

Revisión de la literatura

Mecanismos moleculares que explican la asociación entre el síndrome antifosfolípidos y el aborto recurrente. Revisión de la literatura.

Molecular Mechanisms Explaining the Association Between Antiphospholipid Syndrome and Recurrent Miscarriage. A Literature Review.

María Camila Solarte-Olarte^{1,a}, Laura Sofía Suárez-Hidalgo^{1,a}, Laura Alejandra Velandia-Perea^{1,a}, Sandra Moreno-Correa^{2,a}

1. Médica.
 2. Odontóloga, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctora en Educación (c), Profesora del Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

María Camila Solarte-Olarte
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8182-0486>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)
E-mail: camilasolarte1203@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 07 de junio de 2023.
ACEPTADO: 11 de octubre de 2024.

RESUMEN

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es un trastorno autoinmune que se caracteriza por la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) que conllevan a un estado protrombótico e inflamatorio. Durante el embarazo tendrá como principales manifestaciones clínicas el aborto espontáneo, la trombosis recurrente, entre otras complicaciones. La fisiopatología del SAF es extensa y se desconocen con claridad todos los mecanismos fisiopatológicos primarios involucrados, sin embargo, hasta ahora se sabe que se trata de un efecto negativo directo de los aPL sobre la placentación y las células endoteliales, además de generar efectos proinflamatorios como la activación desregulada del sistema del complemento, reclutamiento de neutrófilos, monocitos y plaquetas activadas que conlleva a una reducción de la capacidad de invasión del trofoblasto lo que deriva en una insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento intrauterino y posteriormente la pérdida fetal.

Palabras clave: Embarazo, aborto recurrente, síndrome antifosfolípido, mujer, anticuerpos anti cardiolipina, anticoagulante lúpico, infertilidad.

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder characterized by the persistent presence of antiphospholipid antibodies (aPL), leading to a prothrombotic and inflammatory state. During pregnancy, APS is primarily associated with spontaneous miscarriage, recurrent thrombosis, and other complications. The pathophysiology of APS is complex, and the primary mechanisms involved are not yet fully understood. However, current evidence suggests that aPL exert a direct negative effect on placentation and endothelial cells, in addition to promoting proinflammatory responses such as dysregulated complement system activation, recruitment of neutrophils, monocytes, and activated platelets. These processes ultimately reduce trophoblast invasion capacity, leading to placental insufficiency, intrauterine growth restriction, and, consequently, fetal loss.

Key words: Pregnancy, recurrent miscarriage, antiphospholipid syndrome, woman, anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant, infertility.

Solarte-Olarte MC, Suárez-Hidalgo LS, Velandia-Perea LA, Moreno-Correa S. Mecanismos moleculares que explican la asociación entre el síndrome antifosfolípidos y el aborto recurrente. Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(4):53-60.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido se define como un trastorno autoinmune que se caracteriza por la presencia de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, que causa pérdidas recurrentes en el embarazo de forma precoz, pérdida fetal y/o morbilidad materna debido a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Se sabe que el SAF tiene una fuerte asociación con los abortos recurrentes,^{1,2} sin embargo, los avances en la investigación no han logrado dilucidar las rutas moleculares específicas involucradas en esta relación y lograr un consenso de dichos procesos.

En diversos estudios se fundamenta la relación de estas dos patologías, por ejemplo, se ha evidenciado que la presencia de anticoagulante lúpico (AL) se asocia con resultados adversos en el embarazo como muerte fetal, aborto espontáneo recurrente, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia y eclampsia.³⁻⁷ En la literatura, se propone como mecanismo primario de la interacción entre ambas patologías una inflamación de la placenta y las células endoteliales causada por estos anticuerpos; además, también se ha descrito que estos causan una activación excesiva del sistema del complemento.

