenosa durante el embarazo, en donde el estudio tuvo como objetivo evaluar la seguridad y la eficiencia de la inmunoglobulina intravenosa en la prevención de las complicaciones del embarazo en pacientes con síndrome antifosfolípido. Como se conoce, el síndrome antifosfolípido obstétrico tiene una gran relación con complicaciones graves durante el embarazo, dentro de estas se adjuntan las muertes fetales, partos pretérmino, alteraciones mediadas por placenta, pre eclampsia, casos de recién nacidos pequeños para la edad gestacional, trombocitopenia, retraso del crecimiento intraútero. Todo esto está relacionado a valores muy incrementado de los auto anticuerpos fosfolípidos que habitualmente conllevan a muerte fetal temprana (el autor describe como una muerte fetal temprana a aquella que ocurre entre la semana 20 a la 27 edad gestacional y muerte tardía después de la semana 28 de embarazo).

Dentro de la gama del tratamiento profiláctico que se utiliza en el síndrome antifosfolípido obstétrico se incluyen antiagregantes o anticoagulantes (como es aspirina a bajas dosis, heparina no fraccionada, o heparina de bajo peso molecular) con el fin de minimizar el estado protrombótico del síndrome, sin embargo, el autor destaca los problemas gravemente asociados en aquellas pacientes con triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos Por lo que recomienda el uso de tratamientos profilácticos pre-concepcionales alternativos, como es el caso de las inmunoglobulinas intravenosas, debido a que parece ser que la inmunoglobulina ejerce una acción

inmunosupresora, neutraliza los auto anticuerpos, disminuye la actividad de las células asesinas naturales, cambian la producción de citocinas e inhiben la unión del complemento.p2-5.

Los autores respaldan el uso de la inmunoglobulina intravenosa como beneficiosa para evitar complicaciones graves en los casos de las pacientes gestantes con diagnóstico del síndrome, especialmente para contrarrestar el riesgo de abortos recurrentes, dicho lo anterior se concluye que:

La adición de Ig IV a los tratamientos estándar podría prevenir la recurrencia de la muerte fetal intrauterina en pacientes afectados por SAF obstétrico, mientras que se asocia con buenos resultados a largo plazo. Además, los datos de seguimiento a largo plazo sugieren resultados positivos tanto para la madre como para los recién nacidos, sin preocupaciones de seguridad relevantes.p.7.

Actualmente, los tratamientos convencionales para tratar el SAF se ve acompañado de diferentes tratamientos coadyuvantes como es el uso de esteroides, terapias anticoagulantes o anti plaquetarias, cuya importancia y objetivo de dichas terapia es mitigar el estado protrombótico que ocurre en el SAF, en este momento, con las nuevas terapias como es en este caso el uso de Ig IV se contrarresta las muertes fetales en el embarazo lo que genera un gran avance científico para la enfermedad.

En un estudio elaborado por (Galeazzi, 2016) el cual tenía como meta detallar información sobre el tratamiento del SAF con Inmunoglobulinas intravenosas en pacientes obstétricas estableció lo siguiente “La inmunoglobulina intravenosa en SAF obstétrico parece ser de gran utilidad en situaciones seleccionadas (pacientes que no responden al tratamiento convencional, manifestaciones autoinmunes concomitantes, infecciones o pacientes en los que la anticoagulación está contraindicada)”p.234.

Una de las alternativas recientes y recomendadas es el uso de inmunoglobulinas lo cual implementa nuevas modalidades de tratamiento emergentes para controlar aquellos casos de pacientes con SAF refractarios a la terapia convencional, es ventajosa la nueva modalidad, ya que, han demostrado resultados óptimos en las pacientes gestantes que lo han utilizado.

En un estudio realizado por (Cáliza, 2019) el cual tenía como objetivo poder determinar una adecuada elección del tratamiento del síndrome antifosfolípido primario, el estudio ha permitido elaborar la segunda parte de recomendaciones de un grupo exhaustivo de autores y científicos con el fin de poder determinar cuál es el mejor manejo diagnóstico y terapéutico para tratar la enfermedad, en esta ocasión el autor se centra principalmente en las manifestaciones obstétricas y situaciones especiales. En cuanto al tratamiento del síndrome antifosfolípido obstétrico el autor recomienda y/o sugiere que para aquellas mujeres que quieran quedar embarazadas; el uso profiláctico de ácido acetilsalicílico de 100 mg/día en todas aquellas pacientes que sean diagnósticas por síndrome antifosfolípido obstétrico, es importante detallar que el uso de la aspirina debe de mantenerse durante todo el proceso de embarazo. Por otra parte, otro tratamiento profiláctico secundario que puede utilizarse durante el periodo de gestación de una paciente diagnóstica por el síndrome es añadir a la aspirina; heparina de bajo peso molecular justamente desde el momento en que se confirme el diagnóstico y debe mantenerse durante todo el proceso de embarazo. Es importante agregar, que durante los últimos años en el manejo del síndrome antifosfolípido se han usado diferentes tratamientos preventivos los cuales incluyen heparina no fraccionada, la aspirina, heparina de bajo peso molecular, prednisona e incluso inmunoglobulinas intravenosas esto con el fin de mejorar el pronóstico de la paciente en su desarrollo gestacional.

Por otra parte, el síndrome antifosfolípido forma parte de una de las principales etiologías del desarrollo de preeclampsia, y ésta a su vez, forma parte de las principales complicaciones maternas durante el embarazo, la prematuridad y retraso del crecimiento intrauterino representan las dos principales complicaciones a nivel fetal. El autor concluye que en aquellas pacientes que a pesar del tratamiento estándar desarrollen las complicaciones ya mencionadas; qué existe un efecto beneficioso en el uso de Pravastatina a dosis de 20 mg/día al tratamiento convencional, ya que, la asociación de la pravastatina desde el inicio de las complicaciones demostró que mejoró las cifras de la presión arterial, generó un aumento a nivel del flujo placentario y, uno de los datos de mayor importancia es que tuvo una tasa de nacidos vivos de un 100%.

En el caso del manejo SAF catastrófico, el cual es la peor complicación de la enfermedad y la más grave que incluso puede llevar a la muerte materna, el autor recomienda que se debe utilizar tres medicamentos conjuntos los cuales comprenden: anticoagulación, especialmente con heparina

no fraccionada IV, asociada a glucocorticoides a altas dosis, plasmaféresis o inmunoglobulinas intravenosas. p.p. 135-141.

La clínica tan amplia de la enfermedad obliga a manejar un conocimiento amplio de la situación en la que se encuentre el paciente en el momento que el médico lo diagnostique, ya que, de eso dependerá cual tratamiento brindarle. Como ya se detalló no es lo mismo una paciente con SAF sin estar en periodo de gestación a cuando está embarazada, tampoco es lo mismo de cuando esta compensada a cuando pueda estar en una de sus peores variantes, el SAF catastrófico. Todas estas variantes de la patología van a requerir un tratamiento médico diferente, rápido y oportuno.

