



Pontificia Universidad
Católica del Ecuador

FACULTAD DE SALUD Y BIENESTAR

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE SALUD Y BIENESTAR

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

MEDICO GENERAL

TÍTULO

**“PACIENTE MASCULINO CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO Y
HEMORRAGIA ALVEOLAR SECUNDARIA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CARLOS ANDRADE MARÍN. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. QUITO -
ECUADOR. 2024. ESTUDIO DE CASO”**

Valeria Mishell Martínez Vélez¹

André Luis Zambrano Zambrano²

DIRECTOR: Dr. Carlos Arnulfo Montenegro Corrales³

QUITO – ECUADOR

2025

¹ Estudiante egresada de la Carrera de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

² Estudiante egresado de la Carrera de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

³ Especialista en Medicina Interna. Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Nosotros, VALERIA MISHHELL MARTINEZ VELEZ, con cédula de ciudadanía número 1723838130: y ANDRE LUIS ZAMBRANO ZAMBRANO, con cédula de ciudadanía número 1313161547, estudiantes de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, declaramos que la tesis titulada “PACIENTE MASCULINO CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO Y HEMORRAGIA ALVEOLAR SECUNDARIA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. QUITO - ECUADOR. 2024. ESTUDIO DE CASO” presentada para obtener el título de Médico General es original en su totalidad y que se han citado de forma adecuada las fuentes bibliográficas empleadas para la elaboración de la misma.

Atentamente,



FIRMA

VALERIA MISHHELL MARTINEZ VELEZ



FIRMA

ANDRÉ LUIS ZAMBRANO ZAMBRANO

INFORME DE SIMILITUD

5% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Filtered from the Report

- Bibliography
- Quoted Text
- Cited Text

*% detected as AI

AI detection includes the possibility of false positives. Although some text in this submission is likely AI generated, scores below the 20% threshold are not surfaced because they have a higher likelihood of false positives.

DEDICATORIA

A mis padres, mi pilar fundamental, que, con su amor incondicional, su apoyo y sus sacrificios, no me dejaron darme por vencida.

A mi hermano, mi compañero de vida, quien ha estado presente incluso a la distancia o en silencio, y quien ha sido mi mayor ejemplo de perseverancia, firmeza y determinación.

A mis abuelitos César y Aidita, que, con su sabiduría, cariño y oraciones, me han guiado y acompañado en cada paso de este duro camino, siendo mi mayor fuente de fortaleza.

A mis tíos y primos, que han sido parte esencial de mi vida, que, con su amor y palabras de aliento, fueron mi fuente de inspiración para llegar a la meta.

Para André, mi novio y mi compañero incondicional en este camino, por creer en mí cuando yo misma dudaba, por su paciencia, amor, comprensión y apoyo.

Y a mi Lili y Linda, por estar a mi lado durante las largas noches de estudio, quienes me dieron paz y felicidad cuando más lo necesitaba.

A todos ustedes, con todo mi corazón, dedico este trabajo pues este logro también es para ustedes.

Valeria Mishell Martínez Vélez

DEDICATORIA

A mis padres, por enseñarme con su ejemplo el valor del esfuerzo, la honestidad y el amor incondicional. Ustedes son la raíz de todo lo que soy.

A mi hermano, por ser mi motivación constante.

A mis abuelitas Ata y Nora, por sus abrazos, sus palabras sabias y ese amor infinito que trasciende el tiempo.

A mi tío Rubén, tía Dani y tío Pedro, por cada gesto de cariño, por su apoyo incondicional y por hacerme sentir siempre acompañado.

A Valeria, mi amor, por sostenerme en los días difíciles, por compartir conmigo este sueño.

Gracias por ser hogar.

Y a los que ya partieron, pero viven en mi corazón:

A mi abuelita Cefisa y a mi abuelo Pedro, a quienes extraño cada día. Su legado, su amor y sus enseñanzas me han acompañado en cada paso. Esta tesis también es para ustedes, allá en el cielo.

Gracias a todos por ser parte de este viaje. Esta meta también les pertenece.

André Luis Zambrano Zambrano

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios en primer lugar, por darme sabiduría y fortaleza en cada paso de este duro camino, por guiarme y brindarme serenidad en momentos difíciles.

A mis padres, por su amor y apoyo incondicional, por darme ejemplo de esfuerzo, responsabilidad y dedicación. Gracias por cada palabra alentadora, por cada sacrificio y por creer en mí.

A mi Universidad, por darme la oportunidad de formación académica, profesional y personal, y por ser el lugar donde pude desarrollarme tanto como estudiante y como ser humano.

A mis profesores, gracias por sus conocimientos, experiencias y enseñanzas que me dieron a lo largo de todos estos años.

A mi tutor de tesis por su acompañamiento y orientación a lo largo de este proceso.

Además, agradezco a André por su comprensión y paciencia en cada etapa de este camino.

Gracias por ser mi apoyo emocional y por alentarme a seguir adelante.

Valeria Mishell Martínez Vélez

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser mi guía constante, por darme fuerzas en los momentos difíciles y a la Madre Dolorosa, por su consuelo, su protección y por acompañarme con su ternura silenciosa en cada paso de este camino.

Agradezco profundamente a mis padres, por ser mi base firme, por su amor constante y por enseñarme el valor del trabajo con humildad y dedicación.

A mi hermano, por estar siempre presente, con palabras de aliento y gestos que hacen la diferencia.

A mis abuelitas Ata y Nora, por su ternura, por sus consejos llenos de sabiduría y por estar siempre con el corazón dispuesto.

A mi tío Rubén, tía Dani y tío Pedro, gracias por su apoyo incondicional, por su confianza en mí y por acompañarme con tanto cariño.

A Valeria, mi compañera en esta etapa tan importante de mi vida, gracias por tu paciencia, por tu amor, por estar en los momentos más duros y también en los más felices.

A mis docentes y tutores, por compartir su conocimiento, por su guía constante y por contribuir de manera significativa a mi formación profesional y personal.

A mis amigos, colegas, a todas las personas que, de alguna manera, dejaron una huella en este proceso: gracias por los momentos compartidos, por las palabras de aliento, por estar ahí.

André Luis Zambrano Zambrano

INDICE DE CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE TABLAS	12
CAPÍTULO I	13
1.1 RESUMEN	13
<i>1.1.1 Título</i>	13
<i>1.1.2 Introducción</i>	13
<i>1.1.3 Objetivo</i>	14
<i>1.1.4 Metodología</i>	14
<i>1.1.5 Resultados</i>	14
<i>1.1.6 Palabras clave</i>	14
1.2 JUSTIFICACIÓN	15
1.3 MARCO TEÓRICO	17
CAPÍTULO II: SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO	20
2.1 DEFINICIÓN	20
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	20
2.3 FACTORES DE RIESGO	21
<i>2.3.1 Genética</i>	21
<i>2.3.2 Perfil de APL</i>	22
<i>2.3.3 Género</i>	23
<i>2.3.4 Edad</i>	23
<i>2.3.5 Factores de riesgo cardiovascular</i>	23
<i>2.3.6 Enfermedades autoinmunes</i>	24
2.4 CLASIFICACIÓN	24
2.5 FISIOPATOLOGÍA	25
<i>2.5.1 Proteínas de unión a fosfolípidos</i>	25
2.5.1.1 Anexinas	25
2.5.1.2 β 2 -Glicoproteína I	26

2.5.1.3	Cardiolipina	26
2.5.1.4	Complejos de vimentina / cardiolipina	27
2.5.2	<i>Los anticuerpos y sus objetivos</i>	27
2.5.2.1	Células y receptores celulares.....	27
2.5.2.1.1	<i>Células endoteliales</i>	27
2.5.2.1.2	<i>Plaquetas</i>	28
2.5.2.1.3	<i>Macrófagos</i>	28
2.5.2.1.4	<i>Trofoblastos</i>	29
2.5.2.2	Factores hemostáticos y complemento	30
2.5.2.2.1	<i>Factores de coagulación</i>	30
2.5.2.2.2	<i>Anticoagulantes</i>	31
2.5.2.2.3	<i>Factores fibrinolíticos</i>	33
2.5.2.2.4	<i>Complemento</i>	33
2.6	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	34
2.6.1	<i>Trombosis vascular</i>	34
2.6.2	<i>Morbilidad obstétrica</i>	34
2.6.3	<i>Otras manifestaciones</i>	35
2.6.4	<i>SAF catastrófico</i>	36
2.7	DIAGNÓSTICO	37
2.7.1	<i>Criterios diagnósticos</i>	38
2.7.2	<i>Pruebas analíticas</i>	39
2.8	TRATAMIENTO.....	41
2.8.1	<i>Reducción de los factores de riesgo</i>	41
2.8.2	<i>Prevención primaria</i>	41
2.8.2.1	<i>Recomendaciones</i>	42
2.8.3	<i>Prevención secundaria</i>	43
2.8.3.1	<i>Recomendaciones</i>	44
CAPÍTULO III: HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA		48
3.1	DEFINICIÓN	48

	10
3.2 EPIDEMIOLOGÍA	48
3.2.1 Recidiva de la HAD	49
3.3.2 Impacto en la Sobrevida	49
3.3 FACTORES DE RIESGO	50
3.4 FISIOPATOLOGÍA	51
3.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	52
3.6 DIAGNÓSTICO	52
3.7 TRATAMIENTO	53
3.7.1 Estabilización del paciente	53
3.7.2 Control de la enfermedad subyacente	54
3.7.3 Control de hemostasia	55
CAPÍTULO IV: PRESENTACION DE CASO	57
4.1 DATOS DE FILIACIÓN	57
4.2 ANTECEDENTES	57
4.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA	59
4.4 EVOLUCIÓN	62
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	65
CAPÍTULO VI: CONCLUSIÓN	70
CAPÍTULO VII: LIMITACIONES	72
CAPÍTULO IX: RECOMENDACIONES	73
CAPÍTULO IX: BIBLIOGRAFÍA	75

LISTA DE ABREVIATURAS

SAF	Síndrome antifosfolipídico
LES	Lupus eritematoso sistémico
aPL	Anticuerpos antifosfolipídicos
aCL	Anticuerpo anticardiolipina
aβ2GPI	Anticuerpo anti- β 2-glicoproteína I
AL	Anticoagulante lúpico
TVP	Trombosis venosa profunda
HAD	Hemorragia alveolar difusa
TC	Tomografía computarizada
HLA-II	Antígeno leucocitario humano de clase II
ACV	Accidente cerebrovascular
HTA	Hipertensión arterial
SS	Síndrome de Sjögren
ES	Esclerosis sistémica
AR	Artritis reumatoide
VWF	Factor von Willebrand
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
EPCR	Receptor endotelial de la proteína C
PT	Proteína tromboplástica
TFPI	Inhibidor del factor tisular
SAFC	Síndrome antifosfolipídico catastrófico
AOD	Anticoagulantes orales directos
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
TEP	Tromboembolia pulmonar
TXA	Ácido tranexámico
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
INR	Índice internacional normalizado

VKA Antagonistas de la vitamina K

LISTA DE FIGURAS

Ilustración 1: Otras manifestaciones del SAF	36
Ilustración 2: Criterios diagnósticos del SAF	38
Ilustración 3: TC de paciente a su ingreso a emergencia	61

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Criterios diagnósticos del SAF.....	37
Tabla 2: Tratamiento del SAF	44

CAPÍTULO I

1.1 RESUMEN

1.1.1 Título

“Paciente masculino con Síndrome Antifosfolipídico y hemorragia alveolar secundaria Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Servicio de Medicina Interna. Quito – Ecuador. 2024. Estudio de caso”

1.1.2 Introducción

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un trastorno autoinmune caracterizado por la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (aPL) en el suero, los cuales incrementan el riesgo de formación de coágulos sanguíneos (trombosis) en arterias y venas (Asherson, 2020). Aunque el SAF puede presentarse de manera aislada (primario), también puede estar asociado a otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES) (Sammaritano, 2020). La variabilidad en las manifestaciones clínicas en pacientes con SAF, que puede ser asintomática o incluir eventos trombóticos severos, hace que el diagnóstico y la gestión clínica sean un desafío. A través de la documentación y análisis profundo de los casos clínicos, se pueden identificar mejor las complejidades que se enfrentan dentro del ámbito de la atención al paciente e intentar idear soluciones más efectivas para mejorar la viabilidad en el diagnóstico temprano y disponer de planes de tratamiento personalizados, además de protocolos clínicos mejorados.

El presente estudio de caso tiene como objetivo examinar un paciente con SAF que presenta hemorragia alveolar secundaria (HAD). Se analizarán las características etiológicas, fisiopatológicas, genéticas y clínicas, junto con los retos asociados al diagnóstico y tratamiento,

para proporcionar recomendaciones fundamentadas en evidencia y motivar nuevas investigaciones.

1.1.3 Objetivo

Determinar las características etiológicas, fisiopatológicas, clínicas y genéticas, así como los desafíos diagnósticos, terapéuticos y pronósticos en un paciente con SAF.

1.1.4 Metodología

Se presentará un reporte de caso clínico de un paciente masculino de 47 años con diagnóstico de SAF que desarrolla HAD. Se realizará una recolección, descripción y análisis de la información de la historia clínica tomando en cuenta las consideraciones bioéticas, además de una revisión de bibliografía actualizada acerca del SAF y sus complicaciones, lo que respalda y permite el análisis y debate del caso clínico expuesto.

1.1.5 Resultados

Propuestas para el Manejo de Casos Similares: Sugerencias sobre el diagnóstico y tratamiento que podrían mejorar el manejo de futuros pacientes con condiciones similares.

Consideraciones Terapéuticas: Posibles ajustes en los protocolos de tratamiento basados en la experiencia obtenida con este caso.

1.1.6 Palabras clave

Síndrome antifosfolipídico, Hemorragia alveolar difusa, Anticuerpos antifosfolipídicos, autoinmunidad

1.2 JUSTIFICACIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune compleja que se caracteriza principalmente por la aparición de trombosis venosa y arterial, así como complicaciones obstétricas (Rodríguez et al., 2023). Asimismo, la ocurrencia de algunas manifestaciones poco frecuentes, como la hemorragia alveolar difusa (HAD), agrega otra capa adicional de dificultad al manejo de esta patología. La combinación de trombosis y hemorragia en un mismo individuo dificulta las prácticas clínicas y pone de manifiesto la necesidad de un abordaje individualizado (Seth et al., 2022). Este caso en particular que analiza un paciente masculino con SAF y HAD, debido a que muestra una condición clínica no muy frecuente que, a pesar de ser rara, resulta altamente relevante en relación a la mortalidad y morbilidad.

En el caso de Ecuador, donde los recursos infraestructura médica puede ser escasos, la detección y tratamiento de las complicaciones inusuales del SAF constituye un reto importante. El Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, institución de referencia en Quito, constantemente enfrenta la necesidad de atender a pacientes con casos complejos. No tener protocolos específicos ni guías adaptadas para la gestión de condiciones como SAF con complicaciones raras como HAD subraya la necesidad de crear conocimiento local que pueda ser utilizado en la práctica en el contexto de Ecuador. Por lo tanto, este estudio de caso no solo tiene relevancia académica, sino que también un impacto directo en la práctica clínica.