Por lo anterior, hacen falta artículos que expliquen la relación molecular concreta entre el síndrome antifosfolípidos y el aborto recurrente; por lo tanto, en el siguiente escrito se realizó una revisión de la literatura con el fin de abordar dicha brecha de conocimiento, es decir, identificar los mecanismos moleculares que explican la asociación entre el síndrome antifosfolípidos y el aborto recurrente.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura acerca del tema en la base de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (a través del motor de búsqueda Pubmed), mediante las pautas de la declaración Prisma, usando las palabras clave “*Antiphospholipid Syndrome*” y “*Abortion*” obtenidos del *Medical Subject Headings* (MeSH) combinados entre sí con el conector booleano “AND”. Se tuvieron en cuenta diferentes tipos de estudios, entre los cuales se encontraron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de la literatura, metaanálisis y revisiones de tema, del sexo femenino, publicados en inglés entre el año 2013 y 2023 (ventana de 10 años). Inicialmente, se identificaron 1230 artículos, al aplicar el filtro “idiomas” (inglés) se seleccionaron 1035 artículos. Luego se seleccionaron 276 artículos al aplicar el filtro “fecha de publicación” (2013-2023), posteriormente se identificaron 85 artículos al aplicar el filtro “tipo de artículo” (revisiones sistemáticas de la literatura, revisiones de tema y, ensayos clínicos), después, al aplicar el sexo (femenino) se seleccionaron 76 artículos. Finalmente, se incluyeron 19 artículos que daban respuesta a la pregunta de investigación (Figura 1).

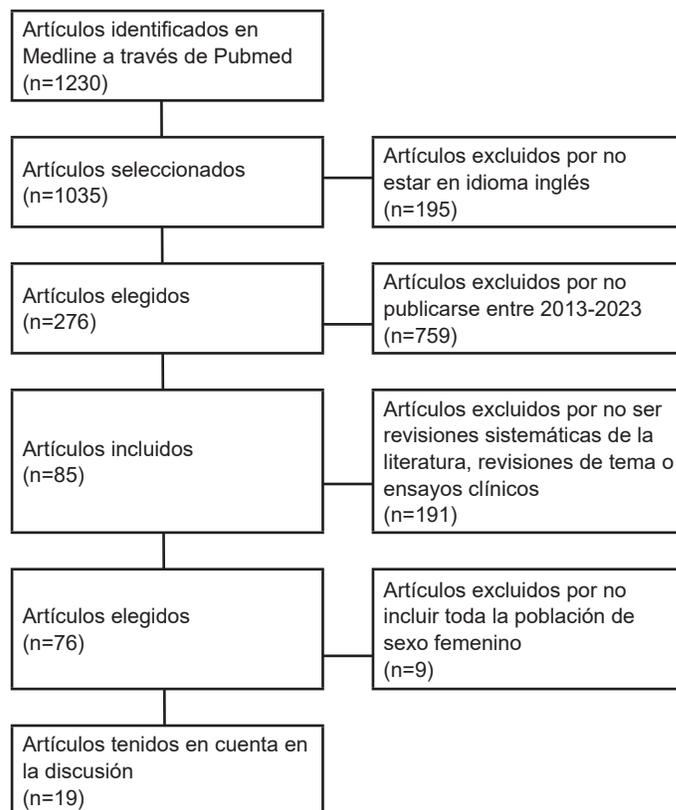


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de artículos de acuerdo con la metodología PRISMA.⁸

RESULTADOS

El análisis biométrico de los 19 artículos usados en esta revisión incluyó los artículos que se publicaron entre 2013 y 2023, siendo el año más común 2014 con cinco artículos, seguido de 2019 con dos artículos, 2013 con dos artículos, 2016 con dos artículos, 2017 con dos artículos y 2020 con dos artículos, mientras que, en los años 2023, 2015, 2021, y 2018 se publicó un artículo relacionado (Figura 2).

Asimismo, el mayor número de artículos corresponde a 15 revisiones de tema, seguido de dos revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis, una revisión de la literatura y reporte de caso y un estudio clínico prospectivo aleatorizado (Figura 3).

Respecto al país donde se realizó el estudio, cinco artículos resultaron procedentes de Estados Unidos, cuatro de China, dos de Italia, dos de Holanda, dos de Brasil, uno de México, uno de una colaboración entre Reino Unido, Dinamarca e Italia, uno de una colaboración entre Lebanon e Inglaterra y, un artículo resultó de una colaboración entre Australia, Japón y Estados Unidos (Figura 4).

