



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ASOCIACIÓN ENTRE LOS ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLÍPIDOS Y LAS COMPLICACIONES
MEDIADAS POR LA PLACENTA EN MUJERES EN
EDAD FÉRTIL.”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORA: ROSSY MICHELLE ESPINOSA ARIAS

DIRECTOR: DR. FREDDY ROSENDO CÁRDENAS HEREDIA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y
LAS COMPLICACIONES MEDIADAS POR LA PLACENTA EN
MUJERES EN EDAD FÉRTIL.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTORA: ROSSY MICHELLE ESPINOSA ARIAS

DIRECTOR: DR. FREDDY ROSENDO CÁRDENAS HEREDIA

CUENCA- ECUADOR

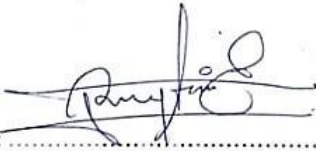
2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

ROSSY MICHELLE ESPINOSA ARIAS portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1104391402. Declaro ser el autor de la obra: **ASOCIACIÓN ENTRE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS Y LAS COMPLICACIONES MEDIADAS POR LA PLACENTA EN MUJERES DE EDAD FÉRTIL**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 13 de octubre de 2023



F:

ROSSY MICHELLE ESPINOSA ARIAS

C.I. 1104391402

CERTIFICACION DEL DIRECTOR/TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "ASOCIACIÓN ENTRE LOS ANTICUERPOS ANTIFOLIPÍDICOS Y LAS COMPLICACIONES MEDIADAS POR LA PLACENTA EN MUJERES DE EDAD FÉRTIL" realizado por ROSSY MICHELLE ESPINOSA ARIAS con documento de identidad No. 1104391402, previo a la obtención del título profesional de médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría e todo su proceso , cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 13 de octubre de 2023.

F: 
.....
Dr. Freddy Cárdenas.
DIRECTOR/TUTOR

DEDICATORIA

El presente trabajo se lo dedico a Dios quien me supo guiar e este camino, brindándome sabiduría, paciencia y mucha fortaleza para no rendirme en el proceso académico. A mis padres y mi hijo, quienes fueron mis guías fundamentales, por su paciencia y apoyo incondicional durante mi etapa Universitaria. A mis hermanos que siempre cercanos a mí me ayudaban en cada decisión y paso que daba. Finalmente, a mis compañeros, que juntos supimos luchar hasta el final, y que durante estos años de estudios fueron un apoyo en los momentos buenos y malos.

AGRADECIMIENTO

Agradezco primero a Dios por permitirme llegar hasta este momento de mi vida, y cumplir con esta meta en mi vida profesional. A mis padres y a todas las personas que me acompañaron por el apoyo incondicional en todo este proceso y saber iluminar mi camino en mi asesoría académica para que esta investigación fuese llevada a cabo. A la Universidad Católica de Cuenca por impulsar y fomentar profesionales de salud.

RESUMEN

Introducción: El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmunitaria que afecta principalmente a mujeres jóvenes y puede causar abortos espontáneos y formación frecuente de coágulos de sangre en las arterias y venas, puede causar daño a varios órganos y puede llevar a ataques cardíacos y derrames cerebrales por lo que existe una necesidad urgente de una mejor comprensión de la patogénesis y el diagnóstico del SAF, así como de tratamientos más efectivos para prevenir y tratar esta enfermedad potencialmente mortal.

Objetivo general: estudiar las actualizaciones en analgesia en el trabajo de parto mediante revisión bibliográfica.

Metodología: revisión bibliográfica tipo narrativa en estudios, meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, revisiones bibliográficas que reporten la asociación entre SAF y complicaciones mediadas por la placenta en embarazadas desde 2018 a 2023, en los idiomas inglés y español.

Resultados: se escogieron 13 artículos, donde encontramos que los anticuerpos que pueden estar asociados a la preeclamsia son antilúptico, anticardiopina y anti- β 2GP1, los anticuerpos que pueden estar asociados a la pérdidas fetales tempranas son el anticuerpo antilúptico y anticardiopina, para las pérdidas fetales tardías >20 SG se asocia la positividad de los anticuerpos antilúpticos, los anticuerpos que pueden estar asociados a la insuficiencia placentaria son antilúpticos, y anti- β 2GP1, los anticuerpos que pueden estar asociados a desprendimiento de placenta es el anticuerpo antilúptico y anti- β 2GP1 IgG e IgM.

Conclusiones: existe asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y las complicaciones mediadas por la placenta.

Palabras clave: embarazo, factores de riesgo, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, trombosis.

ABSTRACT

Introduction: Antiphospholipid Syndrome (APS) is an autoimmune disease that mainly affects young women and can cause miscarriages and frequent formation of blood clots in arteries and veins, can cause damage to several organs, and lead to heart attacks and strokes. Therefore, there is an urgent need for a better understanding of the pathogenesis and diagnosis of APS, as well as more effective treatments to prevent and treat this potentially fatal disease.

Objective: To study updates in labor analgesia through a literature review.

Methodology: Narrative literature review encompassing studies, meta-analyses, systematic reviews, controlled clinical trials, cohort studies, and bibliographic reviews reporting the association between APS and placenta-mediated complications in pregnant women from 2018 to 2023 in English and Spanish.

Results: Thirteen articles were selected, and it was found that antibodies associated with preeclampsia included anti-lupus, anticardiolipin, and anti- β 2GP1. For early fetal losses, anti-lupus and anticardiolipin antibodies may be linked. The presence of anti-lupus antibodies is related to late fetal losses beyond 20 weeks of gestation. Insufficiency of the placenta is correlated with anti-lupus and anti- β 2GP1 antibodies, while placental abruption is tied with anti-lupus and anti- β 2GP1 (Anti-beta 2 glycoprotein 1), IgG (Immunoglobulin G) and IgM (Immunoglobulin M) antibodies. **Conclusions:** There is an association between antiphospholipid antibodies and placental-mediated complications.

Keywords: pregnancy, risk factors, antiphospholipid antibody syndrome, thrombosis.

INDICE

RESUMEN.....	6
CAPITULO I.....	10
INTRODUCCIÓN.....	10
JUSTIFICACION	11
CAPITULO II	12
MARCO TEORICO.....	12
CAPITULO III.....	17
OBJETIVOS.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
CAPITULO IV	18
METODOLOGÍA	18
DISEÑO DEL ESTUDIO	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL ESTUDIO	18
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO	18
ADQUISICIÓN DE EVIDENCIA	18
CONFLICTO DE INTERESES	19
FINANCIAMIENTO	19
CAPITULO V.....	20
RESULTADOS.....	20
CAPITULO VI.....	21
DISCUSIÓN	21
CAPITULO VII.....	26
CONCLUSIONES.....	26
RECOMENDACIONES.....	27
CAPITULO VIII.....	28

BIBLIOGRAFIA.....28

CAPITULO IX34

RECURSOS34

CRONOGRAMA DE TRABAJO34

ANEXOS35

ASOCIACIÓN ENTRE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y LAS COMPLICACIONES MEDIADAS POR LA PLACENTA EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmunitaria que afecta principalmente a mujeres jóvenes y puede causar abortos espontáneos y formación frecuente de coágulos de sangre en las arterias y venas (1). Esta enfermedad puede causar daño a varios órganos y puede llevar a infartos agudos de miocardio (IAM) y accidentes cerebro vasculares (ACV); además, el diagnóstico de SAF se basa en pruebas de sangre para la presencia de pruebas antifosfolípidos en pacientes con coágulos sanguíneos o abortos recurrentes, lo que puede ser difícil de identificar (2). Como resultado, existe una necesidad urgente de una mejor comprensión de la patogénesis y el diagnóstico del SAF, así como de tratamientos más efectivos para prevenir y tratar esta enfermedad potencialmente mortal (3). El SAF al estar mediado por auto anticuerpos va a provocar trombosis ya sea arterial o venosa y se va a manifestar en el embarazo por lo que afecta principalmente a mujeres (4).