De igual forma, el estudio minucioso de la evolución del paciente frente a las diferentes modalidades de tratamiento brindadas permite descubrir potenciales tratamientos oportunos. Al llevar un registro de la evolución clínica y las intervenciones terapéuticas sistematizadas en este caso, se pueden obtener conclusiones que optimizarían la estrategia para abordar otros casos

análogos en el futuro. Esto es especialmente relevante en un entorno donde no se esperan complicaciones hemorrágicas en el manejo de pacientes con SAF, ya que esto podría resultar en elecciones terapéuticas inadecuadas debido a una mala comprensión de la relación entre trombosis y hemorragia (Valverde et al., 2020).

La justificación detrás de este estudio también se centra en la necesidad de formular recomendaciones prácticas relevantes para entornos clínicos similares. Dado que el SAF es una condición con un amplio rango de manifestaciones clínicas, el reconocimiento y manejo de presentaciones atípicas es importante para lograr resultados clínicos óptimos (Green, 2022). Las sugerencias producidas a partir de este estudio no solo posibilitan mejorar la calidad de atención en el Hospital Carlos Andrade Marín, sino que también se pueden utilizar como un punto de referencia para futuras investigaciones en enfermedades autoinmunes en Ecuador.

La evidencia y los datos locales son fundamentales en el avance de la atención médica en el país. En un entorno donde la mayoría de las guías y protocolos clínicos se desarrollan a partir de investigaciones realizadas en otras áreas geográficas o demográficas, es importante ajustar el conocimiento global al contexto local. Este estudio de caso proporcionará información el manejo del SAF con complicaciones hemorrágicas, contribuyendo así a la literatura médica y ofreciendo perspectivas que pueden ayudar a otros profesionales de la salud en situaciones similares.

Por último, esta investigación aporta un valor educativo relevante para los médicos en formación y aquellos que ya se encuentran en etapa de práctica profesional. Al abordar un caso complejo y documentar sistemáticamente el manejo de una complicación poco frecuente del SAF, esta tesis contribuye al conocimiento científico y puede servir como instrumento pedagógico para profundizar en el diagnóstico y el tratamiento de patologías autoinmunes

complejas en Ecuador. Por lo tanto, este estudio pretende contribuir al desarrollo de la ciencia médica y a la mejora continua de la calidad de la atención en el país.

1.3 MARCO TEÓRICO

El SAF es un trastorno autoinmunitario caracterizado por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) con factores de riesgo activos que pueden desarrollar eventos trombóticos y complicaciones obstétricas (Barrera et al., 2023). Este síndrome puede ser primario o secundario a otras condiciones autoinmunitarias como el LES (Barrera et al., 2023). Además, ha sido reconocido como un factor que contribuye a la presencia de trombosis venosa y arterial y también puede estar asociado con varias manifestaciones clínicas (Meade-Aguilar et al., 2022). La causa exacta de la condición aún necesita ser determinada, pero se conoce que proviene de una interacción genética, ambiental e inmunológica (Reig et al., 2022). Entender este síndrome es crucial para la evaluación y gestión precisas de los pacientes que lo padecen.

La fisiopatología del SAF incluye la formación de trombos debido a la acción de aPL que activan la cascada de coagulación (Ruzdija et al., 2023). Estos anticuerpos, que dentro de los más comunes se incluyen el anticuerpo anticardiolipina (aCL), el anticoagulante lúpico (AL) y el anticuerpo anti- β 2-glicoproteína I ($\alpha\beta$ 2GPI), pueden causar una respuesta inflamatoria y un estado procoagulante al unirse a los fosfolípidos presentes en las membranas celulares (Helgeson et al., 2018). También, puede dar lugar a complicaciones serias, infartos, trombosis venosa profunda (TVP) y eventos tromboembólicos (Sammaritano, 2020).

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es una complicación poco común, pero grave del SAF. Se presenta con infiltrados pulmonares bilaterales, hemoptisis, anemia y disnea severa, y es producto de la ruptura de vasos pulmonares o un efecto adverso de la terapia anticoagulante (Sammaritano, 2020). Se necesita una intervención médica competente para el manejo de esta

condición, ya que esta condición puede ser mortal si no se diagnostica y trata adecuadamente (Valverde et al., 2020). En el contexto del SAF, la HAD puede ser indicativa de una exacerbación grave de la enfermedad o de complicaciones relacionadas con la anticoagulación (Ruzdija et al., 2023). La relación entre el SAF y la HAD no está completamente comprendida, pero la literatura médica sugiere que la incidencia puede estar relacionada con la intensidad y duración del tratamiento anticoagulante, así como con la presencia de otros factores predisponentes (Ghembaza & Saadoun, 2020).

Entre los factores de riesgo para desarrollar HAD en pacientes con SAF se incluyen la presencia de trombocitopenia, el uso de anticoagulantes, y la triple positividad de aPL (Green, 2022). Estos factores aumentan tanto el riesgo de recurrencia como la mortalidad en estos pacientes. El diagnóstico de hemorragia alveolar en pacientes con SAF se basa en la combinación de imágenes de tomografía computarizada (TC) que muestran opacidades en vidrio esmerilado, broncoscopia con lavado broncoalveolar positivo para hemorragia y la exclusión de otras causas de sangrado pulmonar (Seth et al., 2022).

Es común utilizar anticoagulantes, como la warfarina o anticoagulantes orales nuevos, para prevenir la formación de trombos en pacientes con SAF (Ghembaza & Saadoun, 2020). En ciertos casos, el abordaje terapéutico podrá necesitar modificaciones particulares dependiendo de cómo el paciente responda y si hay reacciones adversas (Sammaritano, 2020). La supervisión continua es fundamental para reducir la recurrencia, así como para manejar efectos secundarios que pudieran derivarse de la terapia (Ghembaza & Saadoun, 2020). El pronóstico de los pacientes con SAF y hemorragia alveolar es reservado con una considerable tasa de mortalidad. La supervivencia a largo plazo depende del control del proceso autoinmune subyacente y de la prevención de recaídas (Rodriguez et al., 2023). Recientemente, se ha evidenciado un elevado

índice de mortalidad y recurrencia en los pacientes con SAF y hemorragia alveolar (Ruzdija et al., 2023).

A nivel internacional, varios estudios han subrayado la rareza y gravedad de esta condición. En un reciente estudio multicéntrico, se muestra un alto índice de mortalidad en pacientes con hemorragia alveolar secundaria a SAF, lo que resalta la necesidad de una intervención agresiva y temprana (Seth et al., 2022). Por lo tanto, la detección temprana de hemorragia alveolar en pacientes con SAP es muy importante para mejorar el pronóstico del paciente. Así, el equipo de salud debe prestar atención a los síntomas respiratorios agudos en estos pacientes (Figueroa et al., 2023).

El SAF relacionado con hemorragia alveolar es una patología que presenta una alta letalidad, requiriendo un diagnóstico precoz y tratamiento intensivo. Existe la necesidad de investigar y reportar continuamente los casos en instituciones de salud de la localidad con el fin de mejorar el conocimiento y la práctica clínica sobre esta patología (Sarinc et al., 2021).

CAPÍTULO II: SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

2.1 DEFINICIÓN

El SAF constituye una patología de tipo autoinmune que ataca a todo el cuerpo, y está caracterizada por episodios de trombosis microvascular recurrentes (Asherson, 2020). Esto es debido a la presencia de aPL, tales como AL, a β 2GPI y aCL, los cuales activarían la cascada de la coagulación (Green, 2022). Esta condición genera una respuesta inflamatoria de tipo sistémica y daños a nivel de varios órganos.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Determinar la frecuencia del SAF ha resultado un reto debido a los cambios en los criterios de diagnósticos de la enfermedad, la falta de estandarización para detectar aPL, los cambios en los puntos de corte de los diferentes laboratorios, entre otros (Dabit, Valenzuela, Vallejo, & Duarte, 2021).

Existen varias discrepancias en las investigaciones sobre la prevalencia del SAF en hombres y mujeres. Una revisión reciente que incluyó datos de seis investigaciones basadas en la población adulta reportó una incidencia de 1-2 casos entre 100,000 habitantes y una prevalencia estimada de 40-50 casos por cada 100,000 personas, con una relación hombre:mujer de 1:3 para el SAF primario y 1:7 para el secundario (Gaspar, Sciascia, & Tektonidou, 2024). En un estudio realizado en Corea entre 2009 y 2016 se registraron 3088 nuevos casos de diagnóstico, donde el 70% de pacientes eran mujeres (Hwang, y otros, 2020).

Además, el SAF suele ser diagnosticado comúnmente en personas jóvenes; de hecho, en un estudio que incluyó a 1,000 pacientes, solo el 12,7% fueron diagnosticados después de los 50 años (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

Por otro lado, no se han encontrado estudios significativos para determinar datos epidemiológicos del SAF en la población ecuatoriana en general. Bejarano y sus colaboradores (2023) presentaron un estudio que abarcó a todas las embarazadas en Ecuador entre 2020 y 2022 con diagnóstico de SAF, donde se obtuvieron 605 casos a nivel nacional y Pichincha registró el mayor número de casos (26%). Además, se concluyó que, en Ecuador por cada 1,000 mujeres embarazadas, 9 padecen SAF (Bejarano, Mier, Chavez, Vaca, & Catucuamba, 2023).

2.3 FACTORES DE RIESGO

Aunque la detección de aPL es un requisito fundamental para el diagnóstico del SAF, estudios sugieren que la presencia de estos anticuerpos por sí solos no es suficiente para explicar la aparición de trombosis o para generar complicaciones durante el embarazo. Es decir, aunque los aPL son indicadores importantes en el diagnóstico, otros factores adicionales podrían estar involucrados en el desarrollo de estos problemas. Esto sugiere que no se debe considerar a dichos anticuerpos como la única causa de las complicaciones asociadas con el SAF (Sayar, Moll, Isenberg, & Cohen, 2021).

2.3.1 Genética

Se ha visto que los genes del antígeno leucocitario humano de clase II (HLA-II) están relacionados con el desarrollo del SAF y la presencia de aPL, sin embargo, los estudios muestran resultados variados debido a múltiples factores como el tamaño pequeño de las poblaciones, la baja capacidad estadística y la complejidad de la región HLA (Del Pino, Monahan, Huizinga, Eikenboom, & Steup-Beekman, 2024).

Algunos investigadores sugieren que otros genes, diferentes a los ya mencionados, también podrían estar involucrados en la predisposición a padecer SAF (Del Pino, Monahan,

Huizinga, Eikenboom, & Steup-Beekman, 2024). Es así como, en un metaanálisis que incluyó a más de 3.000 personas, se encontró que existe una asociación entre un polimorfismo que cambia un aminoácido en la β 2GPI con la presencia de SAF y $\alpha\beta$ 2GPI (Lee, Choi, Ji, & Song, 2012). Además, se ha propuesto genes como el STAT4, relacionado con el LES, podrían tener una conexión con el SAF y los aPL y SAF (Del Pino, Monahan, Huizinga, Eikenboom, & Steup-Beekman, 2024).

2.3.2 Perfil de APL

Si bien la presencia de aPL es un criterio esencial para confirmar el diagnóstico de SAF, el riesgo de desarrollar trombosis varía según cuáles aPL estén presentes (Del Pino, Monahan, Huizinga, Eikenboom, & Steup-Beekman, 2024). Los pacientes que tienen más de un tipo de aPL positivo presentan un mayor riesgo de sufrir eventos trombóticos si los comparamos con aquellos que solo tienen un tipo positivo (Asherson, 2020). Según estudios, el AL es considerado como el más trombogénico entre los tres aPL, pues se vio que los pacientes con AL positivo tenían una tasa más alta de mortalidad, un mayor riesgo de recurrencia de trombosis y un riesgo trombótico seis veces superior en comparación con aquellos con AL negativo (Del Pino, Monahan, Huizinga, Eikenboom, & Steup-Beekman, 2024).

Por otro lado, cantidades elevadas de aCL y $\alpha\beta$ 2GPI también están vinculadas a una mayor prevalencia de padecer trombosis, que aumenta aún más cuando se combina con otros aPL (Xourgia & Tektonidou, 2021). Además, la triple positividad (presencia de tres tipos de aPL) aumenta el riesgo de trombosis, siendo responsable del desarrollo del primer evento trombótico (Asherson, 2020).

2.3.3 Género

Pese a que la mayoría de los pacientes diagnosticados con SAF son mujeres, debido principalmente a su estrecha relación con el LES y las complicaciones durante el embarazo, los hombres con SAF parecen enfrentar una mayor prevalencia a padecer trombosis y su recurrencia (Truglia, y otros, 2022).

2.3.4 Edad

En una revisión sistemática de 43 investigaciones sobre accidentes cerebrovasculares (ACV) secundarios al SAF, se vio que aquellos pacientes menores de 50 años que son positivos para aPL tienen un riesgo casi seis veces mayor de sufrir eventos cerebrovasculares trombóticos en comparación con aquellos de la misma edad, pero con aPL negativos (Sciascia, y otros, 2015). Sin embargo, la influencia exacta de los aPL sobre el riesgo trombótico en pacientes mayores de 50 años es menos clara debido a factores de riesgo cardiovascular (Del Pino, Monahan, Huizinga, Eikenboom, & Steup-Beekman, 2024).

2.3.5 Factores de riesgo cardiovascular

La hipertensión arterial (HTA) y la hiperlipidemia son los factores de riesgo cardiovascular más comunes en pacientes con SAF (Del Pino, Monahan, Huizinga, Eikenboom, & Steup-Beekman, 2024). Esto se demostró en un estudio realizado en 13 países europeos durante 10 años, en donde se encontró que entre el 15-20% de los pacientes presentaban hipertensión e hiperlipidemia, y estos tenían el doble de probabilidades de desarrollar trombosis en comparación con los que no presentaban estas condiciones (Matya-Bednarczyk, y otros,

2014). Asimismo, se ha visto que la diabetes mellitus en pacientes con SAF duplica el riesgo de trombosis (Navarro, y otros, 2018).

En un estudio prospectivo de cohorte llevado a cabo en Finlandia, los pacientes con aPL positivo que fumaban tenían una mayor probabilidad de desarrollar trombosis que aquellos no fumadores (Pablo, y otros, 2022). Además, fumar se asocia con un riesgo casi tres veces mayor de trombocitopenia (plaquetas $\leq 100.000/\mu\text{L}$) en pacientes con SAF, lo que a su vez incrementa el riesgo de trombosis (Pablo, y otros, 2022).

2.3.6 Enfermedades autoinmunes

En un estudio se comparó a pacientes con LES, LES con SAF y LES con aPL positivo, se encontró que los pacientes con LES-SAF registraron mayores tasas de HTA, dislipidemia y diabetes mellitus, por lo que desarrollan manifestaciones clínicas más graves y daño de órgano diana irreversible en comparación con los demás pacientes (Pablo et al., 2022).

Un análisis retrospectivo que incluyó 74 pacientes con Síndrome de Sjögren (SS) reportó que el 38% de ellos presentaban aPL (Del Pino et al., 2024); mientras que en pacientes con Esclerosis Sistémica (ES), el 6,1% presentó positividad para aPL (Del Pino et al., 2024). Asimismo, la prevalencia aproximada de aPL en pacientes con artritis reumatoide (AR) es del 28% (Del Pino et al., 2024).