Con respecto a la pregunta de investigación, de los 19 artículos incluidos en la revisión 16 exponen explícitamente las vías moleculares que relacionan el síndrome antifosfolípidos con el aborto recurrente; además uno de los artículos explica la fisiopatología general del síndrome antifosfolípidos, en donde se incluye la trombosis como manifestación principal; otro de los artículo describe la activación de la vía del complemento de forma general en la fisiopatología del síndrome antifosfolípidos sin mencionar a los abortos recurrentes; finalmente, otro artículo habla de las complicaciones obstétricas de la enfermedad. Por lo tanto, el 84% de los artículos describen una relación entre el síndrome antifosfolípidos y el aborto recurrente, por medio de vías moleculares reproducibles (Figura 5).

DISCUSIÓN

Relación entre el síndrome antifosfolípidos y el aborto recurrente

En los artículos incluidos se analizaron las vías que explican la relación entre el síndrome antifosfolípidos y el aborto recurrente; la literatura revisada da cuenta de que la causa principal de los abortos recurrentes en los pacientes con síndrome antifosfolípidos se debe a una trombosis de vasos placentarios, sin embargo, en una revisión propuesta por Meroni *et al*⁹ se menciona que aunque las oclusiones trombóticas eran una característica común en la placenta de mujeres con aPL positivos, dichas lesiones no eran características de las mujeres con síndrome antifosfolípidos y con anticuerpos negativos que habían sufrido abortos y, por lo tanto se empezó a describir que las anomalías en la decidualización y en la remodelación vascular podían ocurrir aun en ausencia de lesiones trombóticas, llevando a que se empezaran a describir otras vías moleculares que explicarían dicha relación; no obstante, en otro de los artículos incluidos, escrito por Kutteh *et al*¹⁰ se menciona que la trombosis continua siendo la hipótesis principal de las complicaciones obstétricas relacionadas con el síndrome antifosfolípidos.

La mayoría de los artículos coinciden en que las rutas se caracterizan principalmente por un proceso inflamatorio iniciado por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, lo que tiene efecto sobre las células trofoblásticas y deciduales al momento de la implantación. Dos de los artículos incluidos mencionan a los anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I como el factor principal de inicio para dicha vía inflamatoria,^{10,11} los cuales son capaces de unirse a la B2 glicoproteína 1 (B2GP1) e inducir la respuesta inflamatoria por medio de la estimulación de moléculas de adhesión endotelial, la secreción de citoquinas proinflamatorias, la activación de vías del complemento y causando por último a eventos procoagulantes; en otro de los artículos¹¹ se describe que los anticuerpos podrían activar de forma indirecta la vía clásica del complemento, llevando igualmente a una respuesta inflamatoria¹¹

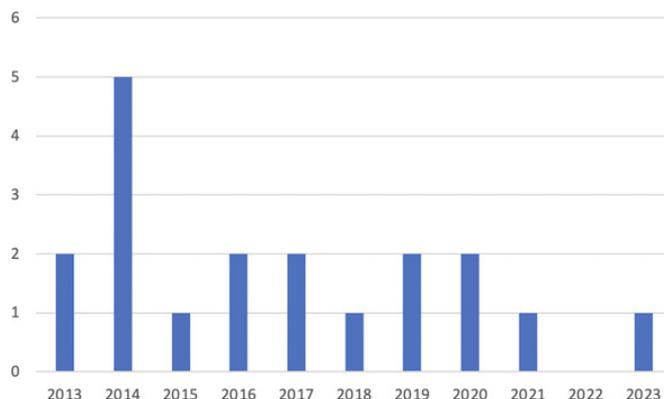


Figura 2. Artículos por año de publicación.

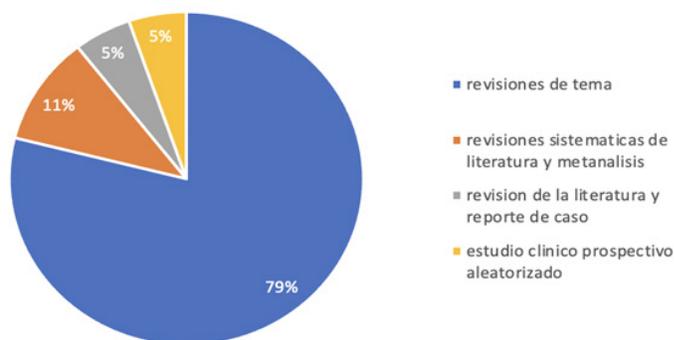


Figura 3. Artículos por tipo de estudios.