Existe una variante del SAF que es el síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO), la cual se asocia a varias complicaciones obstetricas como la preeclamsia, las perdidas fetales, los abortos, perdidas fetales tardías, restriccion del crecimiento instrauterino, desprendimiento de placenta; sin que exista trombosis arterial o venosa previa (5,6).

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (AcAF) en las mujeres embarazadas de bajo riesgo es del 1% y el 9% (7,8). El concepto de síndrome antifosfolípido se introdujo por primera vez cuando se hizo evidente la asociación entre AcAF e hipercoagulabilidad (9,10). Además de un mayor riesgo de trombosis vascular en mujeres con AcAF, algunos estudios han sugerido una asociación con complicaciones del embarazo incluidas las mediadas por la placenta, como pérdidas fetales tardías, preeclampsia, desprendimiento de placenta y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (11).

La placenta es la conexión entre la madre y el feto, cuando la placenta no funciona correctamente, pueden surgir complicaciones que pueden afectar tanto a la madre como al feto (12). Estas complicaciones causan restricción de crecimiento intrauterino y signos de sufrimiento fetal (13). Enfermedades como la diabetes, la hipertensión, el tabaquismo, el uso de drogas y ciertos medicamentos pueden ocasionar insuficiencia placentaria (14).

En nuestro país no existen investigaciones suficientes epidemiológicas sobre la asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y las complicaciones del embarazo mediadas por la placenta y la literatura que examina esta asociación a menudo tiene poca potencia estadística, al contar con una muestra pequeña (Potencia estadística = $1 - \text{error } \beta$), a menudo se cita la asociación de anticuerpos antifosfolípidos con la restricción del crecimiento fetal ocasionada por la insuficiencia placentaria, pero la evidencia publicada de esto se basa en unos pocos pacientes (15).

JUSTIFICACION

En el objetivo número 1 del Plan Nacional para el Buen Vivir de nuestro país está indicado que se debe mejorar la calidad de vida de la población y eso lo podemos lograr mediante la reducción de la mortalidad materna (Plan, 2021-2025) (16), La mayoría de los datos que respaldan la asociación entre AcAF y las complicaciones del embarazo se derivan de pequeños estudios de casos y controles que tienen limitaciones inherentes que incluyen la determinación retrospectiva del resultado y la determinación de la exposición a menudo mucho después del resultado(17).

En Ecuador no existen datos exactos que nos brinden información sobre la prevalencia del SAF, y teniendo en cuenta que su diagnóstico cada vez es más habitual gracias a los avances de los métodos de diagnóstico, por lo que me llamó la atención determinar la asociación entre el SAF y la insuficiencia placentaria que este ocasiona.

Según la evidencia, a pesar de los indiscutibles avances, este es un problema creciente y urgente, para cuya solución el equipo de salud necesita actualizar la información sobre los aspectos multidimensionales, por lo que el objetivo de este estudio es brindar una asociación de AcAF para diagnosticar la relación entre SAF y complicaciones placentarias del embarazo (aborto, pérdidas tardías, preeclampsia, RCIU, desprendimiento de placenta). Por lo tanto, cualquier contribución sobre este tema siempre será ampliamente aceptada y puede ser motivo para incentivar futuras investigaciones.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO

El SAF es un trastorno del sistema inmunológico, y se caracteriza por la presencia de anticuerpos que parecen tener preferencia por los fosfolípidos con carga eléctrica negativa, está asociado a que gracias a la presencia de AcAF ocasiona en vasos independientemente del calibre ya sean arteriales o venosos, fenómenos trombóticos (18).

El SAF está presente con mayor frecuencia en los pacientes que tienen de base una enfermedad autoinmune previa como puede ser el Lupus eritematoso sistémico (LES) (19); cuando el SAF se presenta sin patología previa, es el comúnmente llamado primario y este es el que afecta a más del 50% de las embarazadas (20). La prevalencia del SAF en Ecuador es de 1 de cada 1000 embarazadas (21).

El SAF tiene una relación de 5:1 en la afectación a mujeres y hombres y por lo general la edad de diagnóstico es entre los 30 y 40 años, además, está asociado a mujeres jóvenes en edad reproductiva y rara vez se presenta en niños, solo el 12% de los pacientes son mayores de 50 años, siendo la edad media de diagnóstico de 34 años (22).

La señalización celular, la activación de moléculas de adhesión y de proteínas procoagulantes se da por que los AcAF forman inmunocomplejos al unirse el antígeno con el anticuerpo en la superficie celular (23).

Consideramos que el 10% aproximadamente de las personas con diagnóstico de SAF tienen predisposición genética y factores hereditarios como los polimorfismos del gen de la beta 2 glicoproteína I o de determinados alelos de antígeno leucocitario humano clase II (24).

Diagnostico:

Criterios de Sapporo (o Sydney): los criterios de Sapporo (también llamados criterios de Sydney) se han utilizado para definir la morbilidad del embarazo en la clasificación de SAF (25). "SAF obstétrico" es un término que a veces se usa para describir a pacientes con morbilidad del embarazo, AcAF y sin antecedentes de trombosis arterial o venosa (26).

En noviembre del 2022, se presentó un borrador de los nuevos criterios de clasificación APS del Colegio Americano de Reumatología (ACR)/Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) en la reunión anual de ACR (26).

Nuevos criterios:

Para el diagnóstico del SAF se deben cumplir al menos 1 criterio clínico y 1 criterio de laboratorio:

Criterios clínicos

1. Trombosis vascular

1 o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano, la trombosis debe confirmarse mediante criterios objetivos validados, es decir, hallazgos inequívocos de estudios de imágenes o histopatología en donde este presente la inflamación de en la pared del vaso (26).

2. Morbilidad del embarazo

- a. 1 o más abortos inexplicables de un feto morfológicamente normal demostrada por ecografía o examen directo, luego de la décima semana de gestación.
- b. 1 o más nacimientos prematuros (antes de la semana 34 de gestación) de un recién nacido morfológicamente normal por eclampsia o preeclampsia severa o insuficiencia placentaria.
- c. 3 o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de la 10ª semana de gestación, sin anomalías maternas ni hormonales, y excluidas las causas cromosómicas paternas y maternas (26).

Criterios de laboratorio

1. El Anticuerpo lúpico (aL) presente en plasma, en 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, detectadas según las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (Scientific Subcommittee on LAs/fosfolípidos-dependientes de anticuerpos).
2. El Anticuerpo anticardiolipina (aCL) de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, presente en título > 40 GPL o MPL, o > percentil 99, en 2 o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medido por ELISA estandarizado.
3. El Anticuerpo anti-beta2 glicoproteína I (B2GLP) de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma (en título > percentil 99), presente en 2 o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medido por ELISA estandarizado, según procedimientos recomendados (26).

Fisiopatología de las complicaciones placentarias.

Patogenia de la morbilidad del embarazo relacionada con SAF:

La patogénesis de la morbilidad del embarazo en SAF no se conoce por completo, pero los AcAF parecen afectar una variedad de procesos celulares, incluida la implantación de blastocistos en el endometrio; posterior proliferación, migración y diferenciación del trofoblasto; y, finalmente, la activación antiangiogénica y protrombótica, que altera el crecimiento fetal (27).