2.4 CLASIFICACIÓN

El SAF puede clasificarse de dos formas: según la coexistencia con otras enfermedades o según el fenotipo (Knight et al., 2023). Según la presencia de otras enfermedades puede

diagnosticarse de manera independiente (SAF primario) o estar relacionado con el LES u otras enfermedades reumatológicas (SAF secundario) (Firestein et al., 2022).

Por otro lado, según el fenotipo, el SAF puede ser trombótico, que se manifiesta por la formación de coágulos en venas, arterias o vasos pequeños; obstétrico, que se caracteriza por complicaciones durante el embarazo como pérdidas fetales, abortos espontáneos recurrentes, restricción del crecimiento del feto o preeclampsia grave; o catastrófico, que se distingue por oclusiones vasculares rápidas y recurrentes, que afectan principalmente a los vasos pequeños y que puede ocurrir simultáneamente o en períodos cortos de tiempo en varios lugares (Firestein et al., 2022).

2.5 FISIOPATOLOGÍA

2.5.1 Proteínas de unión a fosfolípidos

2.5.1.1 Anexinas

Las anexinas son proteínas que facilitan la interacción de las membranas celulares con fosfolípidos en presencia de calcio. La anexina II promueve la fibrinólisis al ensamblar plasminógeno y t-PA (Knight et al., 2023a). En el SAF, la β 2GPI se une a la anexina II en células endoteliales, induciendo anticuerpos a β 2GPI que aumentan la trombosis al inhibir la plasmina y liberar factor tisular. La anexina V forma un escudo anticoagulante sobre fosfolípidos dañados, evitando la coagulación, pero este escudo puede ser interrumpido por los aPL, promoviendo la trombosis (Green, 2022).

2.5.1.2 β 2 -Glicoproteína I

La β_2 GPI es una proteína plasmática de 48 kDa con cinco dominios, clave en la regulación de la hemostasia y con propiedades antibacterianas (Reig, y otros, 2022). En condiciones normales, adopta una forma circular, pero al unirse a fosfolípidos aniónicos, se despliega en una configuración de anzuelo, exponiendo epítomos crípticos en el dominio I, que se vuelven inmunogénicos (Green, 2022). Los anticuerpos $\alpha\beta_2$ GPI, dirigidos principalmente a Lys39 y Arg43 en el dominio I, inhiben la activación del factor V por el factor Xa, contribuyendo a la actividad anticoagulante del AL (Green, 2022).

Además, la β_2 GPI inhibe la agregación plaquetaria mediada por el factor von Willebrand (VWF) y protege la proteína S de la inactivación por la proteína de unión a C4b, desempeñando funciones antitrombóticas (Knight et al., 2023a). Sin embargo, cuando se desarrollan anticuerpos $\alpha\beta_2$ GPI, estas funciones se ven alteradas. Los complejos β_2 GPI-anticuerpo se unen a receptores en células endoteliales, monocitos, neutrófilos y plaquetas, activando estas células y potenciando su trombogenicidad. Esto contribuye significativamente al desarrollo de fenómenos trombóticos en pacientes con SAF, incluyendo complicaciones vasculares y obstétricas (Green, 2022).

2.5.1.3 Cardiolipina

La cardiolipina es un fosfolípido aniónico presente en la membrana mitocondrial interna, especialmente en el corazón (Knight et al., 2023a). Es un objetivo común para los aCL, que pueden reaccionar con otros fosfolípidos cargados negativamente y así producir trombosis. Los aCL y el AL son frecuentes en pacientes con LES y otras enfermedades, cuya correlación se refleja en pruebas como el tiempo de tromboplastina parcial activada (Knight et al., 2023a).

2.5.1.4 Complejos de vimentina / cardiolipina

Los pacientes con sospecha de aPL, pero con pruebas negativas para AL, aCL y a β 2GPI, pueden tener anticuerpos contra un complejo de vimentina y cardiolipina (Reig, y otros, 2022). La vimentina, una proteína en células endoteliales, tiene afinidad por la cardiolipina. Estos anticuerpos inducen la fosforilación de la quinasa asociada al receptor de IL-1, lo que activa NF- κ B (Reig, y otros, 2022). Los aPL pueden estimular la expresión de factores procoagulantes como el factor tisular, la E-selectina y el óxido nítrico sintasa inducible, contribuyendo a la trombosis (Green, 2022).

2.5.2 Los anticuerpos y sus objetivos

En el SAF, los anticuerpos atacan células, receptores y proteínas hemostáticas, tanto solas como en complejos con fosfolípidos. En trastornos como el LES, los fosfolípidos en las células apoptóticas proporcionan sitios de unión para proteínas plasmáticas, exponiendo neoepítomos que inducen la formación de anticuerpos (Green, 2022). Esto podría explicar el riesgo elevado de trombosis en pacientes con SAF, ya que los anticuerpos pueden estar relacionados con la presencia de células apoptóticas circulantes (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

2.5.2.1 Células y receptores celulares

2.5.2.1.1 Células endoteliales

En el SAF, los aPL alteran la función del endotelio, que normalmente tiene propiedades antitrombóticas. Estos anticuerpos afectan diversos mecanismos anticoagulantes del endotelio.

En primer lugar, los aPL interfieren con la activación de la proteína C, un regulador clave de la coagulación (Green, 2022). Además, alteran la actividad de la fosfolipasa A2, reduciendo la

producción de prostaciclina, un importante vasodilatador y antiagregante plaquetario (Knight et al., 2023a). También aumentan la expresión del VWF, favoreciendo la adhesión plaquetaria. Otro efecto importante es la inhibición del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), lo que reduce la producción de óxido nítrico, crucial para la vasodilatación y la prevención de la agregación plaquetaria (Green, 2022). Todo esto contribuye a un ambiente pro-trombótico, aumentando el riesgo de trombosis en pacientes con SAF. En conjunto, los aPL aumentan la trombogenicidad y reducen las propiedades inhibitorias de coágulos del endotelio, lo que favorece el desarrollo de complicaciones vasculares (Reig, y otros, 2022).

2.5.2.1.2 Plaquetas

La trombocitopenia es común en pacientes con SAF, especialmente en su forma catastrófica. Los aPL inducen la activación y agregación plaquetaria, promoviendo la formación de trombos. El aCL incrementa la producción de tromboxano A₂ y la formación de grandes agregados plaquetarios (Reig, y otros, 2022). Los aPL también activan la producción de NETs protrombóticos y favorecen la adhesión plaquetaria mediante complejos con β 2GPI. Además, los complejos a β 2GPI aumentan la adhesión plaquetaria al colágeno y activan las plaquetas, contribuyendo a la trombosis (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

2.5.2.1.3 Macrófagos

La aterosclerosis prematura en el SAF está vinculada a la acción de los aPL que afectan las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estos anticuerpos interfieren con la oxidación de LDL al reducir la actividad de la enzima paraoxonasa, lo que aumenta la peroxidación lipídica y la captación de LDL oxidada por macrófagos, favoreciendo la formación de placas ateroscleróticas (Reig, y otros, 2022).

Además, la activación de la vía de interferón tipo I, inducida por el estrés mitocondrial y la liberación de fragmentos de ADN mitocondrial, contribuye a la aterosclerosis acelerada. Se observan también elevados niveles de interleucinas proinflamatorias (IL-4, IL-6) y componentes del complemento, los cuales promueven la proliferación celular, aumentando el riesgo de lesiones vasculares y complicaciones en pacientes con SAF (Reig, y otros, 2022).

2.5.2.1.4 Trofoblastos

En mujeres con SAF, los anticuerpos contra el receptor endotelial de la proteína C (EPCR) se han identificado como factores de riesgo para la muerte fetal, ya que afectan la activación de la proteína C, crucial para reducir la trombina y mantener la viabilidad fetal (Reig, y otros, 2022). Los aPL interfieren con la inhibición del factor Va y VIIIa, y los anticuerpos a β 2GPI inducen resistencia a la proteína C, lo que se asocia con abortos recurrentes (Green, 2022). Además, la activación del complemento y la liberación de vesículas portadoras de factor tisular contribuyen a la trombosis y la lesión del trofoblasto, dificultando la reparación placentaria (Reig, y otros, 2022).

Los anticuerpos también atacan las mitocondrias placentarias, liberando especies reactivas de oxígeno que dañan las células y favorecen un perfil inflamatorio y angiogénico. A pesar de la relación entre trombosis recurrente y SAF, no está claro si los mismos anticuerpos responsables de la pérdida fetal inducen trombos vasculares. Se cree que la distribución tisular de los anticuerpos, como el a β 2GPI, podría explicar las complicaciones tanto vasculares sistémicas como los abortos espontáneos recurrentes (Reig, y otros, 2022).

En resumen, el SAF afecta el embarazo a través de mecanismos que incluyen la activación del complemento, el daño mitocondrial y la interferencia en la fibrinólisis, lo que lleva a trombosis placentaria, infarto tisular y pérdida fetal (Green, 2022).

2.5.2.2 Factores hemostáticos y complemento

2.5.2.2.1 Factores de coagulación

En pacientes con SAF, se han identificado anticuerpos contra la proteína tromboplástica (PT), y estos anticuerpos son prevalentes en un 74% de los pacientes con AL (Reig, y otros, 2022). Los anticuerpos contra PT se presentan de manera heterogénea, algunos reconocen epítomos específicos de PT en solución, mientras que otros requieren que la proteína esté unida a fosfolípidos cargados negativamente (Reig, y otros, 2022). Estos anticuerpos prolongan las pruebas de coagulación in vitro al competir con el factor Xa por los sitios de unión de fosfolípidos, lo que en última instancia aumenta la producción de trombina y contribuye a un mayor riesgo de trombosis en estos pacientes (Green, 2022). Los anticuerpos anti-PT se han asociado con un riesgo elevado de trombosis arterial y venosa, con un odds ratio significativo que subraya su importancia en la patogenia de los eventos trombóticos en pacientes con SAF (Reig, y otros, 2022).

Además, los anticuerpos anti-PT también interfieren con la inactivación de la trombina por la antitrombina, lo que aumenta aún más la predisposición a la formación de trombos (Green, 2022). Por otro lado, se ha encontrado que algunos anticuerpos en SAF se dirigen contra otros factores de la coagulación, como el factor VII/VIIa, que están presentes en el 67% de los pacientes con SAF y también se asocian con trombosis (Green, 2022). Los anticuerpos contra el factor Xa, que están presentes en aproximadamente el 34% de los casos, también afectan la

inhibición de su actividad por la antitrombina, lo que incrementa aún más el riesgo trombótico (Milián Hernández et al., 2020).

En el caso de los anticuerpos contra el factor XII, que se hallan en el 20-40% de los pacientes con SAF y LES, se ha comprobado que alteran la inhibición asociada al cininógeno, lo que favorece la agregación plaquetaria inducida por trombina, aumentando el riesgo de trombosis (Milian Hernandez, Betancourt, & Daza, 2020).

La presencia de anticuerpos contra el factor XIIIa en los pacientes con SAF también se correlaciona fuertemente con eventos trombóticos. Este factor está asociado con una mayor activación de la fibrinólisis y niveles elevados de fibrinógeno, lo que contribuye a la disfunción endotelial y al aumento del grosor de la íntima-media carotídea, un factor de riesgo importante para la aterosclerosis y la trombosis (Milián Hernández et al., 2020). En resumen, los anticuerpos dirigidos a diversos factores de la coagulación como PT, factor VII, factor Xa y factor XII, en conjunto con otras alteraciones como la disfunción endotelial y la activación de la fibrinólisis, explican en gran medida el alto riesgo de trombosis en pacientes con SAF (Milián Hernández et al., 2020).

2.5.2.2 Anticoagulantes

Los aPL en el SAF afectan varios factores clave de la coagulación, siendo uno de los más importantes la proteína C activada. Estos anticuerpos inhiben la inactivación del factor Va por la proteína C, lo que facilita la trombosis (Milián Hernández et al., 2020). En particular, los anticuerpos que se dirigen contra el dominio I de β 2GPI están relacionados con la resistencia a la proteína C, lo que aumenta el riesgo de trombosis en pacientes con LES (Milián Hernández et al., 2020). Esta asociación ha sido observada en estudios prospectivos, donde los pacientes con

aPL que presentan estos anticuerpos tienen más probabilidades de sufrir trombosis (Milian Hernandez, Betancourt, & Daza, 2020).

En cuanto a la proteína S, otro cofactor esencial para la proteína C, se ha observado que sus niveles están significativamente reducidos en pacientes con SAF, lo que agrava aún más la disfunción del sistema anticoagulante (Reig, y otros, 2022). Cuando los anticuerpos atacan a la proteína S, se incrementa el riesgo de trombosis venosa profunda, especialmente en individuos con niveles bajos de esta proteína (Knight et al., 2023a). La proteína S no solo actúa como cofactor de la proteína C, sino que también desempeña un papel antitrombótico al mejorar la formación de complejos con el factor Xa, contribuyendo a la regulación de la coagulación (Green, 2022).

Además, otro factor que aumenta el riesgo de trombosis en pacientes con SAF es el TFPI (inhibidor del factor tisular), que se ve afectado por anticuerpos específicos. En alrededor del 18,5% de los pacientes con SAF, se observa una actividad anti-TFPI de alto título, lo que reduce la capacidad del TFPI para inhibir el factor Xa, contribuyendo al riesgo trombotico (Green, 2022). En este contexto, los anticuerpos contra la proteína S y el TFPI en conjunto pueden generar un entorno altamente procoagulante, elevando el riesgo de complicaciones tromboticas en los pacientes (Green, 2022).

Se ha documentado que en algunos pacientes con SAF, los anticuerpos también interfieren con la heparina, un anticoagulante clave. Estos anticuerpos se unen a un disacárido dentro de la secuencia de pentasacárido de la heparina, bloqueando la formación de complejos antitrombina-trombina, lo que disminuye la eficacia de la heparina para prevenir la trombosis (Reig, y otros, 2022). Esto resalta aún más la complejidad de los mecanismos que aumentan el

riesgo trombótico en pacientes con SAF y la importancia de un manejo adecuado para prevenir eventos trombóticos (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

2.5.2.2.3 Factores fibrinolíticos

La fibrinólisis, el proceso de disolución de los trombos, depende de la activación de plasminógeno por t-PA, en un complejo formado en las células endoteliales (Green, 2022). Este proceso está regulado por el PAI-1, TAFI y antiplasmina, componentes que se ven alterados en el SAF (Green, 2022). Los anticuerpos contra t-PA, S100A10 y antiplasmina son comunes en SAF y pueden interferir con la fibrinólisis, aumentando el riesgo de trombosis. Además, los anticuerpos anti-PT prolongan los tiempos de lisis de los coágulos, lo que predice tromboembolismo (Green, 2022).