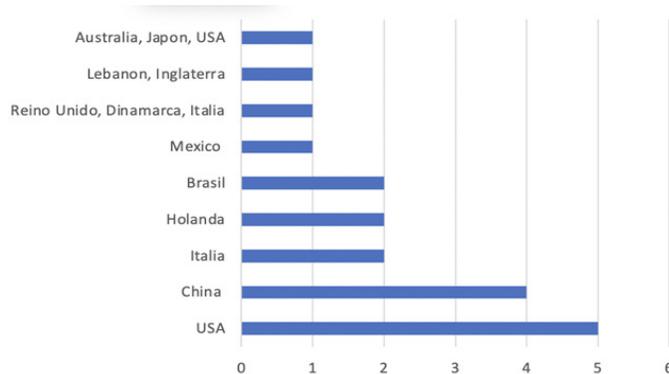


Figura 4. Artículos por país.

que conduce a daño del trofoblasto y disfunción placentaria.¹² Entre otras vías descritas se encuentra la establecida por Kwak-Kim *et al*, Kutteh *et al*, Schreiber K *et al*, Rambaldi MP *et al* y de Jong PG *et al*,^{10,13-16} que mencionan qué otra vía de trombosis placentaria podría ser el daño en la protección anticoagulante de la molécula Anexina A5 en estas pacientes. Por último, el artículo incluido escrito por Oliveira *et al*⁴ presenta a la disminución en la reserva ovárica como causa adicional de síndrome antifosfolípidos y los abortos recurrentes.

Vías moleculares

Como se mencionó anteriormente, las vías moleculares que explican la relación entre el síndrome antifosfolípidos y el aborto recurrente aun no son bien entendidas, sin embargo, según la literatura revisada la mayoría propone un papel fundamental de los anticuerpos anti-B2 glicoproteína 1, que se unen a la proteína del mismo nombre en diferentes tipos de células, como por ejemplo células endoteliales, trofoblásticas, monocitos, neutrófilos y plaquetas activadas; en los siguientes subtítulos se mencionan las vías moleculares que involucran a los anticuerpos anti B2 glicoproteína 1 como parte fundamental de la fisiopatología del aborto recurrente y el síndrome antifosfolípidos.

Activación celular

La B2GPI es una apolipoproteína H, es decir, es una proteína plasmática catiónica de cadena única que cuenta con cinco dominios homólogos, aunque su papel no es muy claro, parece que tiene una actividad inhibitoria potencial de la trombosis al disminuir la conversión de protrombina a trombina en las plaquetas y así inhibir la cascada de coagulación intrínseca.¹⁰

Esta glicoproteína tiene una conformación diferente dependiendo de la fase en el cual se encuentre, en su fase fluida (plasmática) su conformación es circular y el dominio 1 (D1) se une con el dominio 5 (D5), sin embargo, al contacto con estructuras cargadas negativamente la conformación cambia, permitiendo la unión del D1 con el anticuerpo específico en la membrana celular; por otra parte B2GPI también tiene una distribución tisular,⁹ encontrándose en grandes cantidades basales en células endoteliales decíduales, sincitio trofoblásticas y trofoblásticas.

Adicionalmente, B2GPI tiene dos configuraciones bioquímicas: una forma reducida y una oxidada, su importancia radica en que los aPL tienen mucha mayor afinidad por su forma oxidada; se han encontrado niveles elevados de B2GPI total con una disminución de los niveles de B2GPI en su forma reducida y probablemente niveles altos de B2GPI en su forma oxidada, lo que sugiere que depósitos elevados de su configuración oxidada pueden conducir a la localización selectiva de aPL debido a su afinidad y en este orden de ideas a la formación de trombos en lugares específicos.⁹

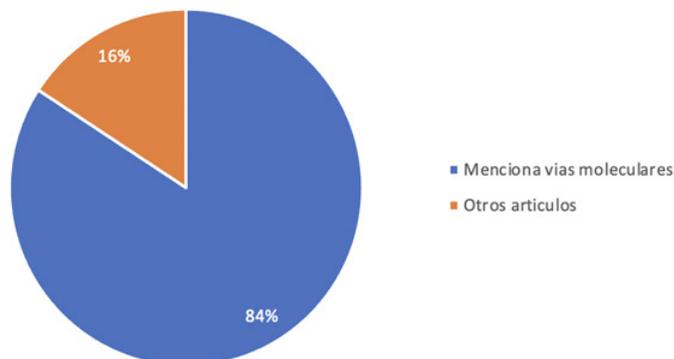


Figura 5. Artículos incluidos que explican las vías moleculares entre el síndrome antifosfolípidos y abortos recurrentes.