Pérdida de embarazo temprana versus tardía: aunque están relacionadas, las patogenias de la pérdida fetal en el primer trimestre y la pérdida de embarazo tardía asociadas con SAF son distintas:

- **Pérdida temprana del embarazo:** las pérdidas en el primer trimestre generalmente se atribuyen a los efectos inhibitorios directos de AcAF sobre la viabilidad, proliferación e invasión del trofoblasto (28). Estos trastornos impiden el anclaje adecuado de la placenta a la decidua materna, lo que provoca un aborto espontáneo en el primer trimestre (29).

- **Pérdida tardía del embarazo:** las complicaciones obstétricas tardías del SAF, como la restricción del crecimiento fetal, la preeclampsia, el parto prematuro y la muerte fetal, son probablemente una consecuencia tanto de la disfunción del trofoblasto (que conduce a un desarrollo inadecuado de la placenta), como de los efectos inflamatorios mediados por AcAF y complemento (30).

Disfunción del trofoblasto: los trofoblastos expresan constitutivamente la glicoproteína I beta2 (beta2GPI) en su superficie (31). Los estudios in vitro de los efectos de AcAF (y especialmente anti-beta2GPI) sobre la función del trofoblasto han revelado defectos en varios procesos normales:

- Proliferación
- Invasividad
- Secreción de gonadotropina coriónica humana
- Producción de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (32).

Al mismo tiempo, los estudios que utilizan líneas celulares de trofoblastos demuestran que AcAF puede hacer que las células adopten un fenotipo proinflamatorio que incluye la activación del inflammasoma NALP3 y la secreción de interleucina 8 (33).

Estas funciones celulares alteradas provocan una remodelación inadecuada de las arterias espirales uterinas, lo que reduce el flujo sanguíneo materno a la placenta e induce daño hipóxico y lesión por reperfusión. La falta de membranas vasculosincitiales bien desarrolladas en la placenta de pacientes con AcaF positivo puede limitar aún más el intercambio de gases y nutrientes en el tercer trimestre (34).

Complicaciones del SAF:

El SAF varios estudios comprobaron que existe un estado en que hay hipercoagulabilidad en el embarazo en donde intervienen elementos de hemostasia, sistema de la coagulación, las plaquetas y el mecanismo fibrinolítico, es por esto que el SAF se encuentra asociado a varias manifestaciones obstétricas como la preclamsia en 11%, pérdidas fetales en el 20% (35).

Cuando se han descartado otras causas comunes relacionadas con abortos espontáneos recurrentes y muertes fetales, como alteraciones del cariotipo embrionario, endocrinopatías maternas, trastornos infecciosos, malformaciones uterinas congénitas o adquiridas y trombofilias hereditarias, entonces los AcaF son la mayor causa adquirida de estas patologías (36).

Los abortos recurrentes (AR) son una de las complicaciones obstétricas más representativas relacionadas con la positividad recurrente de AcaF. Cervera et al. estudiaron una cohorte de 590 SAF obstetricos con 1580 embarazos y observaron que la prevalencia de AR temprana y pérdida fetal tardía fue de 35,4% y 16,9%, respectivamente, del mismo modo, Alijotas-Reig et al. informaron que, en una cohorte de 1000 pacientes con SAO, el mal resultado obstétrico más frecuente fue AR (38,6 %), seguido de PF (25,3 %) y muertes fetales (23 %) (37).

Esta serie mostró categorías de laboratorio similares entre estos malos resultados obstétricos, siendo la positividad de AL el marcador de AcaF más frecuente. Sin embargo, dada la prevalencia de AcaF entre la población sana y el alto porcentaje de abortos espontáneos debido a alteraciones cromosómicas embrionarias, proporcionalmente más frecuentes a mayor edad materna, algunos expertos recomiendan más estudios que aporten nuevos datos para determinar la relación exacta entre AR y AcaF (38).

En el embarazo existe un aumento del fibrinógeno progresivamente y de los factores de coagulación VII, VIII, IX y von Willebrand, también de la fibrina y protrombina, aumenta también la agregación plaquetaria, y existe además la disminución de la proteína C y S y de la capacidad de respues de la prostaciclina (39).

Al unirse los anticuerpos a los fosfolípidos del trofoblasto, impiden la implantación en el endometrio, además, estos anticuerpos son trombogénicos lo cual produce infartos placentarios, y estos a su vez ocasionan las pérdidas fetales (39).

Los AcAF activan un estado procoagulante al unirse a las plaquetas y a las células endoteliales para poder activar la cascada de la coagulación, mediante este proceso activan al complemento y eso hace que se activen las células mediadoras de la inflamación y a su vez activen de igual manera al factor tisular y eso hace que se ocasione la trombosis (41).

La fisiopatología y los mecanismos que están vinculados a los síntomas de SAF son heterogéneos por lo que aún existe la dificultad para el diagnóstico de pacientes que tienen riesgo de padecer complicaciones trombolíticas (42). Es por eso que basamos nuestro estudio en el estudio de todos estos fenómenos.

Existen además otros factores que determinan si van a existir o no manifestaciones clínicas que son independientes del mecanismo patogénico, porque se pueden encontrar aCL y B2GLP en personas sanas, que pueden ser varios factores protrombóticos los cuales pueden aumentar el riesgo de los vasos que ocluyan en pacientes con anticuerpos positivos (43).

CAPITULO III

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar la asociación entre anticuerpos antifosfolipídicos y complicaciones mediadas por la placenta mediante una revisión bibliográfica.

Objetivos específicos

- Estudiar la asociación entre anticuerpos antifosfolipídicos y preeclampsia con y sin características graves
- Identificar la asociación entre anticuerpos antifosfolipídicos las pérdidas fetales tempranas y tardías
- Explorar la asociación entre anticuerpos antifosfolipídicos y restricción del crecimiento intrauterino
- Describir la asociación entre anticuerpos antifosfolipídicos y desprendimiento de placenta

CAPITULO IV

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Revisión bibliográfica **tipo narrativa**

Criterios de inclusión del estudio:

Los artículos incluidos en la revisión cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Estudios que reporten la asociación entre SAF y complicaciones mediadas por la placenta en embarazadas.
- Artículos escritos en inglés o español
- Artículos con texto completo disponible
- Estudios con diseño retrospectivo y prospectivo.
- Estudios con validez y fiabilidad adecuada

Criterios de exclusión del estudio:

- Estudios con errores sistemáticos
- Estudios con sesgos
- Estudios en pacientes no gestantes.
- Tipos de publicación: cartas, editoriales, publicaciones en congresos, erratas.

Adquisición de evidencia:

Búsqueda bibliográfica:

Se realizó una revisión bibliográfica basándonos en las bases de datos de PubMed, NIH, Science direct, UpToDate, Google académico, de artículos que nos resultaron relevantes publicados con 5 años de antigüedad, en su mayoría y estudios anteriores que resulten relevantes para la investigación, basándonos en los criterios de inclusión, en los idiomas español e inglés.

Selección de estudios:

Para la selección de los artículos me basé en los términos de búsqueda mencionados anteriormente, además guiándome en los criterios de inclusión y exclusión y rigiéndome

también en los objetivos propuestos y se escogieron artículos que cumplieran con los objetivos del tema planteado.

Como resultado de la búsqueda inicial obtuvimos 87 resultados, de los cuales se excluyeron 24 por duplicados, 11 por parcialmente relevantes, 19 por cribado de título o abstract, 6 por revisión del texto completo, y por último después de eliminar 14 que no cumplieron con los criterios de inclusión quedando un total de 13 artículos que se analizaron.

Conflicto de intereses:

El autor no mantiene ningún conflicto de interés.

Financiamiento:

Financiado por el autor.