En un estudio del 2018 elaborado por (Orantes, 2019) que investiga acerca del tratamiento del síndrome antifosfolipídico basado en el uso del Rivaroxaban se documenta que se analizaron un conjunto de pacientes con antecedentes de trombosis venosas y arteriales y casos de abortos recurrentes, todos los pacientes tenían como diagnóstico SAF o asociaban alguna otra enfermedad reumatológica como es el caso del LES, positividad de anticuerpos antifosfolipídicos. Con respecto al manejo que se practicó en los individuos el autor indica que se les aplicó rivaroxaban 15mg cada 12 horas por dos semanas durante el evento agudo y posteriormente 15mg/día, indica además, que esta dosis fue la elegida como el tratamiento de trombosis venosas profundas y prevención de recurrencia de la misma. Los resultados de los estudios arrojaron que la mayoría de pacientes con trombofilias se asociaban a SAF y que la mayoría eran mujeres en edades entre los 21 a 30 años , reporta también que los eventos de tipo arteriales fueron los más frecuentes y sistema venoso profundo de las extremidades pélvicas, reportó además un caso de embolia pulmonar, infarto cerebral agudo, con respecto al tratamiento se utilizaron anticoagulantes orales una vez estabilizados por medio de inhibidores de Xa, sin eventos recurrentes y efectos adversos durante la administración. Dicho lo anterior el autor establece como resultado que en aquellas pacientes estudiadas que presentaban los tres anticuerpos antifosfolipídicos (ACL, AL, Beta 2-glicoproteína) tenían como consecuencia cuadros de tromboticos venosos y arteriales, tromboembolismo pulmonar y enfermedad cerebrovascular, además, de eventos hemorrágicos masivos en comparación con la warfarina, por lo que no produjo beneficios y demostró riesgos excesivos. El resultado arroja que el uso del rivaroxaban aumenta el riesgo de cuadros tromboticos, por lo cual no es recomendable el uso de anticoagulantes orales en pacientes con SAF.p.207.

El manejo multidisciplinario del síndrome es de suma relevancia, monitoreo constantes y controles para el paciente pueden evitar muchas complicaciones leves o graves. En el estudio realizado se evidenció factores importantes para evitar su uso, las complicaciones que se reportaron fueron importantes para evitar su uso.

En un estudio elaborado por (García, 2018) en el cual su principal objetivo fue comprender cuál es el mejor tratamiento de aquellas pacientes diagnosticados con SAF trombotico y obstétrico comenta una serie de casos clínicos en los cuales las pacientes habían sido diagnosticadas por la enfermedad, en el caso relata sobre una paciente con un cuadro muy florido y activo del SAF la cual presentaba morbilidad obstétrica con al menos dos pérdidas fetales seguidas y presencia de signos de trombosis placentaria, cursó, además, con un evento muy atípico el cual se presentó como una trombosis a nivel visceral en el puerperio, y desarrollo de lesiones isquémicas en los dedos después de haber suspendida la anticoagulación durante 24 horas en el momento del parto.

Las pérdidas gestacionales son la principal complicación obstétrica del SAF presentándose en la mayoría de los casos de las pacientes con la enfermedad abarcando un 54% aproximadamente, se explica que la muerte fetal es consecuencia de una disfunción placentaria y está relacionada a los anticuerpos antifosfolípidicos. Cuando se brinda un adecuado tratamiento más del 70% de las embarazadas con el síndrome tendrá un embarazo exitoso. El autor indica que desde la primera pérdida gestacional de la paciente se hubiera podido confirmar el diagnóstico del síndrome y por ende, establecer diferentes medidas para evitar la segunda muerte, es importante indicar que en las pacientes con SAF obstétrico o trombotico, para esclarecer y poder determinar un perfil de la paciente es necesario que se realicen visitas preconcepcionales con el fin de poder ajustar la medicación, establecer un plan de cuidados individualizado para la paciente, e incluso en aquellas situaciones en las que no amerita un embarazo posponer el mismo. Por lo tanto, el autor estableció lo siguiente:

El tratamiento en el SAF obstétrico es la heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas más ácido acetilsalicílico a dosis bajas (100 mg/día) desde el momento de la concepción hasta el parto. En las mujeres con SAF trombotico, el tratamiento es la heparina de bajo peso molecular a dosis plenas más ácido acetilsalicílico a dosis bajas, independientemente de su historia de morbilidad obstétrica.p.96.

Tanto el SAF trombótico y obstétrico representan una entidad importante que debe tratarse de manera adecuada en ambos casos, sin embargo, el tratamiento tiene una variante en cuanto si hay embarazo o no, es importante que el manejo sea de manera multidisciplinaria, ya que, si una paciente decide concibir debe abordarse de la mejor manera debido a que desde el momento que inicia el embarazo el tratamiento debe ser diferente al igual al periodo del puerperio.

Para el 2017 según (Pelusa, 2017) en un estudio que analiza la asociación de los abortos recurrentes con la presencia de biomarcadores sugestivos de muertes fetales antes de la décima semana de gestación, detallan que “El tratamiento de estos pacientes se basa en el uso de antiagregantes y anticoagulantes plaquetarios destinados a prevenir eventos trombóticos placentarios que finalmente conducirían a un aborto espontáneo”.p582.

El autor adjunta de manera adicional el interés del efecto de la terapia antiinflamatoria e inmunosupresora en aquellas pacientes con abortos espontáneos recurrentes antes de la décima semana de edad gestacional y en aquellas situaciones en las que existe la presencia de b2-glicoproteína propone considerar dichos fármacos como una correcta estrategia terapéutica alternativa a la terapia anticoagulante oral. p.6.

Es importante mencionar que la presencia de anticuerpos y un SAF secundario y sin tratamiento tienen un riesgo de un 91% de riesgo de que exista un aborto antes de la décima de embarazo. En aquellos casos en los que se trate de un evento no trombótico y que exista una afectación de la placenta y no se asocie a los anticuerpos se tendría que reformular el tratamiento.

En el artículo elaborado por (Kaiser, 2016) detalla que en pacientes con síndrome antifosfolípídico el tratamiento en casos donde existen pérdidas gestacionales recurrentes la terapia recomendada para aquellas pacientes diagnosticadas con la enfermedad sin antecedentes de trombosis; es profilaxis o dosis intermedias de heparina no fraccionada o dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular en combinación con aspirina en dosis bajas. En el caso de la aspirina se puede iniciar antes del embarazo y la heparina se inicia una vez confirmado el embarazo.p469.