2.5.2.2.4 Complemento

La activación del complemento, observada en un tercio de las muestras de SAF, está asociada principalmente con triple positividad (acL, AL y a β 2GPI) y eventos trombóticos. Aumentos en C5a se relacionan con una menor fibrinólisis y mayor permeabilidad del coágulo (Knight et al., 2023a). La activación del complemento promueve la liberación de citocinas proinflamatorias y favorece la coagulación mediante vesículas que exponen el factor tisular. En pacientes con SAF catastrófico, se observó el depósito de C5b-9 en las superficies celulares, lo que está vinculado a trombosis e infartos (Green, 2022). Además, variantes genéticas de los reguladores del complemento también contribuyen a la activación descontrolada.

2.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del SAF pueden variar desde la presencia asintomática de los aPL (sin historial de complicaciones vasculares o gestacionales) hasta el SAF catastrófico (SAFC) (Firestein, y otros, 2022).

2.6.1 Trombosis vascular

La trombosis venosa causada por el SAF no se diferencia a la causada por otras condiciones, pues todas se caracterizan por la temprana edad de presentación y las ubicaciones inusuales de trombosis (Firestein, y otros, 2022). Asimismo, la trombosis microvascular que se observa en el SAFC se parece a otras microangiopatías trombóticas. Por otro lado, la trombosis arterial secundaria al SAF se caracteriza por su recurrencia, localización atípica y afectación de pacientes jóvenes, que es lo que le distingue de otras trombosis arteriales causadas por otras condiciones (Firestein, y otros, 2022).

La trombosis vascular se manifiesta típicamente como TVP o ACV; sin embargo, los pacientes con SAF tienen un mayor riesgo de desarrollar trombosis microvascular en órganos como la piel, ojos, corazón, pulmones, riñones, entre otros (Firestein, y otros, 2022).

2.6.2 Morbilidad obstétrica

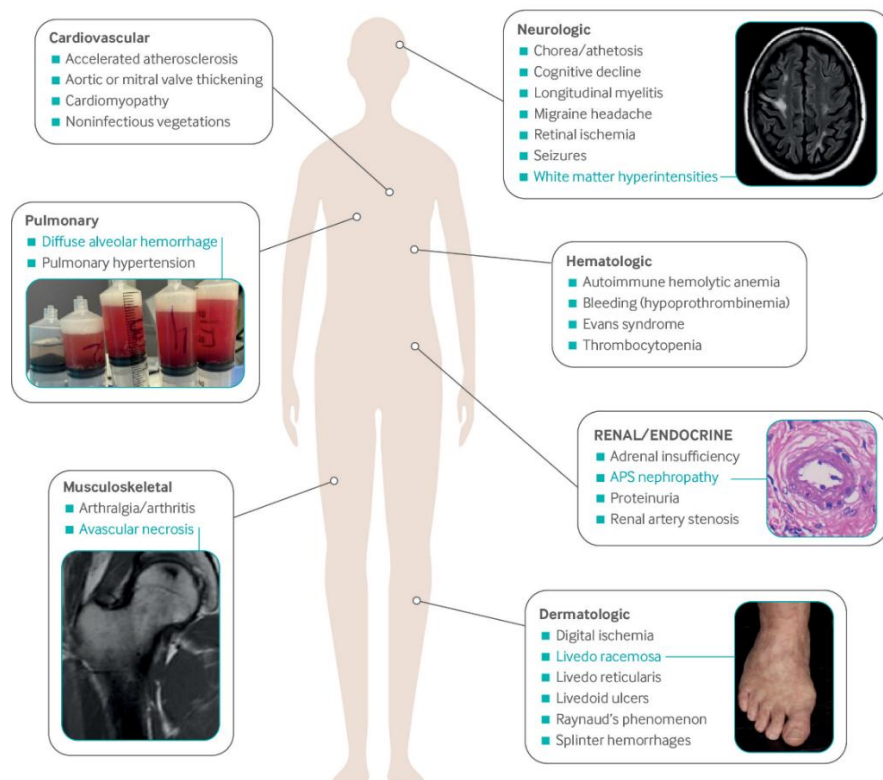
Las mujeres con SAF suelen experimentar pérdidas de embarazo después de la décima semana de gestación, sin embargo, los embarazos que progresan hasta el tercer trimestre suelen presentar restricción del crecimiento intrauterino y oligohidramnios (Firestein, y otros, 2022), o también pueden desarrollar preeclampsia grave temprana o el síndrome HELLP (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

En el estudio PROMISSE, un estudio prospectivo y multicéntrico, se vio que el principal factor predictivo de complicaciones en el embarazo después de las 12 semanas fue la positividad al AL (Firestein, y otros, 2022). Además, se demostró que los antecedentes de trombosis y el LES fueron factores de riesgo significativos (Firestein, y otros, 2022).

2.6.3 Otras manifestaciones

Si bien la trombosis vascular o las complicaciones obstétricas son criterios para el diagnóstico del SAF, muchos pacientes presentan otras manifestaciones aparte de las mencionadas. La lividez reticular o trombocitopenia suelen ser comunes en estos pacientes, aunque estos trastornos no son exclusivos del SAF (Firestein, y otros, 2022). Además, algunos pacientes presentan manifestaciones raras de la enfermedad como cardiopatías valvulares (vegetaciones, engrosamiento o ambas), hipertensión pulmonar secundaria a embolias pulmonares recurrentes, hemorragia pulmonar difusa o síntomas neurológicos como dificultad para concentrarse, mareos u olvidos (Firestein, y otros, 2022).

Ilustración 1: Otras manifestaciones del SAF



Nota: EL SAF puede presentar otras manifestaciones sistémicas que no forman parte de los criterios diagnósticos. Imagen tomada de (Knight, Branch, & Ortel, 2023)

2.6.4 SAF catastrófico

El SAFc es una complicación rara, repentina y potencialmente mortal, que se caracteriza por múltiples trombosis en arterias de mediano y pequeño calibre en un corto periodo de tiempo, a pesar de llevar una anticoagulación relativamente adecuada (Firestein, y otros, 2022). Como consecuencia de esto, los pacientes presentan ACV o infartos en órganos como el corazón, hígado, glándulas suprarrenales, riñones e intestinos, así como gangrena periférica (Knight, Branch, & Ortel, 2023). Además, los pacientes a menudo presentan trombocitopenia moderada, signos de microangiopatías trombóticas, como fragmentación de los eritrocitos e incremento de

los productos de escisión de la fibrina, insuficiencia renal o hemorragia pulmonar (Sammaritano, 2020).

Tabla 1: Criterios diagnósticos del SAFC

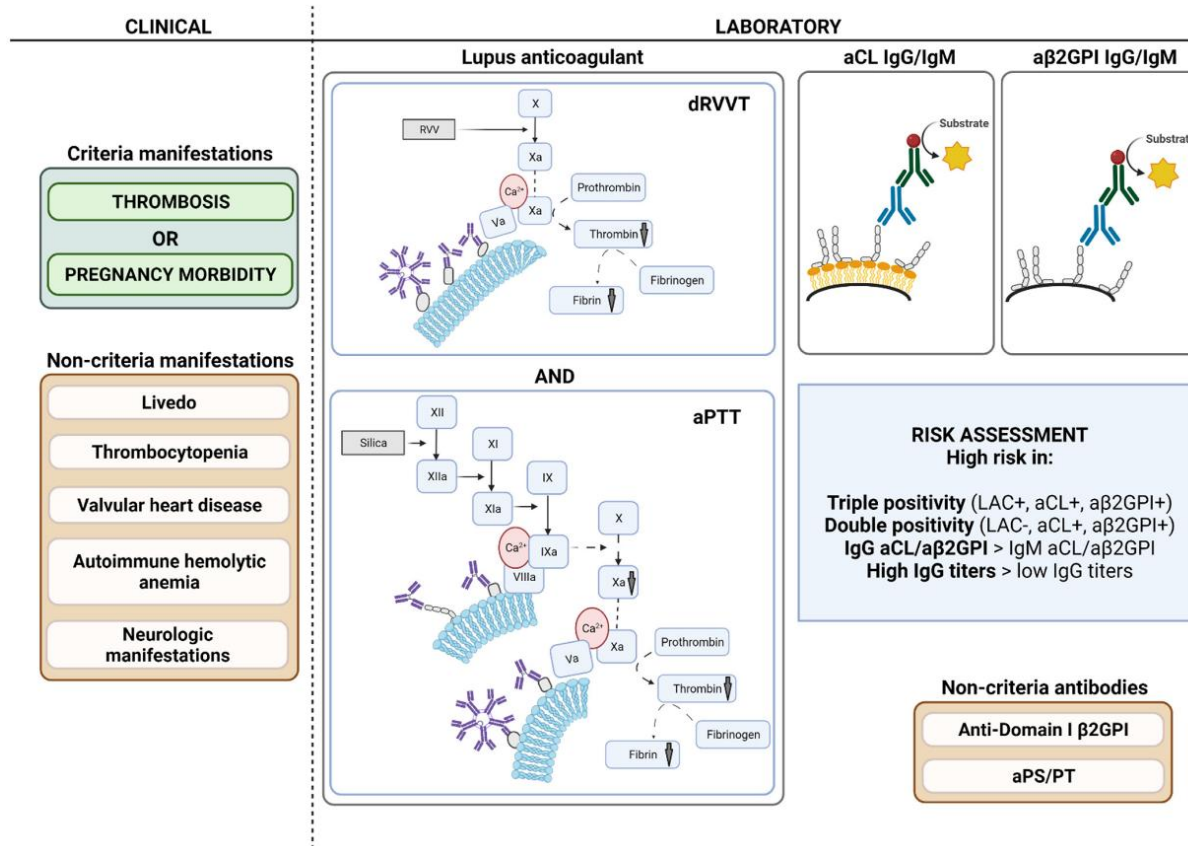
1. Pruebas de afectación de tres o más órganos, sistemas o tejidos ^a
2. Desarrollo de manifestaciones simultáneamente o en menos de 1 semana
3. Confirmación por estudio histopatológico de la oclusión en vaso pequeño al menos en un órgano o tejido ^b
4. Confirmación analítica de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipínicos o anti- β_2 -glucoproteína I) ^c
SAF catastrófico definitivo
Los cuatro criterios
SAF catastrófico probable
Criterios 2 a 4 y dos órganos, sistemas o tejidos afectados
Criterios 1-3, excepto que no haya confirmación con 6 semanas de diferencia debido a la muerte temprana del paciente no estudiado antes del episodio catastrófico
Criterios 1, 2 y 4
Criterios 1, 3 y 4 y desarrollo de un tercer acontecimiento más de 1 semana, pero menos de 1 mes, después del primero, a pesar de la anticoagulación

Nota: Para el diagnóstico definitivo del SAFC se requiere de cuatro criterios clínicos. Tabla tomada de: (Firestein, y otros, 2022)

2.7 DIAGNÓSTICO

El SAF se caracteriza por la presencia de trombosis (venosa, arterial y/o microvascular) y/o complicaciones obstétricas, en el contexto de la persistencia de aPL positivos, como el AL, anticuerpos IgG y/o IgM contra la β_2 GP1 y aCL (Sayar, Moll, Isenberg, & Cohen, 2021).

Ilustración 2: Criterios diagnósticos del SAF



Nota: El diagnóstico del SAF requiere de criterios clínicos y de laboratorio. Además, existen otras manifestaciones que no se incluyen en dichos criterios. Imagen tomada de: (Vandeveldel & Devreese, 2022)

2.7.1 Criterios diagnósticos

Para estandarizar los criterios clínicos en el SAF, se han establecido criterios de consenso internacionales que se utilizan para ayudar en el diagnóstico en la práctica clínica diaria.

Los criterios actualizados de Sapporo/Sydney (2006) eran el estándar internacional para el diagnóstico del SAF, en donde se requería la combinación de al menos una manifestación clínica, como trombosis o complicaciones obstétricas, junto con la presencia persistente de al

menos un aPL, detectados en dos ocasiones, con un intervalo de al menos 12 semanas entre ellas (Manning & Arachchillage, 2024).

Por otro lado, El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) publicaron en el 2023 los nuevos criterios diagnósticos para el SAF. Estos criterios se basan en 6 dominios clínicos (trombosis venosa macrovascular, trombosis arterial macrovascular, trombosis microvascular, complicaciones obstétricas, valvulopatía cardíaca y manifestaciones hematológicas) y 2 dominios de laboratorio (LA y ensayos ELISA para IgG/IgM aCL y/o IgG/IgM a β 2GPI) (Manning & Arachchillage, 2024). Para llegar al diagnóstico, se requiere de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio dentro de un período de 3 años (Manning & Arachchillage, 2024).

Según las investigaciones, los nuevos criterios para el SAF propuestos por la ACR/EULAR mostraron una especificidad del 99% frente al 86% de los criterios de Sapporo, mientras que la sensibilidad fue del 84% en los nuevos criterios, frente al 99% de los criterios de Sapporo (Barbhaiya, y otros, 2023).

2.7.2 Pruebas analíticas

El diagnóstico de SAF requiere la presencia de aPL positivos, como AL positivo o títulos moderados/altos de aCL y a β 2-GPI (≥ 40 GPL/MPL o $>$ percentil 99). Si las pruebas de AL, aCL y a β 2GPI son negativas, pero la sospecha clínica es alta, se deben evaluar aCL IgA y a β 2GPI (Firestein, y otros, 2022).

Los resultados positivos deben confirmarse con una repetición a las 12 semanas para descartar anticuerpos transitorios y el diagnóstico es cuestionable si las pruebas positivas y los eventos clínicos están separados por menos de 12 semanas o más de 5 años (Firestein et al.,

2022). Aunque el 10% de la población general presenta aPL, la persistencia o títulos moderados/altos son poco comunes (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

El AL es la prueba más confiable para predecir complicaciones relacionadas con los aPL, incluyendo trombosis y complicaciones del embarazo, siendo su poder predictivo superior al de los aCL (Knight, Branch, & Ortel, 2023). Sin embargo, su precisión puede verse afectada por anticoagulantes como heparina o warfarina. La detección del AL sigue cuatro pasos: prueba de coagulación prolongada dependiente de fosfolípidos, falta de corrección con plasma normal (indicando un inhibidor), corrección con fosfolípidos añadidos (confirmando dependencia de fosfolípidos), y exclusión de otros inhibidores (Firestein, y otros, 2022). Alrededor del 80% de los pacientes con AL positivo tienen aCL, mientras que el 20% de los pacientes con aCL positivo también presentan AL positivo (Firestein, y otros, 2022).

El ELISA para detectar aCL es sensible pero no específico para el SAF y presenta variabilidad entre laboratorios, especialmente en la detección de IgA (Firestein, y otros, 2022). Títulos bajos de aCL o a β 2-GPI y aPL transitorios tienen una relación débil o no probada con el SAF (Firestein, y otros, 2022). Otras pruebas de ELISA no están estandarizadas ni aceptadas como predictivas, y no forman parte de los criterios diagnósticos actuales. Una prueba falsa positiva de sífilis puede sugerir la necesidad de evaluar aPL, especialmente en pacientes con manifestaciones clínicas relacionadas (Firestein, y otros, 2022).

La evaluación de deficiencias de proteínas C, S, antitrombina III y mutaciones como el factor V de Leiden depende de consideraciones económicas y probabilidad clínica, siendo recomendada si es viable (Firestein, y otros, 2022). Aproximadamente el 45% de los pacientes con SAF primario presentan anticuerpos antinucleares o anti-ADN sin indicadores de LES, lo que no implica un diagnóstico adicional de LES (Firestein, y otros, 2022).