CAPITULO V

RESULTADOS

Mediante los términos MESH o palabras clave desarrollamos la búsqueda de información, en donde tuvimos como resultado 87 artículos iniciales, de los cuales 51 artículos fueron de Pubmed, 9 publicaciones fueron de UpToDate, 15 de Science direct, 7 de Google académico, 5 de Scielo. Al fin del proceso se realizó a una lectura en donde se excluyeron 24 por duplicados, 11 por parcialmente relevantes, 19 por cribado de título o abstract, 6 por revisión del texto completo, y por último después de eliminar 14 que no cumplieron con los criterios de inclusión quedando un total de 13 artículos que se analizaron. (**Anexo 1**)

La selección de los artículos se llevó a cabo, basándonos en la relevancia, de cada uno de ellos filtramos la información por autor, año de publicación, tipo de investigación, objetivos, y los resultados relevantes, información que fue organizada en un cuadro que se muestra en el (**Anexo 2**)

CAPITULO VI

DISCUSIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune sistémico caracterizado por trombosis recurrente y morbilidad obstétrica en presencia de expresión persistente de anticuerpos antifosfolípidos (AcAF), en donde, las complicaciones obstétricas del SAF incluyen pérdidas recurrentes de embarazos tempranos, muerte fetal después de las 10 semanas y nacimientos prematuros asociados con preeclampsia o insuficiencia placentaria (26).

Históricamente, se asumía que el deterioro del intercambio feto-materno causado por la trombosis intervellosa era el principal impulsor de la morbilidad del embarazo en el síndrome antifosfolípido (SAF) (29). Sin embargo, la trombosis no se detecta de forma fiable en la placenta de embarazos positivos para anticuerpos antifosfolípidos (AcAF) (44). Más bien, las observaciones clínicas y experimentales sugieren que las complicaciones obstétricas en el SAF están mediadas principalmente por la disfunción de la placenta (45).

Se observa que las placentas de pacientes con SAF tienen un peso más bajo (< percentil 3), lo que se puede explicar por la presencia de AcAF que confiere un mayor riesgo de trombosis, villitis crónica y vasculopatía decidual, lo que resulta en una disminución del peso de la placenta (46). Los AcAF producen cambios histopatológicos en la placenta y, en consecuencia, una inducción de lesión del tejido placentario (47). Y se observa además una remodelación de la arteria espiral, lo que en última instancia da como resultado una disminución del peso fetal, preeclampsia (PE) con aumento de la presión arterial y proteinuria (48).

De hecho, Hutcheon et al., estudió el peso placentario para la edad gestacional y los resultados adversos perinatales adversos, mostró que el peso de las placentas claramente interviene como predictor temprano de muerte fetal (49). Según el estudio, podemos concluir que cuanto más pequeña es la placenta, más probable es que tenga complicaciones obstétricas en pacientes con SAF.

Parra et al. describieron que en los fetos pequeños para edad gestacional existe en la placenta mala perfusión materna la misma que es secundaria a un desarrollo anormal de vasos y de la hipoplasia de las vellosidades, lo que puede dar se por el desarrollo prematuro de la placenta, en donde además existe además una remodelación de vasos anormal (51). En contraste con esto, la morbilidad obstétrica en pacientes con SAF puede explicarse por los efectos perjudiciales de AcAF en la placenta (37).

Asociación del síndrome antifosfolipídico con las complicaciones placentarias

Los principales tipos de AcAF de interés son: anticoagulante lúpico (LA), anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína 1 (B2GP1) (26).

En un estudio de casos y controles, Marchetti et al. determinaron la incidencia de AcAF, 6 meses después del parto en mujeres con antecedentes de preeclampsia (PE) no grave o EP grave y llegaron a la conclusión de que la EP grave era una entidad distinta de la EP no grave y se correlacionó principalmente con los títulos plasmáticos de anti- β 2GP1 IgG un riesgo de 16,91 (IC 95%: 3,71-77,06) (53).

Abou K, en el 2011, en su metaanálisis en el que analiza estudios de casos y controles (CC) y cohorte para cada anticuerpo, revisa la asociación entre AcAF y las complicaciones mediadas por la placenta, revisó 28 artículos en donde encontró en su estudio, donde considera los CC, que las embarazadas con anticuerpos antilúpicos positivos tienen 2,34 (IC 95%: 1,18-4,64) veces más de riesgo de presentar preeclampsia durante la gestación. En cuanto a los anticuerpos anticardiolipina encontró en su estudio de CC que la positividad de IgG/IgM nos da un riesgo de 1,52 (IC 95%: 1,05-2,20) y además cuando considera los estudios de cohorte de su metaanálisis, el riesgo en IgG >20 gpl es de 2,20 (IC 95%: 1,08-4,49). Y por último para el anticuerpo anti-B2 Glicoproteína 1, en su estudio de cohortes encuentra para IgG/IgM un riesgo de 19,54 (IC 95%: 6,34-57,77) y para IgG positivos 24,00 (IC 95%: 5,81-99,13) (17). El diferenciar estudios de CC y cohorte se debe tener en cuenta que cuando es CC se puede estar captando anticuerpos ya presentes antes del embarazo junto con anticuerpos en el presente embarazo; al considerar los estudios de cohorte, la mayoría son anticuerpos que se producen en el embarazo actual.

Pato, en su revisión en el 2005 de estudios de cohorte y CC en donde estudio los factores de riesgo para presentar preeclampsia, se encontró que en pacientes con SAF el riesgo relativo (RR) de preeclampsia con AcAF positivos es de 6,12 (IC95% 0,35-108,35) (54).

Yamada, en 2009 en su estudio realizado en 155 pacientes en Japón, donde estudió la asociación AcAF de producir eventos adversos en el embarazo y encontró para la preeclampsia un riesgo de 4,1 (IC 95%: 1,4-11,7), concluyendo que si existe asociación y las personas con AcAF positivos tienen 4 veces más de riesgo de presentar algún tipo de resultado adverso durante la gestación (55).

En un metaanálisis realizado por Liu L y Sun D en el 2019, en donde se estudio la asociación entre la gestación y el SAF, se concluyó que el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo 1.81 (IC 95%: 1.33 - 2.45) para las pacientes con AcAF (56).

Walter et al, en su metaanálisis, trató de identificar posibles predictores de complicaciones del embarazo y la magnitud de su efecto en mujeres con SAF, y encontró que pacientes con doble o triple positividad para AcAF tenían un mayor riesgo de preeclampsia (OR 2,43, $p =$

0,02). , $I^2 = 35\%$), y las pacientes con positividad anticoagulante lúpica mostraron mayor riesgo de preeclampsia (OR 2,10, $p = 0,02$, $I^2 = 48\%$), por lo tanto concluyeron que la positividad doble o triple de laboratorio y la positividad del anticoagulante lúpico pueden considerarse los predictores más importantes de resultados adversos del embarazo (57).

La pérdida temprana del embarazo se ha encontrado como la complicación obstétrica más frecuente en SAF (58). En 2019, el Registro Europeo de SAF Obstétrico (EUROAPS) publicó datos sobre una cohorte de 1000 pacientes con SAF obstétrico de 30 hospitales europeos que informaron una prevalencia de aborto espontáneo del 38,6 % (38,6 %), y se concluyó que SAF contribuye a aproximadamente el 15% de los casos de pérdida recurrente de embarazo (RPL) (59).