Adhesión celular y activación de moléculas proinflamatorias

La unión de los aPL en los tipos de células ya mencionados podría promover la inflamación y posteriormente los procesos trombóticos por medio de la activación del endotelio, al incrementar la expresión de moléculas de adhesión celular como E-selectina, molécula de adhesión vascular celular I (VCAMI), molécula de adhesión intracelular I (ICAMI) y factor tisular (TF); además de una mayor síntesis y secreción de citoquinas proinflamatorias como interleuquina IL-1B, IL6, IL8, proteína quimiotáctica de monocitos (MCP1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-A);¹⁷ lo anterior se relaciona con la evidencia de que existe una perturbación del equilibrio de linfocitos TCD4+ Th1/Th2, en donde hay una mayor inclinación hacia el perfil proinflamatorio Th1 en las pacientes embarazadas con SAF,¹⁸ por lo tanto, existiendo una mayor secreción de las moléculas ya mencionadas y, una mayor respuesta inflamatoria. El mecanismo inflamatorio del síndrome antifosfolípidos es un tema controversial, pues mientras la evidencia sugiere que se han encontrado mayores cantidades de citoquinas proinflamatorias en el plasma de pacientes con SAF en comparación a pacientes sanos, otros estudios histopatológicos de tejidos como piel, riñones y pulmones sugieren que no hay presencia de inflamación en pacientes que han tenido eventos trombóticos; no obstante, en estudios en ratones en los que se administró grandes cantidades de IgG aPL se encontraron grandes infiltrados inflamatorios a nivel de la decidua, sin embargo, esto no se observó en otros modelos animales en donde las pérdidas fueron producto de bajas dosis de IgG aPL, lo que sugiere que otros mecanismos no inflamatorios podrían estar involucrados.⁹

Activación del sistema del complemento

La activación de la cascada del complemento constituye una piedra angular en la explicación de los eventos obstétricos y trombóticos. Este sistema hace parte fundamental de la inmunidad

innata y está conformado por diversas proteínas plasmáticas y de la membrana celular; se describen 30 proteínas en su totalidad y usualmente estas circulan en su forma inactiva, como precursores enzimáticos. Este sistema se va a encargar de proteger al huésped contra las infecciones, es decir, va a responder a estímulos infecciosos, activándose y ejerciendo una proteólisis sobre otras proteínas propias del sistema para así permitir que se dé la activación en forma de cascada; lo cual permitirá que cumpla con sus funciones efectoras mediante tres vías que lo componen. Una vez el sistema se activa, este contará con cuatro funciones efectoras, como lo son: opsonización, inflamación, lisis celular y eliminación de complejos inmunes.¹⁹

Como mencionamos anteriormente la cascada del complemento se compone de tres vías:¹¹

1. Vía clásica: Es iniciada por la unión multivalente de los fragmentos del anticuerpo que se unen al complejo C1.
2. Vía de la lectina: Se da por la unión de azúcares específicos de los microbios con proteasas asociadas a lectina.
3. Vía alternativa: Se compone por la escisión espontánea de bajos grados de C3 en el plasma.

Estas tres vías van a converger en la formación de la C3 convertasa, la cual a su vez se va a escindir para generar así C3a y C3b. C3b conducirá al montaje de la C5 convertasa y, posteriormente se mediará la escisión de esta, generando los fragmentos C5a y C5b. La molécula C5a es quimiotáctica, por lo que se encargará del reclutamiento y estímulo de leucocitos y células endoteliales, lo que generará inflamación pues se van a liberar citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión. Posteriormente, C5b se une a la superficie celular y activa a C6; la molécula C6 junto a C5 se unen y se encargan de activar a C7, la cual se insertará en la membrana plasmática; posteriormente el complejo activará a C8 que también se inserta en la membrana plasmática, para que finalmente la proteína C9 se polimerice, se una al complejo y se inserte en la membrana plasmática en forma de Poli-C9, siendo el producto final un complejo denominado MAC, formado por C5b, C6, C7, C8 y Poli-C9.^{11,19} El complejo MAC al estar insertado en la membrana, daña a las células endoteliales y trofoblásticas, activando vías proinflamatorias; todos estos productos generados por la activación del complemento van a contribuir fuertemente a la trombosis pues aumenta la respuesta inflamatoria de los leucocitos y el endotelio, incrementando entonces la coagulación.