La trombocitopenia en el SAF suele ser moderada, y la nefropatía por aPL se caracteriza por proteinuria, insuficiencia renal y trombos en arterias pequeñas y glomérulos (Knight, Branch, & Ortel, 2023). Además, en SAF primario no complicado, los parámetros hematológicos son normales, excepto en trombosis aguda (Firestein, y otros, 2022).

2.8 TRATAMIENTO

El SAF, como ya se mencionó, es una afección que contribuye significativamente a la morbimortalidad, pues se calcula que está implicado en el 6% de las complicaciones durante el embarazo, el 13,5% de los ACV, el 11% de los infartos cardíacos, el 9,5% de las TVP y el resto de las manifestaciones que no forman parte de los criterios diagnósticos oficiales (Rodziewicz & D’Cruz, 2019). Dada la heterogeneidad de sus manifestaciones y el riesgo trombótico que conlleva, el tratamiento del SAF está dirigido a la prevención de eventos trombóticos y al manejo de las complicaciones asociadas.

2.8.1 Reducción de los factores de riesgo

Muchos pacientes con SAF también presentan otros factores de riesgo cardiovascular como HTA, dislipidemia, obesidad y diabetes, por lo que es importante tratar de manejar estos factores de riesgo cuando sea posible.

2.8.2 Prevención primaria

Los aCL pueden detectarse en pacientes con enfermedades reumáticas, complicaciones obstétricas, trombocitopenia, livedo reticularis o durante evaluaciones adicionales por un falso positivo en la prueba de sífilis o en un tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

En un estudio prospectivo con 258 pacientes con aCL positivo de manera persistente, se realizó prevención primaria con aspirina en el 54.3% de ellos y se vio que el 1.86% desarrolló trombosis dentro de un año (Knight, Branch, & Ortel, 2023). Por otro lado, en un grupo de 104 personas con aCL triple positivos se administró aspirina y se obtuvo una tasa anual de trombosis de 5,3% (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

Una revisión sistemática en Cochrane concluyó que no hay suficiente evidencia para sustentar el uso de aspirina como prevención primaria en pacientes asintomáticos con aCL positivos (Bala, y otros, 2018); sin embargo, se recomienda el uso de aspirina en baja dosis en personas con alto riesgo, es decir, aquellos pacientes con resultados persistentes positivos para AL, aCL triple positivos o factores de riesgo de trombosis (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

2.8.2.1 Recomendaciones

- Pacientes asintomáticos con perfil de alto riesgo (triple positividad de anticuerpos o lupus anticoagulante positivo)
 - Se recomienda aspirina en dosis baja (75-100 mg/día), ya que los estudios han demostrado que reduce a la mitad el riesgo de trombosis.
- Pacientes con LES sin antecedentes de trombosis o complicaciones obstétricas.
 - Si tienen un perfil de alto riesgo de anticuerpos antifosfolípidos, se recomienda aspirina en dosis baja.
 - Si tienen un perfil de bajo riesgo, se puede considerar aspirina, aunque la evidencia es menos sólida.
- Mujeres con antecedente de SAF obstétrico, pero sin trombosis previa
 - Se recomienda aspirina en dosis baja tras evaluar el riesgo-beneficio.

2.8.3 Prevención secundaria

Los fármacos antagonistas de la vitamina K son el tratamiento de elección para el SAF trombótico (Knight, Branch, & Ortel, 2023). Se recomienda emplear anticoagulación de alta intensidad, especialmente en pacientes con trombosis arterial, junto con aspirina para la prevención secundaria de la trombosis arterial (Knight, Branch, & Ortel, 2023). Esta medida es sustentada por una revisión sistemática en la que se observó que solo 7 de 180 pacientes con un INR mayor a 3 presentaron eventos trombóticos recurrentes (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

Se han realizado varios ensayos controlados aleatorizados que comparan los anticoagulantes orales directos (AOD) y los antagonistas de la vitamina K en pacientes con SAF. En la mayoría de los estudios se observaron mayores complicaciones en aquellos pacientes que tomaron AOD; por ejemplo, en un estudio con 120 pacientes triple positivos, el rivaroxabán mostró un mayor riesgo de eventos adversos en comparación con warfarina (Pengo, y otros, 2018). Asimismo, un estudio que comparó apixabán con warfarina tuvo que detenerse antes de tiempo, pues 6 de los 23 pacientes que recibieron apixabán presentaron ACV (Woller, y otros, 2022).

Es necesario destacar que, si un paciente desarrolla un evento trombótico durante el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, se debe considerar tratamientos alternativos como añadir aspirina, cambiar a heparina de bajo peso molecular (HBPM) o iniciar anticoagulación de alta intensidad (INR superior a 3,0) (Firestein, y otros, 2022). Además, también es importante identificar a aquellos pacientes que podrían suspender la anticoagulación en el futuro, que son aquellos con aCL marginalmente positivos que llegan a desaparecer con el tiempo.

Tabla 2: Tratamiento del SAF

Circunstancias clínicas	Recomendación
Asintomático	Ningún tratamiento ^a
Trombosis venosa	Warfarina, INR 2,5-3 ^a
Trombosis arterial	Warfarina, INR 2,5-3 ^a
Trombosis recidivante	Warfarina, INR 3-4 ± dosis baja de ácido acetilsalicílico
Embarazo:	
Primer embarazo	Ningún tratamiento ^b
Una pérdida del embarazo a <10 semanas	Ningún tratamiento ^b
≥1 pérdida fetal o ≥3 pérdidas (pre)embrionarias y ninguna trombosis	Heparina profiláctica ^c + dosis baja de ácido acetilsalicílico durante todo el embarazo; suspender 6-12 semanas después del parto
Trombosis independientemente de antecedentes gestacionales	Heparina terapéutica ^d o dosis bajas de ácido acetilsalicílico durante todo el embarazo y warfarina después del parto
Nódulos o deformidad valvular	Ningún tratamiento eficaz conocido; anticoagulación completa si hay émbolos o trombos intracardiacos demostrados
Trombocitopenia > 50.000/mm ³	Ningún tratamiento
Trombocitopenia < 50.000/mm ³	Prednisona, IGIV y rituximab
Síndrome antifosfolípido catastrófico	Anticoagulación + corticoides + IGIV o plasmáferesis

^aEl ácido acetilsalicílico (81 mg/día) puede considerarse en pacientes de riesgo alto con múltiples factores de riesgo cardiovasculares diferentes a los anticuerpos antifosfolípidos.

^bPuede considerarse el ácido acetilsalicílico (81 mg/día).

^cEnoxaparina, 0,5 mg/kg s.c. una vez al día.

^dEnoxaparina, 1 mg/kg s.c. dos veces al día o 1,5 mg/kg s.c. una vez al día.

Nota: El tratamiento del SAF depende de las circunstancias clínicas de cada paciente. Tabla tomada de: (Firestein, y otros, 2022)

2.8.3.1 Recomendaciones

- Pacientes con SAF y primer evento de trombosis venosa
 - Se recomienda tratamiento con antagonistas de la vitamina K (VKA) con un INR objetivo de 2-3.

- No se recomienda aumentar el INR a 3-4, ya que los estudios no han demostrado un beneficio adicional y aumenta el riesgo de sangrado.
- Pacientes con SAF y primer evento de trombosis arterial
 - Se recomienda tratamiento con VKA con INR objetivo de 2-3 o 3-4, dependiendo del riesgo individual de sangrado y recurrencia.
 - También se puede considerar combinar VKA (INR 2-3) con aspirina.
- Pacientes con SAF y trombosis recurrente a pesar de tratamiento adecuado
 - Se debe evaluar la adherencia al tratamiento y el control del INR.
 - Si el INR objetivo de 2-3 se ha alcanzado y el paciente sigue teniendo eventos trombóticos, se puede considerar:
 - Añadir aspirina.
 - Aumentar el INR objetivo a 3-4.
 - Cambiar a heparina de bajo peso molecular (HBPM).
- Uso de ADO como rivaroxaban
 - No se recomienda en pacientes con triple positividad de anticuerpos debido a un alto riesgo de trombosis recurrente.

2.8.4 Tratamiento emergente

La hidroxicloroquina y las estatinas son terapias emergentes para el manejo del SAF. La hidroxicloroquina ha demostrado ser protectora contra la trombosis, tanto en pacientes con lupus como en modelos animales de SAF, donde reduce el tamaño del trombo y protege las bicapas de fosfolípidos mediante la estabilización del escudo de anexina A5 (Knight, Branch, & Ortel, 2023). Además, en pacientes con SAF, disminuye la actividad de interferón tipo I y se utiliza

regularmente en casos con perfiles de alto riesgo, eventos trombóticos recurrentes o manifestaciones progresivas pese a la anticoagulación (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

Por otro lado, las estatinas, además de su efecto sobre la hipercolesterolemia, han demostrado reducir la adhesión de leucocitos al endotelio y el tamaño del trombo en modelos animales (Tektonidou et al., 2019). Ensayos clínicos pequeños han evidenciado que las estatinas modulan biomarcadores inflamatorios y protrombóticos, lo que las convierte en una opción útil en pacientes con alto riesgo de recurrencias o manifestaciones intercurrentes. Ambas terapias complementan el tratamiento estándar del SAF, especialmente en pacientes con alto riesgo o enfermedad refractaria (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

2.8.5 Otros agentes menos comunes

Según la European League Against Rheumatism (EULAR, 2019), el tratamiento del SAF ha explorado diversas terapias innovadoras para abordar manifestaciones refractarias y no criteriosas. El rituximab ha mostrado eficacia en casos con trombocitopenia severa, anemia hemolítica autoinmune, úlceras cutáneas y nefropatía asociada al SAF, respaldado por un ensayo clínico piloto de fase II. Por su parte, el eculizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe el complemento C5, ha demostrado utilidad en casos de SAF catastrófico y refractario (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

En el ámbito de la morbimortalidad asociada al embarazo, se ha estado evaluando la posibilidad de que el bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa sumado a la terapia estándar produzca una mejora en los resultados, mediante un estudio en curso que ha reclutado la mayor parte de los participantes involucrados (Knight et al., 2023b). Adicionalmente, fármacos como sirolimus, dipiridamol, daratumumab y suplementos en uso como CoQ10, jengibre y vitamina D

han demostrado su potencial en investigaciones preclínicas, lo que justificaría estudios más amplios (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

Una revisión que se ha desarrollado recientemente ha identificado ensayos en proceso de investigación sobre intervenciones dirigidas a las células B (belimumab, telitacicept, zanubrutinib), el factor de necrosis tumoral (certolizumab) y la inmunidad innata (hidroxicloroquina), los cuales dan fe del enfoque multidimensional en la búsqueda de tratamientos más eficaces para el SAF (Knight, Branch, & Ortel, 2023).

CAPÍTULO III: HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

3.1 DEFINICIÓN

La HAD es una condición grave que puede ser fatal, caracterizada por un sangrado extenso en los alvéolos pulmonares (Popper & Murer, 2020). La mayoría de los casos de HAD están asociados a enfermedades autoinmunes sistémicas, pero también puede ser provocada por otras enfermedades como vasculitis, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, infecciones y la inhalación de herbicidas y pesticidas (Popper & Murer, 2020).

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

La HAD en el SAF es una complicación poco común. El primer caso fue reportado por Hillerdal y sus colaboradores en 1991, y desde entonces se han documentado aproximadamente 100 casos (Abramson et al., 2019). En un estudio en el que se incluyeron 1000 pacientes con SAF (de los cuales el 36% también tenía LES), la combinación de HAD, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y tromboembolia pulmonar (TEP) tuvo una prevalencia del 0,7%. Por otro lado, en el SAFc, la HAD se presenta en el 12% de los casos (Abramson et al., 2019).

El diagnóstico de la HAD puede ser complicado debido a síntomas inespecíficos, hallazgos radiográficos poco distintivos y su confirmación suele requerir procedimientos invasivos, como la broncoscopia (Abramson et al., 2019). Es por esto por lo que es probable que la incidencia real de HAD en el SAF sea mayor de lo que indican los datos publicados.

En un estudio en el que se incluyó a 219 pacientes con HAD secundaria a SAF se encontró que la mediana de edad fue de 39,5 años, el 51% eran mujeres, el 29% tenían LES y el 34% presentaron SAFc (Figuroa et al., 2023). Además, el 74% de estos pacientes tenían

antecedentes de eventos trombóticos y el 26% de las mujeres tenían antecedentes de complicaciones durante el embarazo (Figuroa et al., 2023).

Es importante mencionar que la HAD tiene una tasa de recaída del 47% dentro de seis meses y del 52% al año, siendo la triple positividad el factor más importante asociado a recaídas (Figuroa, y otros, 2023). Además, la mortalidad estimada a uno y cinco años fue del 30,3 % y 45,8 %, respectivamente (Figuroa et al., 2023).

3.2.1 Recidiva de la HAD

La recurrencia de la HAD en pacientes con SAF ha sido documentada en diversos estudios. Por ejemplo, Olivares y sus colaboradores (2015) reportaron el caso de una paciente con SAF primario que presentó tres episodios de HAD refractaria al manejo médico convencional, lo que resalta la posibilidad de recidivas y la complejidad en el manejo de estos casos (Olivares et al., 2015).

Además, Yachoui y sus colaboradores (2015) describieron una serie de casos en los que la HAD fue la primera manifestación del SAF en un porcentaje significativo de pacientes, subrayando la importancia de considerar esta complicación en el diagnóstico diferencial.

3.3.2 Impacto en la Sobrevida

La HAD en el marco del SAF está unida a una elevada mortalidad, la mortalidad asociada a la HAD en los pacientes con SAF puede llegar hasta el 50%, sobre todo en aquellas presentaciones severas o en un SAF catastrófico (Mayor Barrera et al., 2023). Factores como la demora en el diagnóstico, una respuesta insuficiente al tratamiento inmunosupresor, la existencia de comorbilidades, entre otros, podrían impactar negativamente en la supervivencia de estos pacientes (Mayor Barrera et al., 2023).

3.3 FACTORES DE RIESGO

En el análisis de una población con diagnóstico de hemorragia alveolar difusa, se identificaron diversas condiciones subyacentes asociadas a esta entidad, clasificadas en causas inmunes, no inmunes e idiopáticas. Según Kahl y sus colaboradores (2016), entre los factores de riesgo más relevantes mencionados se incluyen:

1. Causas inmunes:

- a. Granulomatosis con poliangitis (GPA) (10.2%).
- b. Poliangeítis microscópica (PAM) (9%).
- c. Lupus eritematoso sistémico (LES) (9%).

2. Causas no inmunes:

- a. Coagulopatías (6.8%), incluyendo condiciones adquiridas o el uso de anticoagulantes, presentes en 17 de los 88 pacientes (19.3%).
- b. Insuficiencia cardíaca descompensada (4.5%), relacionada con el incremento de las presiones pulmonares.
- c. Infecciones (3.4%), tales como bacterianas, virales o fúngicas.