Abou K, además de lo anterior, en su metaanálisis estudia también las pérdidas fetales tempranas, y al considerar los estudios de CC, encuentra que las embarazadas con anticuerpos anti lúpicos positivos tienen 4,73 (IC 95%: 1,08,-20,81) veces más de riesgo de presentar pérdidas fetales tempranas durante la gestación, y en su estudio al revisar solo los casos de cohortes un riesgo de 10,59 (IC 95%: 1,87-59,88). En cuanto a los anticuerpos anticardiolipina en su estudio de CC encontró que la positividad de IgG/IgM nos da un riesgo de 4,29 (IC 95%: 1,34-13,68) y además el riesgo en IgG >20 gpl de 15,17 (IC 95%: 4,29-53,59). Y en su estudio de cohortes la positividad de IgG/IgM nos da un riesgo de 8,85 (IC 95%: 1,84-42,50) y además el riesgo en IgG >20 gpl de 14,57 (IC 95%: 2,26-94,01). Y por último en su estudio de cohortes para los anticuerpos anti-B2 Glicoproteína 1 IgG/IgM positivos un riesgo de 23,46 (IC 95%: 1,21-455,01) y para anti-B2 Glicoproteína 1 IgG positivos 73,00 (IC 95%: 11,76-453,07) (17).

Liu L y Sun D, en su revisión sistemática, 2019, se estudió la gestación en pacientes con SAF primario, encontró un riesgo de 1.33 (IC 95%: 1.00–1.76) para presentar abortos espontáneos (56).

Jean, en su estudio de CC en donde estudia la pérdida del embarazo temprana, encontró asociación de forma independiente con anticoagulante lúpico positivo OR: 2,6 (IC 95%: 1,1-6,0), niveles elevados de anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) contra la cardiolipina OR: 3,5 (IC95%: 1,2-10,1), por lo que concluye que la primera pérdida temprana del embarazo se asocia con niveles elevados de varios autoanticuerpos antifosfolipídicos (60).

Yamada en el 2003, estudió la prevalencia de anticuerpos antifosfolipídicos en mujeres con aborto espontáneo recurrente, menciona que las combinaciones estándar de mediciones de anticuerpos antifosfolípidos en la detección del aborto espontáneo recurrente han sido anticoagulante lúpico más anticardiolipina β_2 -glucoproteína I IgG e IgM, y anticoagulante lúpico más anticardiolipina IgG e IgM, y al utilizar estas combinaciones estándar como

definición, el 2,6 % y el 4,4 % de las mujeres con aborto espontáneo recurrente tenían el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, y cuando la anticardiolipina β_2 -glucoproteína I IgA, anticardiolipina IgA se combinaron con las mediciones estándar de anticuerpos antifosfolípidos para la detección del aborto espontáneo recurrente, la proporción de pacientes positivos para anticuerpos antifosfolípidos alcanzó el 7,0% (61).

Chofer, 2010 en su estudio observacional de 284 gestantes con aborto espontáneo previo antes de la semana 10 de gestación, analizó la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y encontró que la positividad de anticuerpo anti lúpico tiene un riesgo de 2,16 (IC 95%: 1.06–4.43), la positividad para anti cardiolipina IgM riesgo de 2,41 (IC 95%: 1,01–5,78) (62).

Lee, en su estudio sobre el aborto espontaneo recurrente y la muerte fetal inexplicada y su asociación con el síndrome antifosfolípido en donde intento determinar si anti- β_2 -La glicoproteína I está asociada con las características obstétricas del síndrome antifosfolípido estudio los sueros de 4 grupos de mujeres: (1) 152 sujetos de control sanos y fértiles, (2) 141 sujetos con abortos espontáneos recurrentes inexplicables, (3) 58 sujetos con muertes fetales inexplicables y (4) 73 sujetos con síndrome antifosfolípido bien caracterizado y encontró que las pacientes con síndrome antifosfolípido tenían niveles significativamente más altos de inmunoglobulina G e inmunoglobulina M anticardiolipina y anti- β_2 -glicoproteína I que los otros 3 grupos ($P < .0001$). Sin embargo, las mujeres en los grupos de aborto espontáneo recurrente, muerte fetal; el análisis de regresión lineal mostró una correlación significativa entre la inmunoglobulina G anticardiolipina y la β_2 -glucoproteína I inmunoglobulina G ($R^2 = 0.544786, P = .0001$) y anticardiolipina inmunoglobulina M y β_2 -glucoproteína I inmunoglobulina M ($R^2 = 0.525048, P = .0001$) (63).

Para las pérdidas fetales tardías >20 SG Abou K, en el 2011, encontró en su estudio de cohortes que las embarazadas con anticuerpos antilúpicos positivos tienen 54,18 (IC 95%: 2,45,-1198,19) veces más de riesgo de presentar preeclamsia durante la gestación (17).

En la revisión sistemática realizada en Canadá, 2011, de casos y controles publicados de cohortes y estudios transversales de la asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y complicaciones de la placenta se efectuó una revisión de 7 estudios con 1324 participantes encontrándose que la positividad del anticoagulante lúpico se asocia la pérdida fetal tardía (OR 4,73 ; IC del 95%: 1,08 a 20,81) concluyendo que los anticuerpos antifosfolípidos parecen estar asociados a pérdidas fetales(17).

En el caso de insuficiencia placentaria, Abou K, en el 2011, encontró en su estudio de CC que las embarazadas con anticuerpos anti lúpicos positivos tienen 4,65 (IC 95%: 1,29,-16,71) veces más de riesgo de presentar RCIU durante la gestación. Y por último en su estudio de cohortes para los anticuerpos anti-B2 Glicoproteína 1 IgG/IgM positivos un riesgo de 20,03 (IC 95%: 4,59-87,43) (17).

En la revisión del 2011 realizada en Canadá de CC, en donde se estudió la asociación entre AcAF y las complicaciones mediadas por la placenta, se encontró que la positividad del anticoagulante lúpico se asocia al retraso del crecimiento intrauterino (OR 4.65 IC 95%: 1,29 a 16,71) (17).

Chofer et al., 2010 en su estudio observacional de 284 gestantes, analizó la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos positivos para retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) en su análisis de regresión univariado encontró que la positividad de anticuerpo anti lúpico tiene un riesgo de 4,29 (IC 95%: 1.56-11,85), la positividad para anti anti-Glicoproteína G IgG el riesgo de 3,97 (IC 95%: 1,5–10,46); y en el análisis multivariable encontró positividad de anticuerpo anti lúpico tiene un riesgo de 10,27 (IC 95%: 2,37-44,52), la positividad para anti cardiolipina IgG riesgo de 3,55 (IC 95%: 1,09-11,58) (62).

Liu L y Sun D, en su revisión sistemática, 2019, encontró un riesgo para desprendimiento placentario de 1, 35 (IC 95%: 0.78–2.34) (56).

Chofer et al., 2010 en su estudio observacional de 284 gestantes, analizó la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos positivos en desprendimiento de placenta, en su análisis de regresión univariado encontró que la positividad de anticuerpo anti lúpico tiene un riesgo de 2,62 (IC 95%: 1.15-11,34), la positividad para anti anti-Glicoproteína G IgG el riesgo de 3,66 (IC 95%: 1,24–10,84); y en el análisis multivariable encontró la positividad para anti cardiolipina IgM riesgo de 5,53 (IC 95%: 1,24–24,55) (62).