Lo anterior es de vital importancia para el entendimiento de los eventos obstétricos y trombóticos en el SAF, pues la activación del complemento no solo inicia, sino que amplifica de manera notable las características celulares de este síndrome, es decir, la expresión del factor tisular, la agregación plaquetaria y la activación de células endoteliales. Paralelamente, la generación de la molécula C5a favorece e impulsa la inflamación vascular, pues

se ha evidenciado que la unión de C5a con su receptor C5aR en modelos roedores regula positivamente la expresión del factor tisular, el cual se considera un mecanismo de coagulación mediado por aPL y trombosis diseminada; además conduce a la lesión del trofoblasto y al desequilibrio del factor angiogénico en la lesión fetal inducida por aPL.¹¹

En los ratones se ha podido observar que en la pérdida del embarazo inducido por aPL y en la restricción del crecimiento intrauterino las moléculas C4, factor B, C3, C5 y C5aR son necesarias para la generación de lesiones placentarias.¹¹ Adicionalmente, según diversos estudios se ha demostrado que en pacientes con SAF el depósito del complemento se encuentra en la placenta; así mismo, pacientes con aPL tienen niveles elevados circulantes de fragmentos como Bb y C3a, además de que se ha evidenciado niveles elevados de C4d en el trofoblasto de estas pacientes, por lo que es sugerente que el sistema del complemento sí participa en la lesión placentaria.

Hipótesis de los dos golpes (*hits*)

Se han descrito dos variantes clínicas principales del SAF: vascular y obstétrica, en donde la primera se relaciona con la presencia de trombosis, mientras que la segunda se relaciona con la morbilidad durante el embarazo.⁹ En ambas presentaciones se ha descrito que son necesarios dos golpes (*hits*) para que sucedan los eventos trombóticos, por lo tanto, la presencia de los aPL incrementa el riesgo de eventos procoagulantes, pero su presencia no es suficiente para que eso suceda y, es necesario de otro evento trombogénico (segundo golpe), el cual podría corresponder a procesos inflamatorios causados por ejemplo por trauma, infecciones o estasis venosa.¹⁷ Sin embargo, en el caso de la presentación obstétrica se ha demostrado que no es necesario la presencia del segundo golpe, esto evidenciándose por medio de estudios en los que después de la infusión de aPL en ratones embarazadas se ha inducido la trombosis sin la presencia de otros factores y, en los que se cree podrían intervenir características propias del embarazo como cambios fisiológicos, el ambiente hormonal o las grandes cantidades basales de B2GP1 que se pueden encontrar a nivel del sincitiotrofoblasto.^{9,20}

Trombosis y abortos recurrentes

El endotelio sano favorece la actividad anticoagulante del sistema de la proteína C, pero también secreta y expresa inhibidores del factor tisular, inhibe la actividad plaquetaria por medio de la secreción de óxido nítrico e inhibe la interacción de las células sanguíneas con componentes de la matriz extracelular; sin embargo, ante procesos proinflamatorios como los ya descritos hay una disfunción endotelial y este adquiere características procoagulantes.²⁰ Además, se ha descrito que la activación del complemento puede llevar a una mayor expresión de factor tisular, y por ende,