Si bien en la actualidad el tratamiento contra el SAF sigue evolucionando y con esto brindando mejorías en las pacientes y teniendo rehabilitaciones durante su proceso de gestación así con el fin de evitar las pérdidas fetales, ya sean, tardías o tempranas. Un adecuado tratamiento como es en

el caso del uso de heparina profiláctica puede reducir en un 50% la pérdida del producto en un embarazo de una paciente con SAF.

En un artículo elaborado por (Cervera, 2017) sobre el tratamiento de pacientes con síndrome antifosfolípídico y el uso de antiagregantes y anticoagulantes indica que en los casos donde existan anticuerpos antifosfolípidicos se puede lograr la eliminación por medio del uso de terapéuticas estratégicas, como es el caso del uso de esteroides en dosis altas, inmunosupresión o el intercambio de plasma. Pero, la disminución o la eliminación de dichos anticuerpos son temporales, ya que, regresa rápidamente el organismo de vuelta (en una a tres semanas) al interrumpir el tratamiento. Es por esto, que el autor detalla que el tratamiento no debe de basarse específicamente en disminuir de forma satisfactoria los niveles de SAF y el uso de inmunoterapia normalmente no está indicado, a menos que sea necesario para el tratamiento de la afección subyacente, como es el caso del síndrome antifosfolípídico catastrófico que pone en riesgo la vida de la madre. En los casos en los que existe recurrencia de eventos tromboticos se documenta que existe un incremento muy notable en los primeros seis meses después de suspendido el tratamiento, a lo que se le llama como fenómeno “rebote”. En los casos de los pacientes con ese SAF que sufra en un primer evento trombotico en su tratamiento de primera línea debe ser un anticoagulante oral hasta un INR objetivo de 2.0 a 3.0. En relación a las terapias de anticoagulación oral el autor describe que estas terapias son inhibidores directos del de anti-Xa E incluyeron rivaroxaban, apixaban y edoxaban, así como un inhibidor directo de trombina llamado dabigatrán etexilato. Sin embargo, este grupo recomendaciones de tratamiento de SAF se declaró que no hay evidencias de peso no suficientes.p.3-4. Indicado lo anterior el autor concluye lo siguiente:

La aspirina en dosis bajas (50 a 100 mg/día) administrada desde el inicio del embarazo hasta justo antes del parto es el estándar aceptado para la prevención de la pérdida fetal. Esto puede combinarse con heparina subcutánea diaria en caso de pérdidas fetales previas utilizando aspirina. En los casos de anticoagulación en curso, se debe interrumpir la administración de warfarina tan pronto como se diagnostique el embarazo, ya que es teratogénica, y se debe cambiar a heparina. p.s.46.

Parte del manejo farmacológico en las pacientes con SAF es imprescindible monitorizar a las pacientes embarazadas constantemente, recordante que, estas gestantes que padecen la enfermedad

tienen un riesgo de aborto temprano, la finalidad de dicha monitorización es evidenciar que no exista alguna insuficiencia vascular a nivel de la placenta que traiga como consecuencias un aborto, esto sumándole un adecuado tratamiento farmacológico puede evitar una pérdida.

En un estudio según (White, 2016) el cual tiene como objetivo analizar el rol de los anticoagulantes orales en el tratamiento del síndrome antifosfolípido y su respuesta al utilizar dabigatrán y rivaroxaban se comenta lo siguiente: como se conoce, la trombosis es una forma muy típica y distintiva del síndrome antifosfolípido, siendo la trombosis venosa profunda la manifestación más común. En aquellos pacientes ya diagnosticados por síndrome antifosfolípido el 10% presenta anticuerpos antifosfolípidos positivos, trascendiendo el anticoagulante lúpico el principal encargado de dichas complicaciones trombóticas. Las evidencias bibliográficas detallan que el tratamiento de respaldo para pacientes con anticuerpos antifosfolípidos con antecedentes de tromboembolismo es la terapia con antagonistas de vitamina K (como la warfarina) para alcanzar niveles de INR (Índice internacional normalizado por sus siglas en inglés) de 2.5. Sin embargo, el autor indica que los anticoagulantes orales a pesar de ser un atractivo tratamiento tienen la ventaja de contar con un control de laboratorio menos rutinario (como en el caso de los antagonistas de vitamina K que deben ser monitoreados sus niveles de INR), indica que tienen menos limitaciones y restricciones dietéticas, menos interacción medicamentosa, y la dosificación es de una a dos veces al día. Sin embargo, las desventajas del uso los anticoagulantes orales son muy considerables debido a que cuentan con una difícil reversión para pacientes con episodios hemorrágicos importantes, se detalla que en el estudio existieron hemorragias menores tras del uso de anticoagulantes orales, por lo que, el tratamiento debió ser interrumpido, en el caso del dabigatrán, no hay actualmente antídotos para los inhibidores orales del factor Xa. p.p759-766.

Por lo tanto en aquellos casos que se presenten trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido se recomienda el uso de antagonistas de vitamina K, para aquellos pacientes que presenten intolerancia a los ya mencionados se indicarían anticoagulantes orales. Por lo que se concluye lo siguiente:

Los antagonistas de vitamina K siguen siendo el estándar de atención en el tratamiento a largo plazo del síndrome antifosfolípido. En este momento no se cuenta con suficientes respaldos para el uso de anticoagulantes orales en pacientes con síndrome antifosfolípido con trombosis venosas profundas recurrentes con

anticoagulación terapéutica o en pacientes con síndrome antifosfolípido con trombosis arterial. p.767.

Las desventajas de los anticoagulantes orales son realmente significativas, los sangrados, contar con menos controles y la ausencia de un antídoto definitivamente son aspectos de muchísima consideración, el médico es quien debe tomar la decisión basándose también en los aspectos clínicos del paciente y validando la relación riesgo-beneficio. Cada paciente es integral y diferente, cada uno requiere de un abordaje, diagnóstico y tratamiento diferente al resto, por lo tanto, el criterio médico y la evidencia científica deben ir muy de la mano.