CAPITULO VII

CONCLUSIONES

- Los anticuerpos que se asocian a la preeclamsia son antilúpico, anticardiolipina y anti- β 2GP.
 - La asociación entre antilúpicos positivos y preeclamsia es de 2,34 (IC 95%: 1,18-4,64), en estudio de CC.
 - Los anticuerpos anticardiolipina, en estudio de cohorte el riesgo de 2,20 (IC 95%: 1,08-4,49) con títulos >20 glp de IgG.
 - Se encontró asociación en estudio de cohortes para los anticuerpos anti-B2 Glicoproteína 1 IgG/IgM positivos un riesgo de 19,54 (IC 95%: 6,34-57,77) y para anti-B2 Glicoproteína 1 IgG positivos 24,00 (IC 95%: 5,81-99,13).
 - Al considerar los resultados, vemos una diferencia entre la preeclamsia grave y leve, observandose que la grave se correlaciona principalmente con títulos plasmáticos de anti- β 2GP1 IgG con riesgo de un riesgo de 16,91 (IC 95%: 3,71-77,06).
-
- Los anticuerpos que están asociados a la perdidas fetales tempranas son el anticuerpo antilúpico, anticardiolipina y anti- β 2GP1, siendo esta la complicación obstétrica más frecuente en SAF.
 - La prevalencia de aborto es del 38% y contribuye a aproximadamente el 15% de los casos de pérdida recurrente de embarazo.
 - La asociación entre antilúpicos positivos y preeclamsia es de 10,59, en estudio de CC.
 - El anticuerpo anticardiolipina con títulos <20 glp tiene un riesgo de de 8,85 (IC 95%: 1,84-42,50) y con títulos IgG >20 gpl un riesgo de 14,57 (IC 95%: 2,26-94,01).
 - En cuanto al anti-B2 Glicoproteína 1 IgG/IgM positivos un riesgo de 23,46 (IC 95%: 1,21-455,01) y para anti-B2 Glicoproteína 1 IgG positivos 73,00 (IC 95%: 11,76-453,07)
-
- En cuanto al aborto espontaneo recurrente tienen niveles significativos mas altos de IgG e IgM anticardiolipina y anti- β 2-glicoproteína I
-
- Para las pérdidas fetales tardías >20 SG se asocia la positividad de los anticuerpos antilúpicos con 54,18 (IC 95%: 2,45,-1198,19) de riesgo en estudio de cohortes.
-
- Los anticuerpos que pueden estar asociados a la insuficiencia placentaria son antilúpicos, y anti- β 2GP1.
 - En un estudio de CC se econtró la asociación de anticuerpo antilúpico e insuficiencia placentaria de 4,65 (IC 95%: 1,29,-16,71)

- En un estudio de cohortes se encontró que la anti-B2 Glicoproteína 1 IgG/IgM positivos tiene un riesgo de 20,03 (IC 95%: 4,59-87,43).
- Los anticuerpos que pueden estar asociados a desprendimiento de placenta son el anticuerpo antilúpico y anti-β2GP1.
- En un análisis univariado se encontró que la positividad de anticuerpo anti lúpico tiene un riesgo de 2,62 (IC 95%: 1.15-11,34),
- Y en un análisis Multivariante se encontro que la positividad del anti-Glicoproteína el riesgo de 3,66 (IC 95%: 1,24–10,84);

RECOMENDACIONES

- Se necesitan más estudios prospectivos y aleatorizados con grandes muestras de pacientes para sacar conclusiones definitivas sobre el uso de anticuerpos antifosfolipídicos como marcador de posibles complicaciones placentarias.

CAPITULO VIII

BIBLIOGRAFIA

1. ACR. Síndrome Antifosfolipídico [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condiciones/Sindrome-Antifosfolipidico>
2. Moake J. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2021 [citado 9 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-tromb%C3%B3ticos/s%C3%ADndrome-de-anticuerpos-antifosfol%C3%ADpidos-saf>
3. Cervera R. Estrategias terapéuticas en el síndrome antifosfolipídico. *Reumatol Clínica*. 2020;6(1):37-42.
4. Harrison. Principios de Medicina Interna [Internet]. España: McGraw Hill Medical;1998 [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461§ionid=211918923>
5. Guimicheva B, Czuprynska J, Arya R. The prevention of pregnancy related venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2015;168(2):163-74.
6. Rodríguez L, Castillo D, Cabrera Y, Tejada M. Síndrome antifosfolípido en mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo diagnóstico de laboratorio. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2015;31(4):0-0.
7. Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med*. 2014;120(6):470-5.
8. Lockwood C, Romero R, Feinberg R, Clyne L, Coster B, Hobbins JC The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;161(2):369-73.
9. Alarcón D, Delezé M, Oria C, Sánchez J, Gómez L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus A prospective analysis of 500 consecutive patients. 2009;68(6):353-65.
10. Hughes G, Harris N, Gharavi A. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol*. 2016;13(3):486-9.
11. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe G, et al. Thrombophilia in

- pregnancz a systematic review. *Br J Haematol*. 2016;132(2):171-96.
12. Mayo Clinic. Mayo Clinic. 2023 [citado 9 de abril de 2023]. Placenta: como funciona. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/pregnancy-week-by-week/in-depth/placenta/art-20044425>
 13. Dulay A. Manual MSD versión para público general. 2022 [citado 9 de abril de 2023]. Desprendimiento de placenta. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/salud-femenina/complicaciones-del-embarazo/desprendimiento-de-placenta>
 14. Martín Iranzo R, Marín Iranzo R, Gorostidi Pérez M, Gorostidi M, Álvarez R, Álvarez R. Hipertensión arterial y embarazo. *Nefrología*. 2011;4(2):21-30.
 15. Polzin W, Kopelman J, Robinson R, Read J, Brady K. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2011;78(6):1108-11.
 16. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo. Plan de Creación de Oportunidades 2021 2025 de Ecuador. Observatorio Regional de Planificación para el Desarrollo [Internet]. 2021 [citado 9 de abril de 2023]. Disponible en: <https://observatorioplanificacion.cepal.org/es/planes/plan-de-creacion-de-oportunidades-2021-2025-de-ecuador>
 17. Abou K, Carrier M, Ramsay T, Rodger M. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complication a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021;128(1):77-85.
 18. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2020;8(2):237-42.
 19. Mackworth C, Loizou S, Walport M. Primary antiphospholipid syndrome features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(5):362-7.
 20. Branch D, Silver R, Blackwell J, Reading J, Scott J. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*. 1992;80(4):614-20.
 21. Reyes G, Guibert M, Álvarez R, Núñez N, Vasallo R. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en Obstetricia en una serie de casos en Cuba. *Rev Cuba Obstet Ginecol*. 2016;42(3):344-53.

22. Pouymiró P. Síndrome de anticuerpos antifosfolipidos. MEDISAN. 2012;16(3):429.
23. Velásquez M, Granada M, Galvis J, Álvarez Á, Cadavid Á. Estrés oxidativo en células endoteliales inducido por el suero de mujeres con diferentes manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido. Biomédica. 2019;39(4):673-88.
24. Zuñiga A, Orera M, Orts J. Actualización del síndrome antifosfolipídico. Med Clínica. 2018;121(12):459-71.
25. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost JTH. 2006;4(2):295-306.
26. Lockwood C. UpToDate. 2023 [citado 24 de julio de 2023]. Antiphospholipid syndrome: Obstetric implications and management in pregnancy. Disponible en: https://0-www-uptodate-com.biblioteca-ils.tec.mx/contents/antiphospholipid-syndrome-obstetric-implications-and-management-in-pregnancy/print?source=mostViewed_widget
27. Alijotas J, Esteve E, Anunciación A, Marques J, Pardos J, Miró F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome A Comprehensive Review. J Clin Med. 2022;11(3):675.
28. Tong M, Viall C, Chamley L. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. Hum Reprod Update. 2015;21(1):97-118.
29. Chaturvedi S. UpToDate. 2023 [citado 24 de julio de 2023]. Patogenia del síndrome antifosfolípido. Disponible en: https://0-www-uptodate-com.biblioteca-ils.tec.mx/contents/antiphospholipid-syndrome-obstetric-implications-and-management-in-pregnancy/print?source=mostViewed_widget
30. LaRosa L, Meroni P, Tinca A, Balestrieri G, Faden D, Lojacono A, et al. Beta 2 glycoprotein I and placental anticoagulant protein I in placentae from patients with antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 1994;21(9):1684-93.
31. Chamley L, Duncalf A, Mitchell M, Johnson P. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. Lancet Lond Engl. 1998;352(9133):1037-8.
32. DiSimone N, Meroni P, dePapa N, Raschi E, Caliandro D, De Carolis C, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. Arthritis Rheum. 2000;43(1):140-50.