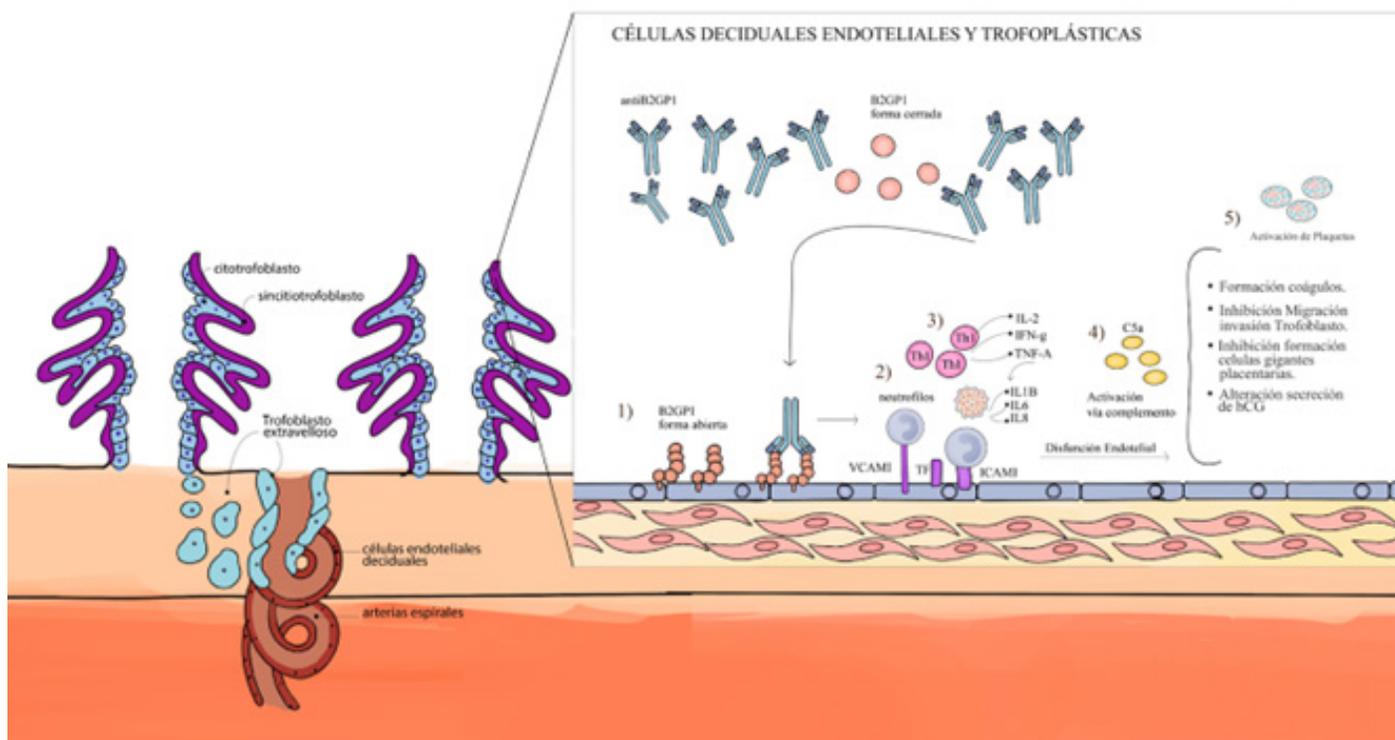


Figura 6. Vías moleculares del síndrome de antifosfolípidos y el aborto recurrente. Los números indican los eventos que suceden en la fisiopatología que explica la relación entre ambos eventos. 1. Los aPL específicos se unen a la beta 2 glicoproteína. 2. Dicha unión promueve la expresión de moléculas de adhesión celular y por lo tanto una mayor activación de células como neutrófilos y monocitos-macrófagos. 3. Los neutrófilos secretan citoquinas proinflamatorias y los linfocitos Th1 secretan factores como IL-2, TNF-A e INF-g que potencializan una mayor activación de neutrófilos y monocitos-macrófagos. 4. El ambiente proinflamatorio promueve la activación de la vía clásica del complemento. 5. Los procesos proinflamatorios producen una disfunción endotelial con adquisición de propiedades procoagulantes, llevando a trombosis, inhibición de la migración e invasión del trofoblasto, inhibición de la formación de células gigantes placentarias y alteración en la secreción de hCG. Fuente: Autoras.