3. Otros hallazgos clínicos asociados:

- a. **Uso de anticoagulación:** Documentado en el 19.3% de los casos.
- b. **Anemia:** Presentada en el 96% de los pacientes, lo que refleja el impacto sistémico de la hemorragia alveolar.
- c. **Falla respiratoria hipoxémica aguda:** Reportada en el 62.5% de los pacientes, lo que puede reflejar la severidad del compromiso pulmonar.

Adicionalmente, se documentaron casos idiopáticos (38.6%), clasificados como no inmunes en este estudio, resaltando la importancia de considerar etiologías no identificables en pacientes con diagnóstico de HAD (Kahl et al., 2016).

3.4 FISIOPATOLOGÍA

La HAD es secundaria a una respuesta autoinmune exagerada que daña la microvasculatura pulmonar y produce una inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, lo que puede afectar los capilares, las arteriolas y las vénulas que rodean los alvéolos (Seth, y otros, 2022). Se han descrito tres características histológicas clave de la HAD que son la capilaritis pulmonar, hemorragia alveolar leve y daño alveolar difuso (Stoots, Lief, & Erkan, 2019).

La capilaritis pulmonar se caracteriza por la infiltración de neutrófilos en el tejido alrededor de los capilares, lo que inicia un ciclo de apoptosis de neutrófilos, liberación de enzimas proteolíticas, depósito de fibrina y atracción de más células inflamatorias, lo que lleva a la final a la necrosis de las paredes alveolares y capilares (Stoots, Lief, & Erkan, 2019). Cuando un número crítico de neutrófilos y sus productos interrumpen la membrana basal alveolocapilar, los glóbulos rojos se filtran en los alvéolos y el tejido circundante (Stoots, Lief, & Erkan, 2019).

La hemorragia alveolar leve se caracteriza por la presencia de glóbulos rojos en los alvéolos sin inflamación ni destrucción de los capilares cercanos; mientras que el daño alveolar difuso se caracteriza por edema en los alvéolos y membranas hialinas llenas de desechos que recubren los alvéolos con poca inflamación (Stoots, Lief, & Erkan, 2019).

La teoría más aceptada sobre la fisiopatología de la HAD es la capilaritis pulmonar mediada por anticuerpos, donde existe una activación de las células endoteliales por los aPL y la regulación positiva de las moléculas de adhesión (Stoots, Lief, & Erkan, 2019). Otro mecanismo

que se ha propuesto es la trombosis microvascular in situ que produce hemorragia en los alvéolos y también la activación del mTOR y la activación del complemento en la trombosis mediada por aPL (Stoots, Lief, & Erkan, 2019).

3.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con HAD suelen presentar hemoptisis, tos, dolor torácico pleurítico y disnea (Figuroa, y otros, 2023). La gravedad de los síntomas puede variar desde cambios radiográficos en pacientes asintomáticos hasta un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, que es más común en SAF (Stoots, Lief, & Erkan, 2019).

Los episodios repetitivos de sangrado pueden causar fibrosis intersticial leve a moderada y enfermedad pulmonar restrictiva (Stoots, Lief, & Erkan, 2019). Además, se han reportado casos de hiperinsuflación pulmonar, obstrucción del flujo aéreo e hipertensión pulmonar, sin embargo, esta suele ser más común en pacientes con SAF que desarrollan tromboembolia pulmonar crónica y vasculopatía (Stoots, Lief, & Erkan, 2019).

Por otro lado, los datos de laboratorio generalmente reportan anemia, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva; sin embargo, la falta de estos hallazgos no descarta la HAD (Stoots, Lief, & Erkan, 2019). Además, las radiografías suelen mostrar opacidades alveolares difusas o irregulares, y las tomografías reportan opacidades bilaterales en vidrio esmerilado (Stoots, Lief, & Erkan, 2019).

3.6 DIAGNÓSTICO

Cuando se presenta un caso inicial de HAD, es importante diferenciar la HAD secundaria al SAF de otras causas como infecciones, medicamentos, vasculitis sistémica, insuficiencia

cardíaca, uremia y trastornos de la coagulación, pues los tratamientos son diferentes (Mirouse et al., 2020).

Es necesario realizar un ecocardiograma para descartar insuficiencia cardíaca y evaluar patología valvular. Además, la broncoscopia con lavado broncoalveolar es esencial en pacientes con HAD para diferenciar entre HAD secundaria al SAF de infecciones, en donde la presencia de sangre en tres tomas consecutivas de lavado broncoalveolar respalda el diagnóstico de HAD (Mirouse et al., 2020) (Mirouse, y otros, 2020). Asimismo, en la citología del lavado broncoalveolar se observa el predominio de neutrófilos y un alto número de macrófagos cargados de hemosiderina. Las muestras deben enviarse para cultivos bacterianos, micobacterianos, fúngicos y pruebas virales (Mirouse, y otros, 2020).

3.7 TRATAMIENTO

El tratamiento de la HAD en el SAF se basa en un enfoque multidisciplinario debido a la gravedad de esta complicación y su impacto en la función respiratoria, trayendo consigo una alta tasa de mortalidad. Este manejo se compone de tres aspectos: 1) estabilización del paciente, 2) control de la enfermedad subyacente y 3) detener la hemorragia de manera efectiva (Park, 2021)

3.7.1 Estabilización del paciente

La estabilización del paciente con HAD es fundamental para evitar complicaciones graves, como la insuficiencia respiratoria aguda. Las medidas de soporte incluyen la estabilización hemodinámica, la transfusión de hemoderivados y el soporte respiratorio, que puede variar desde oxígeno suplementario hasta ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP) elevada, la cual ayuda a reducir el sangrado capilar mediante un efecto de taponamiento (Park, 2021).

En los casos más severos, cuando la HAD desencadena un SDRA, se requieren concentraciones elevadas de oxígeno inspirado (FiO_2) y niveles adecuados de PEEP para mantener una oxigenación aceptable (Desai, Smith, & Williams, 2020). Aunque no existe un consenso definitivo sobre los niveles óptimos de PEEP, estos deben ajustarse según la gravedad de la insuficiencia respiratoria y la capacidad de reclutamiento pulmonar. En el SDRA grave, los niveles de PEEP suelen rondar los 8,5 cm H_2O , aunque su ajuste debe equilibrar la mejora en la oxigenación con los posibles beneficios en la protección pulmonar (Desai, Smith, & Williams, 2020).

3.7.2 Control de la enfermedad subyacente

El control de la enfermedad de base es clave e implica el uso de inmunosupresores intensivos para disminuir la actividad inflamatoria, así como plasmaféresis para la eliminación de autoanticuerpos en los casos más graves (Park, 2021). Además, si la hemorragia está relacionada con infecciones, se deben administrar antibióticos o antivirales según corresponda.

Los corticosteroides en dosis altas se consideran un pilar fundamental, ya que ayudan a reducir la inflamación alveolar, la microangiopatía trombótica y la respuesta inmune exacerbada. Se recomienda el uso de metilprednisolona intravenosa en dosis de 500 mg a 2 g/día (o 30 mg/kg/día) durante 3 a 5 días, seguido de una reducción progresiva en las siguientes cuatro semanas (Park, 2021). Sin embargo, su efectividad en pacientes críticos sigue en debate, ya que no siempre logran frenar el sangrado pulmonar en casos graves y pueden aumentar el riesgo de infecciones, especialmente en pacientes inmunocomprometidos (Park, 2021).

Además de los corticosteroides, la plasmaféresis se ha utilizado como una terapia complementaria para eliminar autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes. Este procedimiento se realiza diariamente o en días alternos durante aproximadamente 14 días,

reemplazando el plasma extraído con albúmina o plasma fresco congelado (Martinez, Oostdam, & Abud-Mendoza, 2017). La Sociedad Americana de Aféresis recomienda su uso en pacientes con HAD grave e insuficiencia respiratoria que requiera oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica (Martinez, Oostdam, & Abud-Mendoza, 2017).

Otra alternativa terapéutica es el rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido a CD20, que disminuye la producción de autoanticuerpos. Como alternativa, varios estudios han comparado el rituximab con la ciclofosfamida, mostrando una eficacia similar; sin embargo, el rituximab parece ser más efectivo en casos de enfermedad recurrente, compromiso renal severo o hemorragia alveolar (Desai, Smith, & Williams, 2020). Además, el mantenimiento con rituximab ha demostrado una duración de remisión significativamente mayor y una mejor supervivencia en comparación con otros anticuerpos monoclonales (Park, 2021).

3.7.3 Control de hemostasia

Es crucial lograr una hemostasia eficaz a nivel pulmonar para minimizar el daño y de esta manera mejorar el pronóstico del paciente. Para esto, es fundamental un monitoreo continuo y una corrección inmediata de la coagulopatía. Algunas guías sugieren mantener en estos pacientes un conteo de plaquetas superior a 50,000/ μ L y un INR inferior a 1.5. (Park, 2021).

Asimismo, se han aplicado diferentes tratamientos protrombóticos para interrumpir el sangrado y detenerlo, utilizando agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico (TXA), la trombina, el factor VIIa (FVIIa) (Desai et al., 2020). Estos enfoques han mostrado distintas tasas de éxito en el manejo de la HAD.

El TXA ejerce su efecto terapéutico actuando por medio de la inhibición de la conversión de plasminógeno a plasmina, lo que provoca una inhibición de la fibrinólisis y produce una

estabilización de los coágulos sanguíneos. Además de su administración intravenosa, también se ha empleado el TXA en aerosol o por vía intrapulmonar en el tratamiento de la HAD (Park, 2021).

Se han probado tratamientos con trombina y fibrinógeno-trombina para el control de la hemoptisis intensa. La trombina es responsable de transformar el fibrinógeno en fibrina, fomentando así el desarrollo de coágulos en el lugar de la lesión, además de que se ha observado que interviene en la vasoconstricción y en la agregación plaquetaria (Park, 2021). Gracias a estos mecanismos, la trombina intrapulmonar ha demostrado detener rápidamente el sangrado en pacientes con HAD refractaria al tratamiento con corticosteroides y TXA, mejorando la oxigenación sin generar complicaciones tromboembólicas (Park, 2021).

3.7.4 Manejo y Pronóstico

El manejo de la HAD en pacientes con SAF incluye el uso de corticosteroides en altas dosis, agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida y, en casos refractarios, terapias biológicas como el rituximab (Mayor Barrera et al., 2023). La anticoagulación debe ser cuidadosamente balanceada debido al riesgo simultáneo de trombosis y hemorragia. La detección temprana de la HAD y la implementación de un tratamiento agresivo son fundamentales para mejorar el pronóstico y reducir la mortalidad asociada (Mayor Barrera et al., 2023).

CAPÍTULO IV: PRESENTACION DE CASO

4.1 DATOS DE FILIACIÓN

Paciente masculino de 47 años de edad, nacido y residente en Quito, casado, de instrucción bachiller, ocupación en servicio al cliente, religión católica y grupo sanguíneo O Rh+.

4.2 ANTECEDENTES

- **Transfusiones:** No

- **Alergias:** Penicilina

- **Antecedentes patológicos personales:**

- Trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo con desarrollo de úlcera varicosa en 2009
- Trombosis venosa profunda de miembro inferior derecho en 2011
- Insuficiencia respiratoria crónica secundaria a tromboembolismo pulmonar
- Hipertensión pulmonar
- Doble lesión mitral con predominio de estenosis severa e insuficiencia cardíaca moderada.
- Oftalmoplejía internuclear bilateral en 2015.
- Lupus eritematoso sistémico diagnosticado en 2022.
- Síndrome antifosfolipídico con eventos trombóticos venosos y anticoagulante lúpico positivo por más de 3 determinaciones desde el 2022 en tratamiento con cloroquina, micofenolato y anticoagulación, en enero 2023 y 2024 recibió tratamiento con rituximab e inmunoglobulina humana.
- Carcinoma epidermoide submandibular de baja malignidad con exéresis en el 2023.

- Hemorragia alveolar difusa en 2022 y 2024 con ingreso a UCI.

Hábitos perniciosos:

- Tabaco: desde 23 hasta 30 años, 6 unidades diarias
- Alcohol: desde 23 hasta 30 años semanal
- Fumador pasivo ocasional por 4 años

- Antecedentes quirúrgicos:

- Hemorroidectomía en 2018
- Biopsia pulmonar en 2020
- Extracción de ganglio cervical en 2023

- Antecedentes familiares:

- Madre con LES, enfermedad tiroidea no especificada y cardiopatía no especificada
- Abuela materna con cáncer a los ovarios

- Medicación habitual:

- Micofenolato 360 mg cada 12 horas
- Prednisona 5mg, intercalando con 10 mg, cada día
- Hidroxicloroquina 200 mg cada día
- Enalapril 5 mg cada 12 horas
- Carvedilol 6.25 mg cada 12 horas
- Warfarina 5 mg cada día pasando un día

- Rituximab intravenoso cada mes
- Oxígeno domiciliario por cánula nasal a 1 litro en la noche

4.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Paciente acude el 06/06/2024 a emergencia refiriendo disnea, malestar general y tos productiva de 3 días de evolución.