33. Carroll T, Mulla M, Han C, Brosens J, Chamley L, Giles I, et al. Modulation of trophoblast angiogenic factor secretion by antiphospholipid antibodies is not reversed by heparin. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 2011;66(4):286-96.
34. Marchetti T, Ruffatti A, Wuillemin C, de Moerloose P, Cohen M. Hydroxychloroquine restores trophoblast fusion affected by antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost JTH*. 2014;12(6):910-20.
35. Mulla M, Salmon J, Chamley L, Brosens J, Boeras C, Kavathas P, et al. A role for uric acid and the Nalp3 inflammasome in antiphospholipid antibody induced IL-1 β production by human first trimester trophoblast. *PLoS One*. 2013;8(6):e65237.
36. Gysler S, Mulla M, Guerra M, Brosens J, Salmon J, Chamley L, et al. Antiphospholipid antibody induced miR146a-3p drives trophoblast interleukin-8 secretion through activation of Toll like receptor 8. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(7):465-74.
37. Viall C, Chamley L. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):446-71.
38. Evia J. Síndrome de anticuerpos antifosfolípido. 2018;50.
39. Raimondi D. Síndrome antifosfolípido en el embarazo: características clínicas, diagnóstico, patogénesis y tratamiento. *Hospital Ramón Sardá*. 2010;29(4):147-154.
40. Ruiz Ó, Guerrero M, Montenegro C, Díaz D, Delgado C, Marangoni M. Prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con conectivopatías. *An Fac Med*. 2013;72(3):187.
41. Santamaría A, Serra B, López M, Palomo M, Casellas M, Colomé E, et al. Utilización de heparinas de bajo peso molecular para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes embarazadas. *Prog Obstet Ginecol*. 2015;58(6):257-63.
42. Pattison N, Chamley L, Birdsall M, Zanderigo A, Liddell H, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;183(4):1008-12.
43. Lirola M, Camacho M. Síndrome antifosfolípido. *Protoc diagn ter pediátr*. 2020;(2):141-54.
44. Viall C, Chamley L. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):446-71.
45. Tedesco F, Borghi M, Gerosa M, Chighizola C, Macor P, Lonati P, et al. Pathogenic Role of Complement in Antiphospholipid Syndrome and Therapeutic Implications.

Front Immunol. 2018;9:1388.

46. Castellanos A, Figueras F, Espinosa G, Youssef L, Crispi F, Santana M, et al. Correlation of placental lesions in patients with systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and non criteria obstetric antiphospholipid syndrome and adverse perinatal outcomes. *Placenta*. 2023;139:92-8.
47. Albieri A, Kipnis T, Bevilacqua E. A Possible Role for Activated Complement Component 3 in Phagocytic Activity Exhibited by the Mouse Trophoblast. *Am J Reprod Immunol*. 1999;41(5):343-52.
48. Singh J, Ahmed A, Girardi G. Role of complement component C1q in the onset of preeclampsia in mice. *Hypertension*. 2011;58(4):716-24.
49. Hutcheon J, McNamara H, Platt R, Benjamin A, Kramer M. Placental weight for gestational age and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2012;119(6):1251-8.
50. Rand J, Wu X, Guller S, Gil J, Guha A, Scher J, et al. Reduction of annexin-V placental anticoagulant protein-I on placental v ll of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(6):1566-72.
51. Parra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, et al. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta*. 2013;34(12):1136-41.
52. Wolf F, Carreras L, Moerman P, Vermylen J, VanAssche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142(7):829-34.
53. Marchetti T, DeMoerloose P, Gris J. Antiphospholipid antibodies and the risk of severe and non severe preeclampsia the NOHA case control study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(4):675-84.
54. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre eclampsia at antenatal booking systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2015;330(7491):565.
55. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato E, Tsuruga N, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol*. 2019;79(2):188-95.
56. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta analysis. *Medicine Baltimore*. 2019;98(20):e15733.

57. Walter I, Klein M, Lely A, Bloemenkamp K, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome A systematic review and meta analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(10):102901.
58. Cervera R, Khamashta M, Shoenfeld Y, Camps M, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5 year period a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1428-32.
59. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103-11.
60. Gris J, Perneger T, Quéré I, Mercier E, Fabbro P, Lavigne G, et al. Antiphospholipid antiprotein antibodies, hemostasis related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss a matched case control study. *Blood.* 2003;102(10):3504-13.
61. Yamada H, Atsumi T, Kato E, Shimada S, Morikawa M, Minakami H. Prevalence of diverse antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 2003;80(5):1276-8.
62. Chauleur C, Galanaud J, Alonso S, Cochery E, Balducchi J, Marès P, et al. Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestation week with and without antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):699-706.
63. Lee R, Emlen W, Scott J, Branch DW, Silver RM. Anti β 2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(3):642-8.

CAPITULO IX

RECURSOS

Recursos humanos:

Recurso humano	Función
Rossy Michelle Espinosa Arias	Investigadora
Dr. Freddy Cárdenas Heredia	Director de tesis

Recursos materiales:

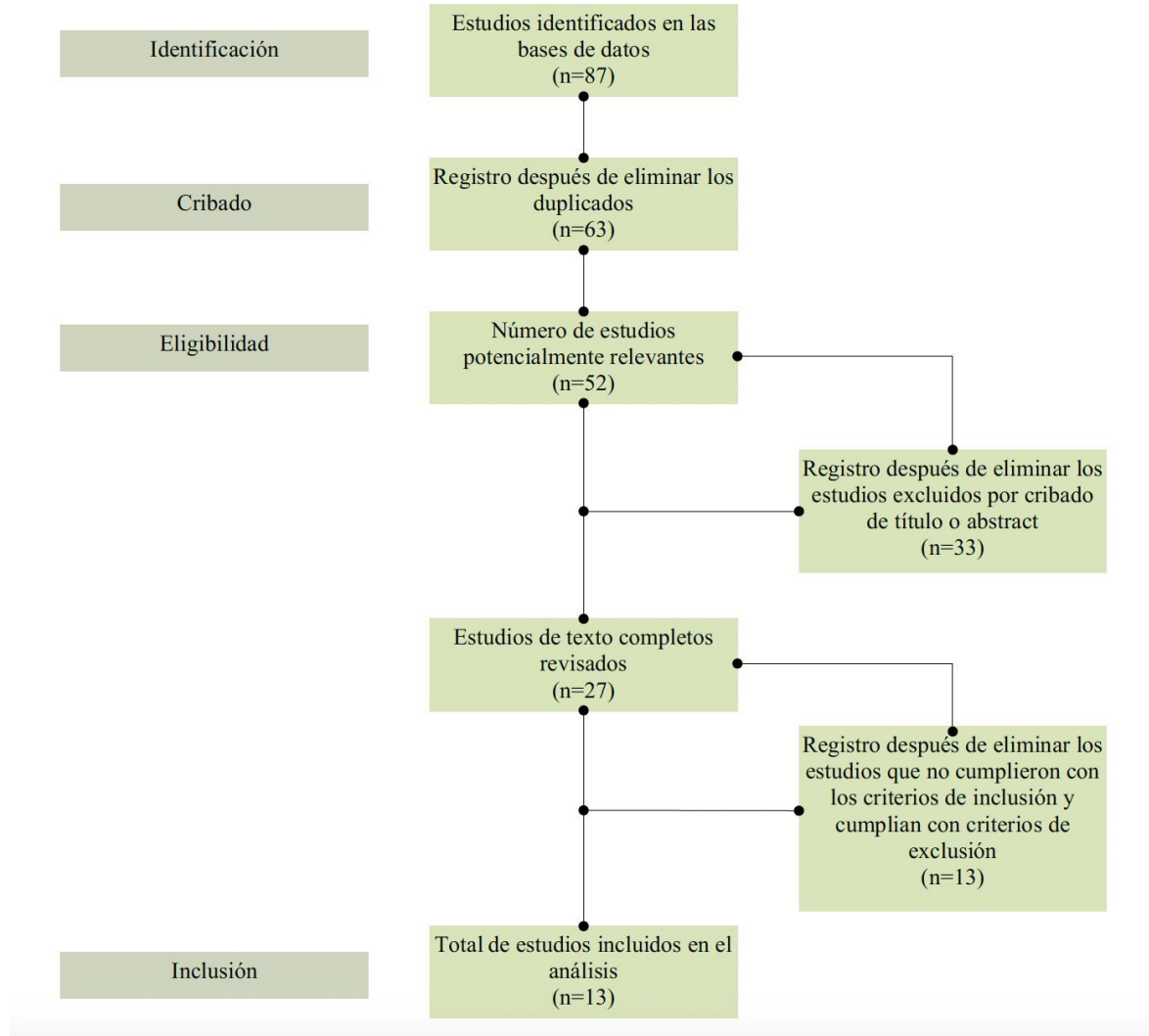
Recursos materiales	Valor
Computadora	1000
Internet	30