En un estudio realizado por (Correa, 2018) el cual analizó el uso de los inhibidores directos del factor Xa en el SAF, se indica que su principal objetivo fue describir el uso del rivaroxaban en pacientes con SAF. Como tal el síndrome requiere de un tratamiento que evite la recurrencia de las complicaciones que trae consigo la enfermedad, para lo cual, en el caso de las manifestaciones tromboticas se recomienda el uso de anticoagulantes por tiempo indefinido. En la gama de fármacos recomendados el autor comenta el uso de la warfarina, debido a que cuenta con mayor evidencia y seguimiento a largo plazo y actualmente es el tratamiento de elección, no obstante, su uso a largo plazo genera ciertas desventajas que deben ser tomadas en consideración, ya que, requiere de un monitoreo estricto con la relación normalizada de (INR), otro aspecto importante a considerar es que la warfarina presenta múltiples interacciones medicamentosas que pueden involucrar el rango terapéutico, lo que hace que en ocasiones sea muy difícil alcanzar los niveles terapéuticos de INR requeridos, otra desventaja es que entre el 13 a 41% de los casos los pacientes cursan con nuevos episodios de trombosis, secundario a esto los pacientes requieren de que sea necesario el recambio del tratamiento antitrombótico. Es por esto que se realizó el estudio con el uso de anticoagulantes orales directos como los inhibidores de Xa e indica que la ventaja de los mismos es que no refieren interacciones medicamentosas significativas y su efecto anticoagulante es predecible, sin embargo, documenta que como principal desventaja está la ausencia de un antídoto en aquellos casos que exista un sangrado importante que pueda revertir su efecto. El autor detalla lo siguiente con respecto al uso del rivaroxaban:

Con respecto a la efectividad de rivaroxabán como anticoagulante en este grupo de pacientes, 2 pacientes presentaron nuevos episodios de trombosis: el primero, un paciente con trombosis arterial y venosa recurrente aún con warfarina y que

presentó un nuevo episodio de trombosis vascular con el uso de rivaroxabán. El segundo paciente tenía la coexistencia de SAF y de lupus eritematoso sistémico que se apareció inicialmente como una enfermedad mixta del tejido conectivo y presentaba un intenso fenómeno de Raynaud asociado, además de triple positividad para anticuerpos antifosfolípidos.p.19.

El autor además, incluye dentro de sus conclusiones que en aquellos pacientes con SAF secundario a una enfermedad autoinmune como es el caso del LES con imposibilidad de warfarina, el uso del rivaroxaban fue bien tolerado y no tuvo efectos secundarios en al menos su estudio y que no presentaron afectos adversos, sin embargo, aclara que se necesitan más estudios con mayor evidencia para aclarar la efectividad de los anteriores. p.20.

La evidencia científica siempre va a ser el principal respaldo en cualquier situación, para muchos otros autores el uso del rivaroxaban no es la mejor opción, ya que, las complicaciones que traen consigo son de índole significativas, es importante valorar siempre a los pacientes de manera íntegra para así poder esclarecer un adecuado manejo médico que mejor se acople a ellos.

Conclusiones

El síndrome antifosfolipídico consiste en una enfermedad autoinmune caracterizada por un conjunto de anticuerpos antifosfolipídicos que abarca una amplia clínica en los pacientes. Los tres principales anticuerpos que contempla la enfermedad se encuentran los anticuerpos lúpicos (AL), los anticuerpos anticardiolipina (ACL), y la beta2- glicoproteína, en donde esta última es la que más se enlaza con la recurrencia de los abortos recurrentes debido a su alta interacción con las células trofoblástica de la placenta, desplazando a la anexina V que es una proteína de unión con efecto tromboregulador, por ende, se puede considerar a la b2-glicoproteína como un marcador riesgo de aborto espontáneo en pacientes con el síndrome. Se puede tomar en cuenta también los anticuerpos lúpicos, sin embargo, su efecto no es tan potencial como la ya mencionada.

La enfermedad abarca un conjunto de complicaciones dentro de las cuales se mencionan los eventos tromboticos venosos y arteriales, muertes fetales recurrentes, eventos hipertensivos en el embarazo, restricción intrauterina del crecimiento del producto, partos pretérmino, e insuficiencia placentaria. Otro factor importante, es que, de los eventos tromboticos; las trombosis venosas son las de mayor predominio en las pacientes con dicha enfermedad y se toman como parte las complicaciones más frecuentes. Un aspecto importante es que la mayoría de las fuentes analizadas indican que un alto porcentaje de las pacientes con el síndrome asocian lupus eritematoso sistémico (síndrome antifosfolipídico secundario) representando aproximadamente un 80% de las fuentes.

En el cuadro que contemple las manifestaciones clínicas las pérdidas gestacionales recurrentes son las más significativas, las cuales el riesgo aumenta en aquellos pacientes con triple positividad de anticuerpos y aquellas en las cuales la enfermedad se asocia a un lupus eritematoso sistémico. Dichas manifestaciones comprendan un amplio espectro debido a que el síndrome es una patología que puede afectar a múltiples órganos y sistemas en donde afecta a todos en conjunto, uno solo o incluso ninguno. Se toman en cuenta los eventos hematológicos como la trombosis como su principal afectación. Otra clínica que se tomen cuenta que son las de riesgo intermedio donde se documentan eventos cerebrovascular (ataque isquémico transitorio), dentro de las manifestaciones poco comunes se relatan livido reticularis, artralgias, migrañas, infarto agudo de miocardio, y nefropatías.

En el diagnóstico es importante determinar y detectar la presencia de los anticuerpos por medio de técnicas como ELISA (como parte de los criterios de laboratorio), en los cuales se detecta al menos un anticuerpo en suero o plasma en dos o más ocasiones separadas en un tiempo de al menos 12 meses y debe de cumplir con un criterio clínico. En el caso las mujeres embarazadas y que cumplan con pérdidas gestacionales los criterios incluyen al menos con 3 o más pérdidas fetales seguidas.

De acuerdo al tratamiento del síndrome antifosfolipídico, la terapia puede variar y la misma es controversial debido a que muchos autores recomiendan diferentes usos como en el caso de los anticoagulantes orales e inmunoglobulinas intravenosas que al ser tratamientos tan recientes sus usos son controversiales, dado lo anterior se concluye lo siguiente:

En el caso de mujeres que deseen quedar embarazadas el manejo debe ser multidisciplinario, llevando terapias preconcepcionales y utilizando una profilaxis de ácido acetil salicílico a bajas dosis 50-100mg/día acompañado de HBPM o heparina no fraccionada. En el caso de aquellas mujeres que utilizaban warfarina la misma debe ser suspendida por su efecto teratogénico. Las pacientes con diagnóstico de SAF debe de utilizar por obligación aspirina de 50-100 mg/día hasta el final del embarazo como prevención para la perdida fetal. Aquellas pacientes con SAF trombótico el tratamiento incluye la administración de HBPM a dosis plenas junto con aspirina a dosis bajas.

En relación al uso de inmunoglobulinas intravenosas como tratamiento de prevención de complicaciones en el embarazo de pacientes con SAF de forma pre-concepcional (profilaxis) se indica que las Ig IV ejercen diferentes acciones ventajosas como la neutralización de los anticuerpos, dicho lo anterior se recomienda el uso de Ig IV antes y durante el embarazo, ya que, tienen la capacidad de evitar la recurrencia de muertes fetales en las pacientes con SAF.