- Signos vitales:

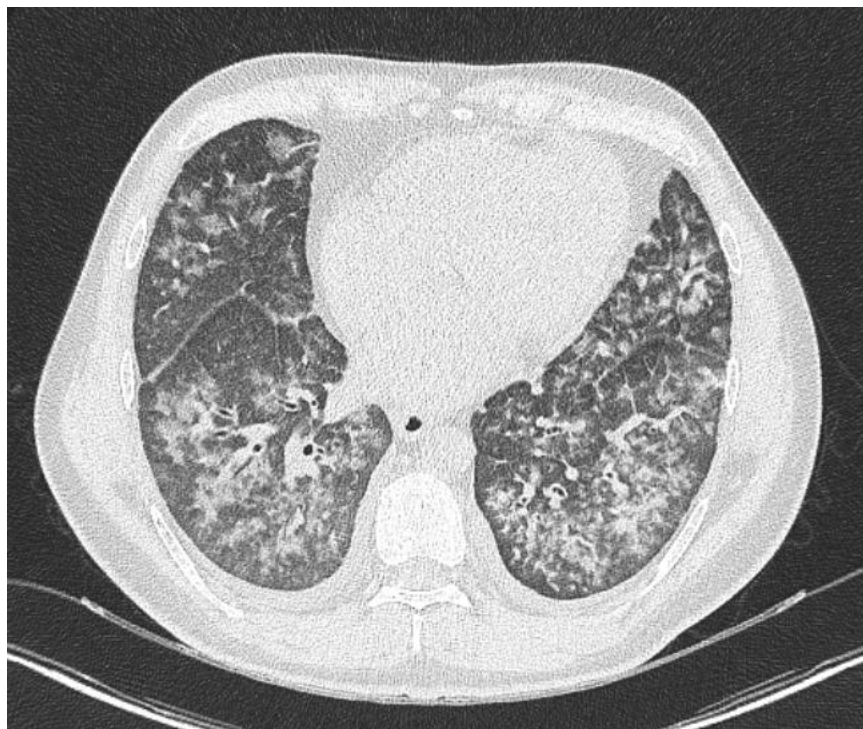
- Temperatura: 36.70 °C
- Tensión arterial: 110/70 mmHg
- Pulso: 103 lpm
- Frecuencia respiratoria: 18 rpm
- Saturación de oxígeno: 91%

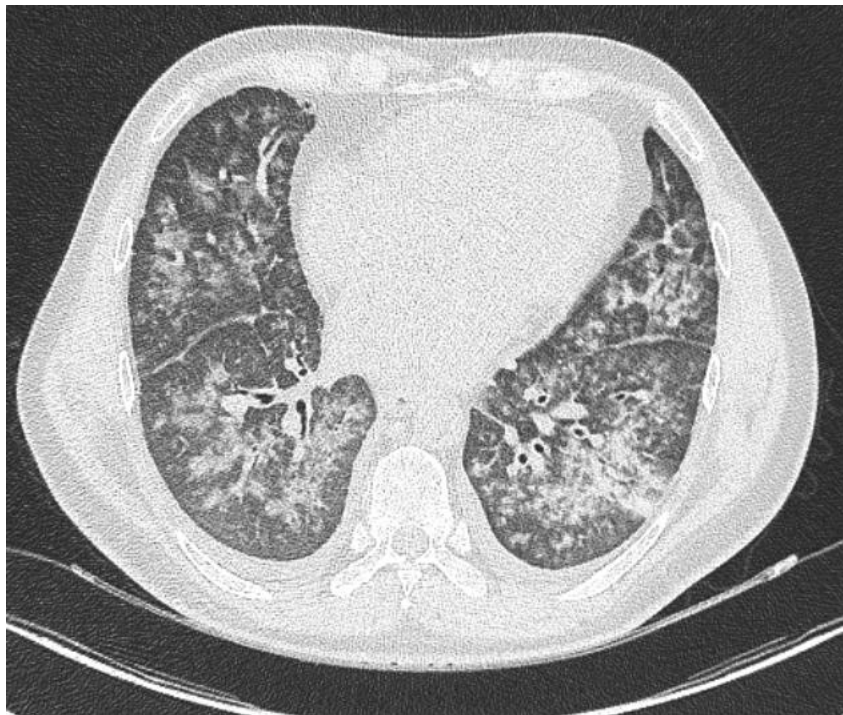
- Examen físico:

- Paciente consciente, orientado en tiempo, espacio y persona
- Ojos: Pupilas normorreactivas, conjuntiva escleral anictérica
- Cuello: Móvil, sin adenopatías, sin ingurgitación yugular y con cicatriz de exceresis ganglionar previa
- Tórax: Expansibilidad disminuida
- Corazón: Soplo mitral sistólico grado III/IV no irradiado
- Pulmones: Murmullo vesicular disminuido con crepitantes bilaterales basales, con predominio derecho
- Extremidades: Sin edemas, pulsos distales conservados

- O2Hb: 92.8
 - O2SAT: 93.8 70.0 - 100.0 %
 - PCO2: 24.5 35.0 - 45.0 mmhg
 - PHS: 7.447 7.300 - 7.400
 - PO2: 72.2 65.0 - 80.0 mmhg
 - TCO2: 17.3 21.0 - 30.0 mmol / l
- Tomografía computarizada de tórax:

Ilustración 3: TC con ventana pulmonar de paciente a su ingreso a emergencia





Nota: Patrón en vidrio deslustrado de distribución difusa y bilateral, y con morfología pseudonodular, lo que sugiere hemorragia alveolar difusa. Además, derrame pleural laminar bilateral difuso, de predominio basal derecho con varios ganglios con tendencia a formar conglomerados en los niveles torácicos 2R y 4R que miden entre 8-10mm, adenomegalia a nivel subcarinal de 19mm medida en el eje corto y cardiomegalia grado II ICT 0.51.

4.4 EVOLUCIÓN

06/06/2024: Paciente es ingresado a cargo del servicio de Medicina Interna para manejo multidisciplinario junto con Reumatología y Hematología con diagnóstico de hemorragia alveolar difusa, por lo que se inicia pulsos de corticoterapia más nuevo ciclo de inmunoglobulina.

07/06/2024: Paciente presenta taquipnea, taquicardia y aumento de las necesidades de oxígeno a mascarilla Venturi a 11 litros con FiO₂ 75%, frecuencia respiratoria 51 rpm, retracciones

intercostales y oximetría de 70%, en la gasometría se observa un pH de 7.29, PCO₂ de 28.6 y HCO₃ de 13.5, por lo que requiere ingreso a UCI para manejo de vía aérea.

En UCI recibe manejo por parte de Reumatología donde inicia un nuevo ciclo de inmunoglobulina durante 3 días a 70 gramos por día

08/06/2024: Paciente requiere manejo de vía aérea con ventilación mecánica invasiva en modo VCRP PEEP 7, VC 380, FR 20 y FiO₂ 30%, catalogándose como síndrome de distrés respiratorio agudo por hemorragia alveolar.

09/06/2024: Se inicia 2 concentrados de plasma fresco congelado más ceftriaxona intravenosa por coexistencia de colecistitis aguda según reporte de eco abdominal. Se suspende enoxaparina por prolongación de tiempos de coagulación.

13/06/2024: Se logra la extubación cambiándose a mascarilla cerrada FiO₂ 40% a 10 litros con mala respuesta llegando a FiO₂ 60% a 15 litros, taquipnea y desaturación, por lo que se consideró escalar a cánula de alto flujo con un control gasométrico de PH 7.50, PCO₂ 27.7, PO₂ 98, HCO₃ 21.5, EB -0.9, SO₂ 97.2% y PAO₂/ FIO₂ 245.

Continúa manejo por Reumatología quienes inician metilprednisolona a 250 mg intravenosa por día durante 12 días.

15/06/2024: Paciente con Glasgow 15/15, niega disnea, no se evidencia cianosis central ni periférica, soporte por cánula nasal a 4 litros, saturación de 94%, frecuencia respiratoria 18 rpm, a la auscultación murmullo vesicular presente sin ruidos sobreañadidos y gasometría de control PH 7.50 PCO₂ 33.1 HCO₃ 25.6 PO₂ 95.5 PAFI 37.

16/06/2024: Paciente continúa con los mismos parámetros respiratorios, gasometría PH 7.47
PCO2 32.7 HCO3 23.3 PO2 88.2

18/06/2024: Se decide el alta del paciente por parte de UCI y pasa a cargo de Medicina Interna,
con nuevo control gasométrico de PH: 7.48 PCO2: 26.3 PO2: 66.7 HCO3: 19.3 SATO2 92.3%

20/06/2024: Paciente en adecuadas condiciones, se decide al alta hospitalario con prednisona
20mg QD, hidroxiclороquina 200mg QD, micofenolato 500mg QD y rituximab.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

El caso presentado para este trabajo de titulación reporta a un paciente masculino de 47 años con diagnóstico de SAF asociado a HAD, una manifestación clínica poco común, pero de alta morbilidad y mortalidad. Este caso se destaca por la complejidad de su cuadro clínico, que incluyó eventos tromboticos recurrentes, insuficiencia respiratoria crónica, hipertensión pulmonar y complicaciones hemorrágicas graves. La identificación de triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos y los antecedentes de TVP recurrente fueron elementos determinantes para confirmar el diagnóstico de SAF. Por otra parte, la evolución del paciente señala la dificultad que conlleva el manejo simultáneo de trombosis y hemorragia, lo cual dificulta las decisiones de las estrategias terapéuticas. Añadir la terapia inmunosupresora y el seguimiento constante fueron un factor determinante en la evolución clínica, siendo un ejemplo de manejo multidisciplinario en una situación difícil.

La HAD es una complicación infrecuente y poco habitual del SAF, cuya fisiopatología se relaciona con capilaritis pulmonar y trombosis microvascular. En este caso específico, la presencia de hemoptisis recurrente, las opacidades bilaterales en vidrio esmerilado en la tomografía y la necesidad de ingresar en UCI reflejan la importancia y la gravedad del cuadro. La literatura indica que la HAD en SAF presenta una incidencia inferior al 5% de los casos, con alta mortalidad y alta recurrencia (Sarinc et al., 2021), condiciones que fueron observadas en este paciente. El presente caso pone de manifiesto que la coexistencia de trombosis y hemorragia se produce en un contexto complejo y con potencial letalidad; este contexto puede ocupar un lugar considerable en las estrategias terapéuticas que tienen que ser aplicadas. La necesidad de decisiones rápidas y eficaces en un entorno de elevada presión muestra la importancia de disponer de protocolos clínicos correctamente definidos.

La identificación de una hemorragia alveolar por SAF necesita una elevada sospecha clínica junto con la confirmación de estudios de imagen. En este caso, el diagnóstico diferencial incluyó insuficiencia cardíaca, vasculitis e infecciones, condiciones que fueron excluidas con pruebas específicas.

Respecto al tratamiento, se enfrentaron algunos problemas en relación al uso de anticoagulantes para la prevención de eventos trombóticos debido a que los mismos podrían llevar a una exacerbación de la hemorragia. La literatura indica que el tratamiento de la HAD en el contexto de SAF incluye la utilización de inmunosupresores, dosis elevadas de corticoides y plasmaféresis para la eliminación de autoanticuerpos circulantes (Firestein et al., 2022). En el caso de este paciente se llevó a cabo una estrategia semejante, a base de pulsos de metilprednisolona, inmunoglobulina, plasmaféresis y posteriormente rituximab para el manejo a largo plazo. Estudios recientes proponen que la combinación de corticoides e inmunoglobulina podría ser eficaz para estabilizar la hemorragia alveolar en pacientes que padecen enfermedades autoinmunes y son imprescindibles para controlar la respuesta autoinmune de base, lo cual coincide con la evolución favorable de este caso (Park, 2021).

La inmunoglobulina intravenosa actuó modulando el sistema inmunológico, inhibiendo la activación desmesurada de anticuerpos y mediadores inflamatorios, lo que facilitó la disminución rápida de la actividad inflamatoria; mientras que los corticosteroides actuaron de manera clave en la disminución de la inflamación pulmonar, estabilizando la membrana alveolocapilar y el controlando las hemorragias; esta estrategia terapéutica facilitó poder manejar la hemorragia alveolar y prevenir complicaciones adicionales (Park, 2021).

Igualmente, la plasmaféresis facilitó la eliminación de autoanticuerpos en circulación y de mediadores inflamatorios, lo cual favoreció el descenso de la respuesta autoinmune y de la actividad trombótica (Desai et al., 2020). El tratamiento posteriormente se complementó con el monitoreo constante en UCI, en la que se brindó soporte ventilatorio para el manejo de la insuficiencia respiratoria; las dosis de las terapias inmunológicas usadas fueron ajustadas meticulosamente para minimizar la aparición de efectos adversos severos. Combinar inmunoglobulina, corticosteroides y plasmaféresis no sólo estabilizó al paciente durante la fase crítica, sino que también permitió una progresiva mejoría en su función pulmonar, así como un adecuado control de la enfermedad. Esta estrategia interdisciplinaria resalta la importancia de la combinación de técnicas inmunosupresoras, soporte intensivo del paciente y técnicas avanzadas en la atención de casos graves de SAF con complicaciones hemorrágicas.

En relación a la asistencia respiratoria, la literatura establece la necesidad de una ventilación mecánica con PEEP ajustada para asegurar la oxigenación y disminuir el impacto o daño pulmonar. En este paciente se aplicó una estrategia de ventilación mecánica protectora con PEEP moderada y oxigenoterapia escalonada, lo cual permitió la estabilización progresiva y el posterior destete de la ventilación (Martinez et al., 2017).

Otro aspecto importante es el uso de anticoagulantes en los pacientes con SAF y con complicaciones hemorrágicas. La literatura explica que la anticoagulación debe ajustarse cuidadosamente y evitar las suspensiones abruptas ya que podrían llevar de nuevo a eventos trombóticos. En este caso, la anticoagulación fue suspendida temporalmente en la fase aguda de la hemorragia alveolar, pero después se volvió a introducir bajo un estricto control en relación a las recomendaciones internacionales (Desai, Smith, & Williams, 2020).

Este caso revela la realidad a la que se enfrentan hospitales ecuatorianos como el Carlos Andrade Marín en el manejo de enfermedades autoinmunes complejas como el SAF. La escasa existencia de protocolos para el manejo del SAF con HAD obliga a los profesionales a adaptar las guías internacionales a su propia realidad local. La documentación de este caso ayuda a generar conocimiento clínico importante que permita mejorar los resultados en paciente con presentaciones clínicas similares y, en este sentido, la formación de equipos multidisciplinarios especializados podría ser una forma de mejorar el manejo de casos complejos.

El presente caso permite aportar información de relevancia acerca de una manifestación del SAF poco estudiada. A pesar de que existen reportes internacionales acerca de la HAD en la población con SAF, en la literatura médica ecuatoriana no se han hecho estudios que exploren esta asociación con profundidad. El trabajo no solo enriquece la literatura existente, sino también subraya la necesidad de estudios de este tipo en la población local para investigar los factores demográficos y genéticos de la región. La recopilación de la información acerca de casos similares en Ecuador podría ayudar en el desarrollo de guías adaptadas a las necesidades de la población, contribuyendo a una mejor atención médica.

La evaluación del caso señalado pone de relieve la importancia de la detección temprana y oportuna de las complicaciones de la HAD en los pacientes con SAF. Se sugiere elaborar protocolos nacionales adaptados para el tratamiento del SAF con manifestaciones atípicas y poner en marcha estrategias para la formación del personal sanitario sobre su diagnóstico y tratamiento. De igual manera, es fundamental impulsar la investigación sobre la asociación entre SAF y HAD en las poblaciones locales, de forma tal que se logren intervenciones de tipo terapéutico más eficaces. Reforzar el acceso a las terapias avanzadas en los hospitales de referencia es indispensable para asegurar la adecuada atención de los casos graves. Sería útil,

además, investigar el uso de biomarcadores predictivos que permitan anticipar la aparición de complicaciones hemorrágicas en aquellos pacientes en riesgo alto por SAF.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIÓN

El análisis de este caso clínico evidencia la importancia crucial de realizar un diagnóstico temprano y preciso del SAF, especialmente cuando se presentan complicaciones atípicas como la HAD. Estas manifestaciones, aunque poco frecuentes, representan un gran desafío debido a su alta asociación con morbilidad y mortalidad. La detección oportuna permite implementar tratamientos dirigidos, lo que puede marcar la diferencia en la evolución clínica del paciente, reduciendo riesgos y mejorando la calidad de vida.

La coexistencia de eventos tromboticos y hemorrágicos en este paciente resalta la complejidad inherente al manejo del SAF. Este caso ilustra cómo un enfoque terapéutico individualizado es esencial para equilibrar las estrategias anticoagulantes, necesarias para prevenir nuevos eventos tromboticos, y las medidas para controlar complicaciones hemorrágicas graves. Las decisiones terapéuticas deben adaptarse a la dinámica evolutiva del cuadro clínico, considerando los riesgos potenciales y ajustando los tratamientos de manera proactiva y cuidadosa.

El manejo exitoso del paciente enfatiza la relevancia de un abordaje multidisciplinario en centros de referencia. La colaboración entre diferentes especialidades médicas permite una evaluación integral del paciente, favoreciendo la identificación temprana de complicaciones, la personalización de las intervenciones y el monitoreo continuo. La experiencia adquirida en instituciones como el Hospital Carlos Andrade Marín puede servir como modelo para la atención de casos complejos en entornos similares.