CRONOGRAMA DE TRABAJO

	Tiempo			
Actividades		Mayo	Junio	Julio
Aprobación del tema	X			
Elaboración del protocolo	X			
Recopilación de los artículos científicos	X			
Análisis crítico			X	
Elaboración del informe final				X
Sustentación de la revisión bibliográfica				X

ANEXOS

Anexo 1: flujograma



ANEXO 2

Autor y año	Título	Objetivos	Tipo de estudio	Hallazgos
Castellanos 2023	Correlación de lesiones placentarias en pacientes con lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y síndrome antifosfolípido obstétrico no criterio y resultados perinatales adversos	Describir el patrón de lesiones placentarias en mujeres con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS) y correlacionar los hallazgos placentarios con la aparición de resultados perinatales adversos.	Estudio de correlación	El peso y la longitud de la placenta, así como la mala perfusión y las lesiones de mal desarrollo, se relacionaron con el desarrollo de APO en este grupo de pacientes embarazadas.
Hutcheon Jennifer 2012	Peso placentario para la edad gestacional y resultados perinatales adversos	Examinar la asociación independiente entre el peso de la placenta para la edad gestacional y la mortalidad perinatal o morbilidad neonatal grave.	Artículo	El peso de la placenta es un predictor de muerte fetal
Rand 1994	Reducción de anexina-V en la placenta v ll de mujeres con anticuerpos antifosfolípidos y aborto espontáneo recurrente	Estudiar el efecto directo de los anticuerpos antifosfolípidos en la inmunolocalización de la anexina-V.		La anexina V y AcAF compiten por la unión de fosfolípidos, un posible mecanismo que contribuye a la insuficiencia placentaria en pacientes con AcAF y que la cantidad de anexina V expresada en las membranas apicales de los sincitiotrofoblastos se reduce en pacientes con APS en comparación con las placentas normales
Marchetti 2016	Anticuerpos antifosfolípidos y el riesgo de preeclampsia grave y no grave: el estudio de casos y controles de la NOHA	Buscar asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y preeclampsia grave y no grave	Casos y controles	La preeclampsia se asocia principalmente con la presencia de antiβ2GP1 IgG
Abou-Nassar 2011	La asociación entre los anticuerpos antifosfolípidos y las complicaciones mediadas por la placenta: una revisión sistemática y un metaanálisis	Buscar asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y complicaciones de la placenta	Metaanálisis	las AcAF parecen estar asociadas con pérdidas fetales tardías. Sin embargo, la asociación entre AcAF y otras complicaciones mediadas por la placenta es inconsistente.

Walter 2021	Predictores del resultado del embarazo en el síndrome antifosfolípido: revisión sistemática y metaanálisis	Identificar y evaluar la magnitud del efecto de los predictores de resultados del embarazo en mujeres con síndrome antifosfolípido (SAF)	Metaanálisis	Identificaron la trombosis previa, la categoría de laboratorio I, la triple positividad y la positividad del anticoagulante lúpico como los predictores más importantes de resultados adversos del embarazo.
Pato 2005	Factores de riesgo de preeclampsia en la cita prenatal: revisión sistemática de estudios controlados	Determinar el riesgo de preeclampsia asociado a factores que pueden estar presentes en la cita prenatal.	Casos y controles	Los estudios de cohortes controlados mostraron que el riesgo de preeclampsia aumenta en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (9,72, 4,34 a 21,75)
Yamada 2009	Los anticuerpos antifosfolípidos aumentan el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo y resultados adversos del embarazo	Evaluar si las mediciones de AcaF durante el embarazo temprano eran útiles para predecir un resultado adverso grave del embarazo	Casos y controles	Las mediciones de AcaF durante el embarazo temprano pueden ser útiles para predecir un resultado adverso del embarazo
Liu 2019	Resultados del embarazo en pacientes con síndrome antifosfolípido primario: revisión sistemática y metaanálisis	Comparar sistemáticamente los resultados del embarazo (tanto materno como fetal) en pacientes con SAF.	Metaanálisis	APS se asoció con resultados de embarazo significativamente peores en comparación con el grupo de control.
Jean 2003	Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study		Casos y controles	Una primera pérdida temprana del embarazo se asocia con niveles elevados de varios autoanticuerpos y de homocisteína.
Yamada 2003	Prevalencia de diversos anticuerpos antifosfolípidos en mujeres con aborto espontáneo recurrente	Determinar la prevalencia de varios anticuerpos antifosfolípidos en mujeres con aborto espontáneo recurrente.	Estudio de prevalencia	Encontraron una amplia variedad de anticuerpos antifosfolípidos en mujeres con aborto espontáneo recurrente.
Chofer 2010	Estudio observacional de gestantes con aborto espontáneo previo antes de la semana 10 de gestación con y sin anticuerpos antifosfolípidos	Encontrar asociación entre aborto espontáneo antes de las 10 semanas de gestación y anticuerpos antifosfolípidos	Casos y controles	Las pacientes con una primera pérdida de embarazo inexplicable antes de la semana 10 de gestación que también son positivas para AcaF- Abs tienen un mayor riesgo de diversas complicaciones en su segundo embarazo.

Lee 1999	Anticuerpos anti- β 2 - glucoproteína I en mujeres con aborto espontáneo recurrente, muerte fetal inexplicada y síndrome antifosfolípido	Determinar si la anti- β 2 - glucoproteína I está asociada con las características obstétricas del síndrome antifosfolípido	Tanto la anticardiolipina como los anti- β 2-La glucoproteína I está asociada con el síndrome antifosfolípido. Sin embargo, la prueba de anti- β 2 - glucoproteína I no identifica pacientes adicionales con abortos espontáneos recurrentes o muertes fetales inexplicables que inicialmente tienen respuestas negativas a la prueba de anticardiolipina
----------	--	---	---

**PAUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

ROSSY MICHELLE ESPINOSA ARIAS portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1104391402**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **ASOCIACIÓN ENTRE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS Y LAS COMPLICACIONES MEDIADAS POR LA PLACENTA EN MUJERES DE EDAD FÉRTIL** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 13 de octubre de 2023


F:

ROSSY MICHELLE ESPINOSA ARIAS

C.I. 1104391402