Respectivamente al uso de los anticoagulantes orales muchos autores toman en consideración el rivaroxaban, sin embargo, se ha declarado que no hay suficientes evidencias de peso para utilizarse en pacientes con SAF. Los anticoagulantes orales llaman mucho la atención porque tienen ventajas llamativas como es el caso de que cuentan con menos controles de laboratorio, menos interacciones medicamentosas y restricciones dietéticas, además, se deben de administrar una vez al día (lo contrario de los antagonistas de la vitamina k que deben alcanzar niveles de INR de 2,5). Sin embargo, los anticoagulantes orales no presentan antídoto en caso de hemorragias

graves y su reversión es difícil, por lo tanto, el uso de los anticoagulantes orales no se recomienda en el manejo del síndrome antifosfolípido.

Recomendaciones

Debido al amplio escenario que abarca el SAF debido a su grupo heterogéneo de auto anticuerpos se debe de mantener un manejo multidisciplinario donde participen ginecólogos, reumatólogos, hematólogos, como se evidenció la clínica de la enfermedad es muy florida y por lo tanto se recomienda un amplio grupo de médicos a tratarla.

Se recomienda ante la primera sospecha de la enfermedad la detección temprana de los tres principales auto anticuerpos involucrados en el SAF (anticuerpos lúpicos, anticardiolipina y beta2-glicoproteína), con el fin de establecer el riesgo de trombosis o de complicaciones obstétricas. Es recomendable repetir la determinación de los anticuerpos antifosfolipídicos incluidos en los criterios de clasificación en al menos 12 semanas.

En las mujeres con deseos de ser madres y que sean diagnosticadas con síndrome antifosfolipídico se recomienda el uso profiláctico de aspirina a bajas dosis, de acuerdo a su perfil de riesgo y su uso durante todo el embarazo. Además, como tratamiento profiláctico secundario añadir a la aspirina la heparina de bajo peso molecular en el momento del diagnóstico de embarazo.

Aquellas mujeres que desarrollen complicaciones en la etapa gestacional tales como preeclamsia, o retraso intrauterino se recomienda, además, del tratamiento convencional asociar pravastatina de 20mg desde el inicio de la complicación.

Referencias

- Abeysekera, R. W. (2015). Primary antiphospholipid syndrome presenting as antiphospholipid syndrome nephropathy: a case report. *BioMed central*, 1-3
- Abeysekera, R. W. (2015). Primary antiphospholipid syndrome presenting as antiphospholipid syndrome nephropathy: a case report. *BioMed central*, 1-3.
- Aguirre, M. C. (2014). Síndrome antifosfolipídico-embarazo. *Sociedad española de reumatología*, 3.
- Albrecht, M. (2018). Síndrome antifosfolípido: espectro clínico, inmunológico y tratamiento. *Revista paraguaya de reumatología*, 39-42.
- Alfaro, R. (2009). Síndrome antifosfolipídico . *Revista médica de Costa Rica y centroamérica*, 1-5.
- Arias, F. (2006). *El proyecto de investigación, introducción a la metodología científica*. Caracas-Venezuela: EPISTEME,CA.
- Arietti, A. P. (2018). Niveles de anticuerpos anti-anexina A5 y manifestaciones de síndrome antifosfolípido primario obstétrico. *Revista Argentina de reumatología*, 8-12.
- Barahona, R. Z. (2007). Asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y complicaciones de la gestación en mujeres de Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*, 102-106.
- Barreno, S. A. (setiembre de 2018). Síndrome antifosfolípidos, nociones generales. *El Residente*, 13(3), 99-101. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82857>
- Barua, L. (1996). Medicina teórica. Definición de la medicina y su relación. *Rev Med Hered*, 1-2.
- Cabrera, D. J. (2017). Controversias del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos en obstetricia. *Elsevier*, 30-36.

- Cáliza, R. F. (2019). Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte I: Diagnóstico, evaluación y tratamiento. *Elsevier España*, 72-85.
- Cano, F. R. (2020). Nefropatía asociada con síndrome antifosfolípido: más allá de microangiopatía trombotica. *Medicina interna Mexico*, 439-442.
- Carvajal, J. B. (2019). Manual de Ginecología y obstetricia decima edicion. 8.
- Castillo, A. (2011). Anatomía y fisiología del aparato reproductor femenino y de la mama. *Hospital Universitario de Albacete*, 4.
- Cervera, R. (2017). Antiphospholipid syndrome. *Elsevier*, S44-S47.
- Correaa, C. F. (2018). Uso de inhibidores directos del factor Xa en síndrome antifosfolípido: una serie de 7 casos. *Revista colombiana de reumatología*, 17-21.
- Contreras, D. (2016). Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos; patogénesis, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Hematología* , 256-261.
- Conte, A. Cadoudal, N. Siguret, V. (2014). Síndrome de anticuepor antifosfolípidicos. Vol 42, numero 2. p. 274.
- Cruz, D. (2016). Síndrome de anticuerpos antifosfolipicos; patogénesis, diagnostico y tratamiento. *revista de hematologia*.
- Fernández, N. (2014). Perfil clínico-analítico y riesgo trombotico en pacientes con sindrome antifosfolipidico y/o conectivopatías. *Repositorio de la Universidad de Zaragoza*, 62-63.
- Ferrer, F. -O. (2014). TROMBOSIS VENOSA EN EL EMBARAZO. *REV. MED. CLIN. CONDES* -, 25(6), 1004.
- Galeazzi, M. T. (2016). Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Elsevier*, 226-334.
- García, E. C.-C. (2018). Manejo de la mujer embarazada. *Revista Española de Casos Clínicos en Medicina Interna*, 96-98.