Este caso clínico subraya la importancia de documentar y analizar presentaciones raras del SAF en el contexto ecuatoriano. La literatura médica local es aún limitada en cuanto a las complicaciones inusuales de esta enfermedad, lo que resalta la necesidad de generar conocimiento adaptado a las realidades epidemiológicas, económicas y tecnológicas del país.

Los hallazgos de este estudio no solo enriquecen la comprensión del SAF en Ecuador, sino que también contribuyen al desarrollo de guías clínicas y protocolos ajustados al contexto nacional, promoviendo una atención más efectiva y equitativa.

Si bien el análisis del caso proporciona información valiosa, también pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios adicionales para abordar las limitaciones en el manejo del SAF y sus complicaciones atípicas. Es fundamental realizar investigaciones que evalúen la interacción entre diferentes modalidades terapéuticas, como los tratamientos inmunosupresores y anticoagulantes, y su impacto en la prevención de recaídas y en la reducción de complicaciones hemorrágicas. Asimismo, el desarrollo de estrategias de monitoreo específicas para identificar signos tempranos de recaídas podría mejorar significativamente los desenlaces clínicos en pacientes con SAF.

En conclusión, este caso destaca la necesidad de continuar fomentando la investigación clínica y epidemiológica en el campo del SAF, tanto a nivel local como global. La experiencia obtenida no solo representa una contribución al conocimiento científico, sino también un recurso educativo para la formación de profesionales de la salud, quienes podrán aplicar estos aprendizajes en el manejo de enfermedades autoinmunes complejas. Con ello, se busca no solo avanzar en la comprensión y tratamiento del SAF, sino también fortalecer la calidad de la atención médica en Ecuador, adaptándola a las necesidades y particularidades de su población.

CAPÍTULO VII: LIMITACIONES

Las limitaciones de este estudio son múltiples y deben ser consideradas al interpretar los hallazgos.

- El diseño basado en un único caso clínico limita la capacidad de generalizar los resultados a una población más amplia. Aunque este tipo de análisis permite un estudio profundo y detallado del caso, no puede establecer relaciones causales ni garantizar que los hallazgos sean aplicables a otros pacientes con características similares.
- Aunque los datos del paciente fueron recolectados de manera cuidadosa y ética de la historia clínica, pueden estar sujetos a sesgos de registro o a información incompleta, lo que podría afectar la precisión del análisis.
- No se incluyeron comparaciones con otros casos similares en la institución o en otros contextos, lo que habría permitido un análisis más robusto y contextualizado.
- Aunque se realizó una revisión exhaustiva de la literatura para sustentar el análisis, la disponibilidad de estudios locales sobre el SAF y sus complicaciones específicas es limitada, lo que restringe la capacidad de contextualizar los hallazgos dentro de la población ecuatoriana y de proponer protocolos adaptados a las necesidades locales.

En resumen, este estudio enfrenta limitaciones basadas en su diseño y contexto, lo que subraya la necesidad de realizar investigaciones adicionales como estudios multicéntricos y de mayor alcance, para fortalecer de esta manera la comprensión del SAF y mejorar su manejo en poblaciones diversas.

CAPÍTULO IX: RECOMENDACIONES

A partir del análisis de este caso clínico y las limitaciones identificadas, se plantean las siguientes recomendaciones para futuras investigaciones y prácticas clínicas relacionadas con el manejo del SAF y sus complicaciones:

1. Llevar a cabo investigaciones con una muestra más amplia de pacientes que presenten complicaciones atípicas del SAF, como la HAD. Esto permitiría identificar patrones clínicos, evaluar intervenciones terapéuticas y desarrollar protocolos estandarizados que sean aplicables en diferentes contextos.
2. Diseñar estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas en la prevención de recaídas y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con SAF.
3. Garantizar la disponibilidad de herramientas diagnósticas modernas, como pruebas genéticas específicas y estudios de imágenes de alta resolución, que faciliten una evaluación más precisa del SAF y de sus complicaciones en contextos con limitaciones de recursos.
4. Elaboración de protocolos de manejo ajustados a la realidad local, basados en la experiencia de casos como este y en las recomendaciones internacionales. Esto podría mejorar la atención de los pacientes en entornos con recursos limitados y estas guías deben ser accesibles para los profesionales de salud y adaptarse a las particularidades epidemiológicas y socioeconómicas de la región.
5. Implementar programas educativos dirigidos a médicos y otros profesionales de la salud para mejorar el reconocimiento, diagnóstico y manejo de las presentaciones raras del SAF.

6. Fomentar la interacción entre diferentes especialidades médicas para garantizar un enfoque integral en el manejo de pacientes con SAF.
7. Investigar tratamientos emergentes, como terapias biológicas dirigidas a la modulación del sistema inmune y estrategias personalizadas de anticoagulación, que puedan ofrecer mejores resultados en pacientes con complicaciones atípicas.
8. Priorizar la investigación en instituciones ecuatorianas para generar evidencia adaptada al contexto nacional.
9. Incluir evaluaciones del impacto emocional y social de la enfermedad en los pacientes y sus familias, donde se ofrezca apoyo psicológico y programas de rehabilitación integral que pueden mejorar significativamente los desenlaces generales y la adherencia al tratamiento.
10. Difundir los resultados obtenidos en casos clínicos como este en revistas científicas y foros académicos, lo que puede contribuir al avance del conocimiento sobre el SAF y servir de referencia para otros profesionales de la salud en el manejo de esta enfermedad.

Estas recomendaciones buscan no solo mejorar el manejo de los pacientes con SAF y complicaciones raras, sino también fortalecer la calidad de la atención médica en Ecuador y fomentar la generación de conocimientos aplicables a nivel global.

CAPÍTULO IX: BIBLIOGRAFÍA

- Abramson, S., Lief, L., & Erkan, D. (2019). Clinical insights into diffuse alveolar hemorrhage in antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reports*(21), 1-10.
- Asherson, R. A. (2020). "Primary" anti-phospholipid syndrome. *Phospholipid-binding antibodies*, 377-386.
- Bala, M., Paszek, E., Lesniak, W., Wloch-Kopec, D., Jasinka, K., & Undas, A. (2018). Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(7).
- Barbhaiya, M., Zuily, S., Naden, R., Hendry, A., Manneville, F., Amigo, M., . . . Artim-Esen, B. (2023).). The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Arthritis & Rheumatology*, 10(75), 1687-1702.
- Barrera, V., Barón, J., Arteaga, C., Montealegre, J., Marmolejo, J., & Corrales, N. (2023). Síndrome antifosfolípido y complicaciones hemorrágicas: revisión narrativa de la literatura. *Revista Colombiana de Reumatología*, 3(30), 262-269.
- Bejarano, F., Mier, C., Chavez, K., Vaca, S., & Catucuamba, N. (2023).). Síndrome antifosfolipídico obstétrico y su prevalencia en Ecuador. *Revista Información Científica*, 2(102).
- Dabit, J., Valenzuela, M., Vallejo, S., & Duarte, A. (2021). Epidemiology of antiphospholipid syndrome in the general population. *Current Rheumatology Reports*, 12(23), 85.

- Del Pino, R., Monahan, R., Huizinga, T., Eikenboom, J., & Steup-Beekman, G. (2024). Risk factors for antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*.
- Desai, H., Smith, J., & Williams, M. (2020). Diffuse alveolar hemorrhage. *Evidence-Based Critical Care: A Case Study Approach*, 253-257.
- Figuroa, G., Meade-Aguilar, J., Langenfeld, H., Gonzalez, M., Hocaoglu, M., Hanson, A., . . . Specks, U. (2023). Clinical features, risk factors, and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in antiphospholipid syndrome: A mixed-method approach combining a multicenter cohort with a systematic literature review. *Clinical Immunology*.
- Firestein, G., Budd, R., Gabriel, S., Kozetzky, G., McInnes, I., & O'Dell, J. (2022). *Tratado de Reumatología* (Vol. 2).
- Gaspar, P., Sciascia, S., & Tektonidou, M. (2024). Epidemiology of antiphospholipid syndrome: macro-and microvascular manifestations. *Rheumatology*(63), 24-36.
- Ghembaza, A., & Saadoun, D. (2020). Management of antiphospholipid syndrome. *Biomedicines*, 11(8), 508.
- Green, D. (2022).). Pathophysiology of antiphospholipid syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*. 7(122), 1085-1095.
- Helgeson, S., Heckman, A., McCain, J., Cowart, J., Maniaci, M., & Garland, J. (2018). A 32-year-old man with hypoxemia and bilateral upper-lobe predominant ground-glass infiltrates on chest imaging. *Oxford Medical Case Reports*, 10.

- Hwang, J., Shin, S., Kim, Y., Oh, Y., Lee, S., Kim, Y., . . . Lee, J. (2020). Epidemiology of antiphospholipid syndrome in Korea: a nationwide population-based study. *Journal of Korean Medical Science*, 5(35).
- Knight, J., Branch, D., & Ortel, T. (2023). Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *Bmj*, 380.
- Lee, Y., Choi, S., Ji, J., & Song, G. (2012). Association between the valine/leucine247 polymorphism of β 2-glycoprotein I and susceptibility to anti-phospholipid syndrome: a meta-analysis. *Lupus*, 8(21), 865-871.
- Manning, J., & Arachchilage, D. (2024). Dilemmas in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(22), 2156-2170.
- Martinez, M., Oostdam, D., & Abud-Mendoza, C. (2017). Diffuse alveolar hemorrhage in autoimmune diseases. *Current rheumatology reports*(9), 1-6.
- Matya-Bednarczyk, A., Swadzba, J., Iwaniec, T., Sanak, M., Dziedzina, S., Cmiel, A., & Musial, J. (2014). Risk factors for arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Research*, 2(133), 173-176.
- Meade-Aguilar, J., Parra, G., Langenfeld, H., Cartin-Ceba, R., Specks, U., Crowson, C., & Duarte-García, A. (2022). Clinical Characteristics and Factors Associated with Relapse and Mortality in Diffuse Alveolar Hemorrhage Among Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Multi-Center Retrospective Cohort. *Arthritis & Rheumatology*(74), 1248-1350.

- Milian Hernandez, E., Betancourt, L., & Daza, K. (2020). Síndrome antifosfolipídico, lupus eritematoso sistémico y tromboembolismo pulmonar. *Revista Cubana de Reumatologia*, 3(22).
- Mirouse, A., Parrot, A., Audigier, V., Demoule, A., Mayaux, J., Géri, G., . . . Saadoun, D. (2020). Severe diffuse alveolar hemorrhage related to autoimmune disease: a multicenter study. *Critical Care*(24), 1-10.
- Navarro, D., Castillo, C., Majluf, K., Espejo, G., Carmona, P., Moreno, M., . . . Isordia, I. (2018). Impact of classical risk factors for arterial or venous thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2(62), 834-862.
- Olivares, C., Torres, R., Rosselli, C., Olivares, O., Baños, J., Rojas, L., . . . Rodríguez, D. (2015). Síndrome antifosfolípido primario con. *Revista Colombiana de Nefrología*, 2(1), 52-55. doi:<http://doi.org/10.22265/acnef.2.1.196>
- Pablo, R., Cacho, P., López, M., Calvo, V., Riancho, L., & Martínez, V. (2022). Risk factors for the development of the disease in antiphospholipid antibodies carriers: a long-term follow-up study. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2(62), 354-362.
- Park, J. (2021). Treatment of diffuse alveolar hemorrhage: controlling inflammation and obtaining rapid and effective hemostasis. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 793.

- Pengo, V., Denas, G., Zoppellaro, G., Jose, S., Hoxha, A., Ruffati, A., . . . Prisco, D. (2018). Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *The Journal of the American Society of Hematology*, 13(132), 1365-1371.
- Popper, H., & Murer, B. (2020). Alveolar Hemorrhage. *Pulmonary Pathology: A Practical Guide*, 521-531.
- Reig, A., Valverde, E., Lluell, A., Soares, J., Pardos, J., & Miro, F. (2022).). Pathogenesis, diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine*, 3(11), 675.
- Rodriguez, A., Fiu, E., Gonzalez, M., & Milian, J. M. (2023). Factores de predicción relevantes en la supervivencia de pacientes con síndrome antifosfolípido. *Medicentro Electrónica*, 4(27).
- Rodziewicz, M., & D’Cruz, D. (2019). An update on the management of antiphospholipid syndrome. *herapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*.
- Ruzdija, D., Bertolo, A., Pandya, S., & Amareneni, A. (2023). A Case Report of Refractory Diffuse Alveolar Hemorrhage as a Complication of Antiphospholipid Syndrome and Review of Its Management. *Cureus*, 10(15).
- Sammaritano, L. R. (2020). Antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 1(34).
- Sarinc, Z., Koksall, D., Karcioğlu, O., Amargan, B., Sari, A., Babaoglu, E., . . . Apras Bilgen, S. (2021). Pulmonary manifestations of antiphospholipid syndrome: a

retrospective analysis of 67 patients. *Journal of Thrombosis and Thombolysis*(52), 640-645.

Sayar, Z., Moll, R., Isenberg, D., & Cohen, H. (2021). Thrombotic antiphospholipid syndrome: a practical guide to diagnosis and management. *Thrombosis Research*(198), 213-221.

Sciascia, S., Sanna, G., Khamashta, M., Cuadrado, M., Erkan, D., Andreoli, L., & Bertolaccini, M. (2015). The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 11(74), 2028-2033.

Seth, I., Bhagavata, S., Bulloch, G., Frankel , A., Hsu, K., Pssam, F., . . . Corte , T. (2022). Diffuse alveolar haemorrhage as a rare complication of antiphospholipid syndrome. *Respirology Case Reports*, 5(10).

Stoots, S., Lief, L., & Erkan, D. (2019). Clinical insights into diffuse alveolar hemorrhage in antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reports*(21), 1-10.

Tektonidou, M., Andreoli, L., Limper, M., Amoura, Z., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., . . . Ward, M. (2019). EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(10), 1296-1304. doi:<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>

Truglia, S., Stevens, S., Kaplan , D., Wang, T., Branch, D., Groat, D., . . . Lloyd, J. (2022). Relationship between gender differences and clinical outcome in patients with the antiphospholipid syndrome. *Frontiers in Immunology*(13).

- Valverde, A., Vargas, R., & Vargas, L. (2020). Diagnóstico y manejo del síndrome antifosfolípido catastrófico. *Revista Médica Sinergia*, 3(5).
- Vandeveldel, A., & Devreese, K. (2022). Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome: insights and hindrances. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11), 2164.
- Woller, S., Stevens, S., Kaplan, D., Wang, T., Branch, D., Groat, D., . . . Lloyd, J. (2022). Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Advances*, 6(6), 16661-1670.
- Xourgia, E., & Tektonidou, M. (2021).). An update on antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reports*, 12(23), 84.
- Xourgia, E., & Tektonidou, M. (2021). An update on antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reports*, 12(23), 84.
- Yachoui, R., Sehgal, R., Amlani , B., & Goldberg , J. (2015). Antiphospholipid antibodies-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 55(6), 652-657. doi:<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.10.013>