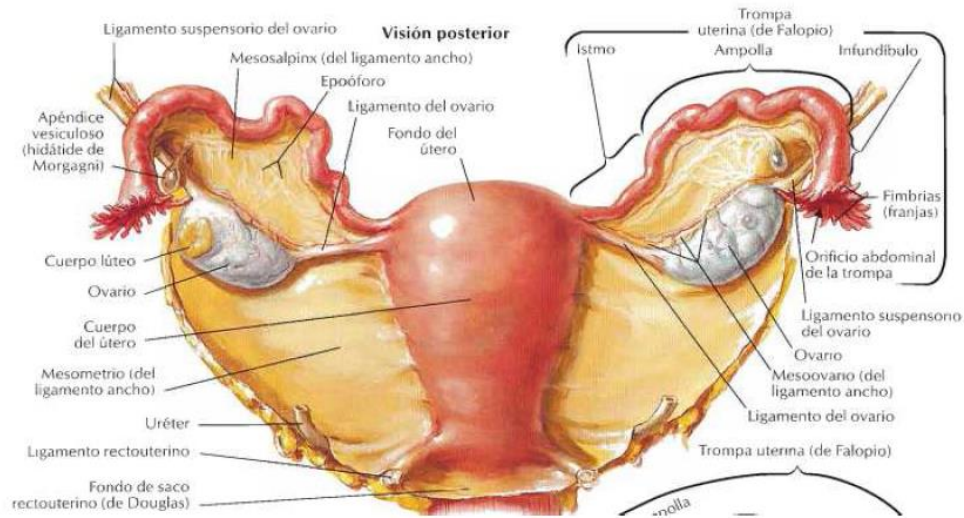
- Gonzales, A. (2005). SEMIOLOGIA EN IMÁGENES. *Hospital Italiano de Buenos Aires*, 1.
- Hernandez, A. A. (2020). Diagnóstico y manejo del síndrome antifosfolípido catastrófico . *Revista médica sinergia* , 1-9.
- Hernández, E. C. (2020). Síndrome antifosfolipídico, lupus eritematoso sistémico y tromboembolismo pulmonar. *Revista Cubana de Reumatología*, 1-10.
- Hoffman, L. S. (2012). *William Ginecología*. Mexico : McGraw-Hill.
- Iglesias, A. R. (2008). Historia del síndrome antifosfolipídico. *Revista Colombiana de Reumatología* , 150.167.
- Jablonski, J. (2003). Síndrome: un concepto en evolución. *Scielo*, 1.
- Kaiser, J. W. (2016). Recurrent Pregnancy loss:. *Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah*,, 464-473.
- Kello, N. K. (2019). Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Elsevier*, 74-83.
- López, E. (2009). PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA (AAC) EN MUJERES GESTANTES QUE ASISTEN A PRIMERA CONSULTA A LA UNIDAD DE MATERNIDAD DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL (IGSS). *UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA*, 41.
- Martins, T. H. (2018). Assessment of diagnostic methods for the detection of anticardiolipin and anti- β 2 glycoprotein antibodies in patients under routine evaluation for antiphospholipid syndrome. *Elsevier*, 8-13.
- Marqu ez, J. Mesa, M. Muñoz, C. Pinto, L. Restrepo, R. (noviembre 2018). Uso de inhibidores directos del factor Xa en síndrome antifosfolípido: una serie de 7 casos. 25-1. p. 17. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.07.004>

- Medina, Y. M. (2005). Lupus y síndrome antifosfolípido en el embarazo. *ACTA MÉDICA COLOMBIANA*, 1-9.
- Nuin, B. (2017). Guía del EMBARAZO, preconcepción, parto y puerperio saludable. *Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco*, 9.
- Orantes, L. L. (2019). Espectro clínico del síndrome antifosfolipídico y actualidades de tratamiento en un hospital general de segundo nivel. *Revista mexicana de hematología*, 204-209.
- Pelusa, H. P. (2017). Antiphospholipid and antioangiogenic activity. *Annals of Clinical Biochemistry*, 578-583.
- Pérez, A. B. (2017). Síndrome antifosfolipídico . *Elsevier* , 1-19.
- Porcel, J. Manejo del síndrome antifosfolipidico. p.2. Recuperado de: <https://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoid=64361>
- Papponetti, M. (2018). Síndrome antifosfolípido Conceptos para diagnosticar con precisión el síndrome antifosfolípido y el tratamiento de pacientes con persistencia de anticuerpos antifosfolípidos. pp.1. Recuperado de: <https://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=92637>
- Pouymiró, O. P. (2012). Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *MEDISAN*, 16(3), 3-4.
- Quinta, E. (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*, 1-55.
- Reyes, G. T. (2016). Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en Obstetricia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.*, 344-353.

- Romero, M. (2018). Síndrome antifosfolípido: espectro clínico, inmunológico y tratamiento. *Revista Paraguaya de Reumatología*, 39-42.
- Saccone, G. B. (2017). Antiphospholipid antibody profile based obstetric. *Elsevier*, 525.e1-525.e12.
- Sánchez, M. A. (2016). Pérdida recurrente del embarazo. *Ginecol Obstet Mex*, 523-534.
- Santamaria, Y. (2014). Mecanismos fisiopatológicos del síndrome antifosfolípidos. *revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de santander*, 45-46.
- Santos, T. H. (2017). Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review. *ELSEVIER*, 78-87.
- Sara Tenti, S. C. (s.f.).
- Sobrino, C. V. (2017). Síndrome antifosfolípido. *Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España*, 1551-1559.
- Tenti, S. C. (2016). Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Elsevier*, 226-235.
- Urban, M. B. (2020). Inmunoglobulina intravenosa para la prevención secundaria de mortinatos en el síndrome. *ELSEVIER*, 1.7.
- Urbanski, G. Y. (2018). Antiphospholipid Syndrome With Isolated Isotype. *Aha journals*, 2770-2772.
- Valverde, G. A. (2020). Síndrome antifosfolípido Obstétrico: Características fisiopatológicas y manejo. *Revista clinica HSJD*, 1-6.
- White, W. T. (2016). Role of Novel Oral Anticoagulants in the Treatment of Antiphospholipid Syndrome. *Hosp Pharm*, 759-763.
- Xu, J. C. (2019). The association between antiphospholipid antibodies and late. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1523-1533.

Zanazzi, D. (2014). Síndrome antifosfolipídico y afectación cardiovascular. *Insuficiencia Cardíaca*, 9(2), 67-69. Obtenido de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=321931434004>

Anexos







Anexo 1. Aparato reproductor femenino

Fuente: (Castillo, 2011)

Recuperado

de:

https://www.chospab.es/area_medica/obstetriciaginecologia/docencia/seminarios/2011-2012/sesion20111102_1.pdf.

Desarrollo del feto	Semana de gestación	¿Qué sucede?
Etapa pre-embriónica 	1ª y 2ª	El huevo formado tras la fecundación se implanta en las paredes del útero.
Etapa embriónica 	De la 3ª a la 8ª	
	4ª	El corazón fetal empieza a latir.
	8ª	Se forman todos los órganos del cuerpo.
Etapa fetal 	De la 8ª a la 40ª	
	8ª-12ª	Pueden escucharse los tonos cardiacos fetales.
	16ª	Puede observarse el sexo del feto.
	20ª	La madre siente movimientos. El feto desarrolla una actividad regular de sueño, succión y pataleo. Sus manos pueden agarrar. Adopta en el útero la posición más cómoda. El cuerpo del feto está cubierto por una capa fina de grasa (vérmix) así como de una capa de fino pelo (lanugo) que le protege. Aparece el pelo en la cabeza, cejas y pestañas.
	24ª	Aumenta su actividad. Pesa alrededor de 780 gr.
	28ª	Empez a abrir y cerrar los ojos. El feto tiene dos tercios de su tamaño final.
	32ª	Se acumula la grasa subcutánea.
	A partir de la semana 36ª	Ocupa todo el útero. Está preparado para nacer.

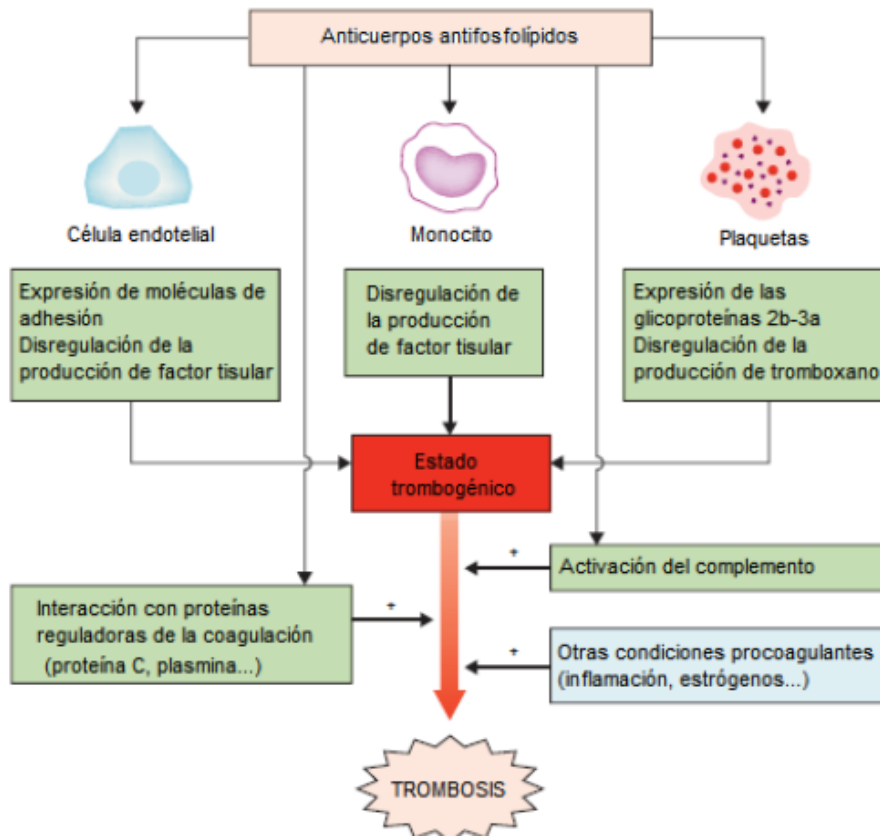
Anexo 2. Etapas del embarazo

Fuente: (Nuin, 2017)

Recuperado

de:

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud_embarazo_parto_posparto/es_def/adjuntos/Gu%C3%ADa%20del%20embarazo,%20preconcepcion,%20parto%20y%20puerperio%20saludable.pdf



Anexo 3. Etiopatogenia del SAF

Fuente: (García E. C.-C., 2018)



Anexo 4. Livido reticularis

Fuente: (Gonzales, 2005)

Recuperado

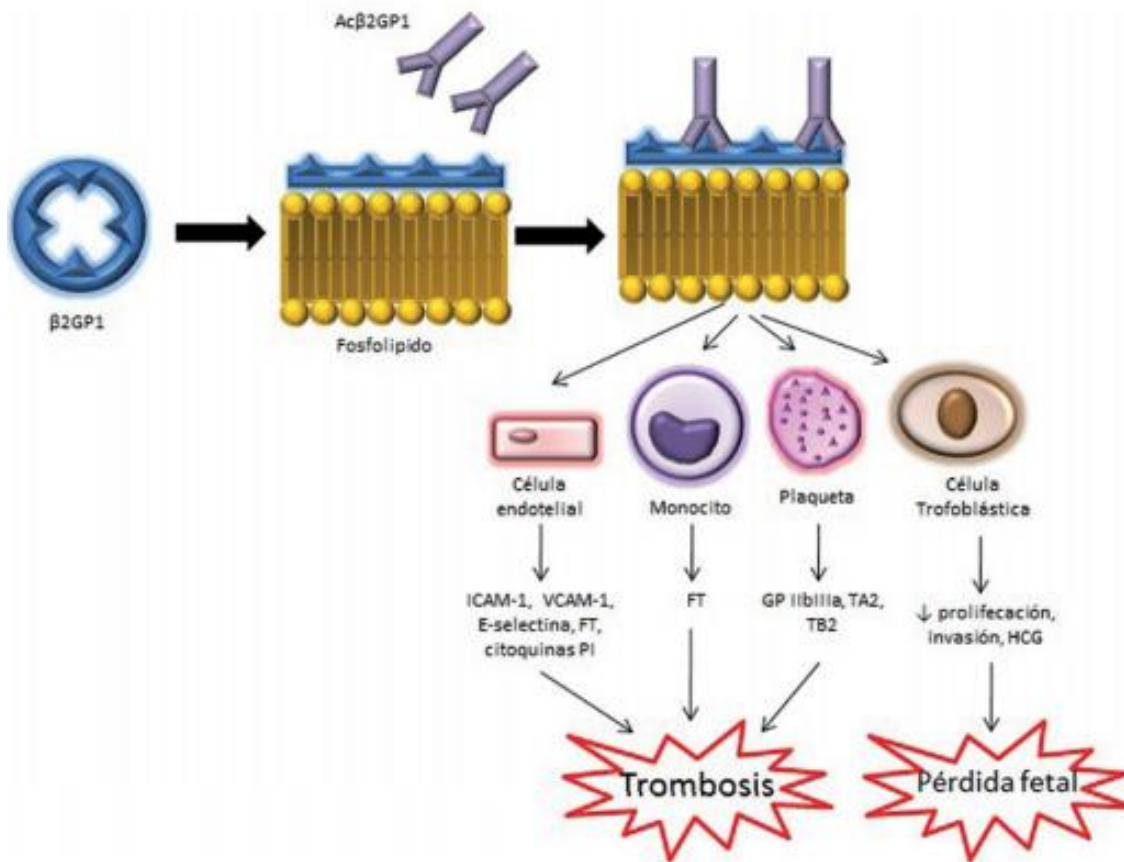
de:

https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_archivos/64/pdf/64_semiologia-en-imagenes-mar11-2.pdf

Perfiles serológicos y su riesgo obstétrico asociado	
Riesgo Alto	<p>Anticoagulante lúpico positivo</p> <p>Doble positividad: Anticoagulante lúpico + Ac anticardiolipinas o anti beta 2 glicoproteína en títulos elevados</p> <p>Triple positividad: Anticoagulante lúpico + Ac anticardiolipinas y anti beta 2 glicoproteína en títulos elevados.</p>
Riesgo Moderado	<p>Anticuerpos anti Anticardiolipinas IgG o IgM en títulos elevados (> 40 unidades)</p> <p>Niveles de anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I IgG o IgM sobre el percentilo 99.</p>
Riesgo Bajo	<p>Anticuerpos anticardiolipinas o anti beta 2 glicoproteínas aislados a títulos bajos – moderados.</p>

Anexo 5. Perfiles serológicos y riesgo obstétrico del SAF

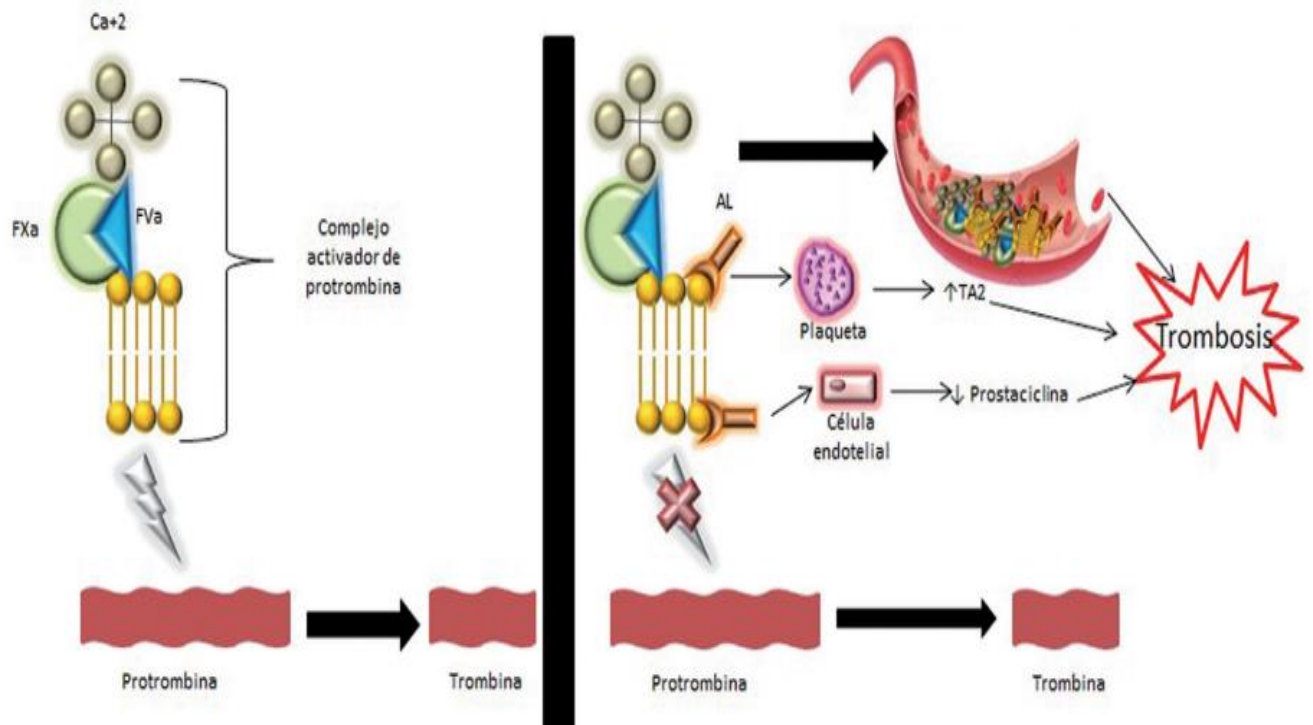
Fuente: (Valverde, 2020)



Anexo 6. Mecanismo de la Beta2-glicoproteína.

Fuente: (Santamaria, 2014)

Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v27n1/v27n1a06.pdf>



Anexo 7. Mecanismo de acción del anticuerpo lúpico

Fuente: (Santamaria, 2014)

Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v27n1/v27n1a06.pdf>

Criterios de Clasificación del SAF obstétrico (2)

≥1 muerte fetal de un feto de ≥10 semanas de gestación morfológicamente normal, documentada por medio de ultrasonografía o por examen directo, o

≥1 nacimiento prematuro de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación debido a preeclampsia o eclampsia o insuficiencia placentaria severa, o

≥3 abortos espontáneos inexplicables antes de 10 semanas de gestación, habiendo descartado anormalidades anatómicas u hormonales de la madre y anormalidades cromosómicas tanto maternas como paternas

Anexo 8. Mecanismo patogénico durante el embarazo.

Fuente: (Valverde, 2020)

Cuadro 1. Criterios revisados de clasificación de SAF Sydney (2004)

Criterios Clínicos

1. Trombosis Vascular

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en algún órgano o tejido. La trombosis debe ser confirmada por criterios objetivos validados (estudios de imágenes o de histopatología). Para la confirmación histopatológica, la trombosis debería estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared del vaso.

2. Historia Obstétrica Adversa

- a) Una o más muertes no explicadas de fetos normales, después de las 10 semanas de gestación, con morfología fetal normal documentada por ecografía o examen directo del feto, o
- b) Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes o en la semana 34 de gestación por preeclampsia o eclampsia severa o insuficiencia placentaria, o
- c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados antes de la semana 10 de gestación, en los que se hayan excluido anomalías anatómicas y hormonales maternas y causas cromosómicas maternas y paternas.

Criterios de Laboratorio

1. Presencia de Anticoagulante Lúpico en plasma en 2 o más ocasiones separadas por 12 semanas, detectado de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
2. Anticuerpos Anticardiolipina Isotipo IgG o IgM en suero o plasma, a títulos medios o altos (es decir, >40 GPL o MPL, o > percentilo 99), en dos o más determinaciones separadas por 12 semanas, medidas por un ELISA estandarizado.
3. Anticuerpos Anti- β 2 glicoproteína I Isotipos IgG o IgM en suero o plasma, (> percentilo 99), en dos o más determinaciones separadas por 12 semanas, medidas por un ELISA estandarizado acorde a los procedimientos recomendados.

Anexo 9. Criterios diagnósticos del SAF (criterios de Sydney)

Fuente: (Arietti, 2018)

Criterios de Clasificación del SAF obstétrico (2)

≥1 muerte fetal de un feto de ≥10 semanas de gestación morfológicamente normal, documentada por medio de ultrasonografía o por examen directo, o

≥1 nacimiento prematuro de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación debido a preeclampsia o eclampsia o insuficiencia placentaria severa, o

≥3 abortos espontáneos inexplicables antes de 10 semanas de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas u hormonales de la madre y anomalías cromosómicas tanto maternas como paternas

Anexo 10. Criterios de clasificación del SAF obstétrico

Fuente: (Valverde, 2020)