a un mayor estado procoagulante por medio de la activación de las vías de la coagulación,¹⁰ no obstante, la participación de la trombosis como mecanismo principal de las pérdidas recurrentes en pacientes con SAF es discutido, pues al examinar histológicamente la placenta de mujeres con abortos recurrentes se ha encontrado una invasión inadecuada del citotrofoblasto (54%), alteración de la formación del sincitio (44%), tromboembolismos en vasos deciduales (33,9%) y un infiltrado aumentado de células CDK CD57+,^{29,6} siendo la característica principal la alteración de la invasión del citotrofoblasto antes que la presencia de trombos en vasos endometriales; asimismo, en ratones que recibieron IgG aPL no se encontraron restos de fibrina o trombos en la decidua.¹³ Es decir, las principales consecuencias de la unión de los antiB2 glicoproteína 1 a las células trofoblásticas y células endoteliales deciduales sería la capacidad que tienen estos anticuerpos de alterar la migración e invasión del trofoblasto, de inhibir la formación de células gigantes multinucleadas placentarias y de alterar

la secreción de gonadotropina coriónica humana (hCG), lo que se ha demostrado gracias a estudios *in vitro*;^{3,10,21} sin embargo, hacen falta artículos que determinen más a profundidad el papel de la trombosis y los procesos inflamatorios en la fisiopatología de los abortos recurrentes y el síndrome antifosfolípidos (Figura 6).

Tratamiento propuesto

La literatura revisada propone diferentes esquemas de tratamientos para el síndrome antifosfolípido obstétrico, postulando el uso de dosis bajas de aspirina, terapia dual de aspirina con heparinas, aspirina con corticosteroides, Eculizumab, inmunoglobulina intravenosa; por ejemplo, Dimitriadis *et al*⁶ recomienda ampliamente el tratamiento con aspirina y heparina ya que mejora las tasas de nacidos vivos en mujeres con síndrome antifosfolípidos y aborto recurrente; se elige un esquema dual ya que el uso único de aspirina es menos eficaz para el tratamiento de aborto recurrente. La

efectividad de estos fármacos no solo es mediada por su acción anticoagulante, sino por los efectos reguladores, antiinflamatorios y protectores que estos tienen. La aspirina actúa como un regulador al inhibir el tromboxano A2 logrando así mantener el balance con las prostaglandinas,²¹ por otro lado, la heparina de bajo peso molecular actúa directamente en varios momentos de la fisiopatología del síndrome antifosfolípido en el embarazo al inhibir la activación del complemento e impedir la unión de aPL a las células trofoblásticas, lo que permite que se dé una invasión adecuada del trofoblasto a la placenta.¹⁰

Otras terapias como el uso de corticoesteroides como la Prednisona fueron propuestos para evitar la respuesta inflamatoria de la decidua evidenciada en mujeres embarazadas con aborto recurrente y SAF, sin embargo, en la literatura hay tres artículos que reportan que su uso no tiene beneficios en el desarrollo del embarazo y por el contrario no recomiendan su uso ya que genera efectos adversos para la madre como hipertensión del embarazo y diabetes gestacional, y para el feto causando parto pretérmino y bajo peso al nacer.^{9,10,21}

A medida que se describen las vías moleculares específicas que relacionan el SAF con el aborto recurrente se plantean nuevos blancos farmacológicos y se proponen nuevos fármacos como tratamiento, aunque muchos de estos todavía están en estudios, algunos adelantos son bastante prometedores.

En la vía de la activación del complemento Erkan *et al*, Schreiber *et al* y De Jesús *et al* postulan al Eculizumab como una de las posibilidades de tratamiento ya que esta inhibe la escisión de C5 en C5a y C5b, impidiendo la generación de MAC,^{11,12,14} aunque aún hacen falta más estudios para establecer su importancia en el tratamiento. Además, Erkan *et al* también propone un tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-C5 o péptidos antagonistas de C5aR con el fin de mitigar la trombosis en ratones con síndrome antifosfolípido.¹¹

Otras opciones terapéuticas postuladas por De Jesús *et al* es la hidroxiclороquina que puede ser utilizada por sus efectos inhibitorios sobre citoquinas proinflamatorias, receptores tipo Toll, y por su capacidad para disociar el complejo aPL IgG-β2GP. También propone tratamientos como los bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral alfa, Terapia antiagregante doble y estatinas, sin embargo, todas estas alternativas de manejo son carentes de evidencia y se hace necesario hacer más estudios y ensayos clínicos que puedan demostrar la efectividad de estos y los beneficios para la mujer con SAF y aborto recurrente.

Adicionalmente, debido a que se ha visto que los ratones que tienen deficiencia de los receptores C3, C5, C5a y C6 tienen una buena resistencia a la trombofilia inducida por los aPL y por ende, a la activación de células endoteliales. Se ha propuesto un

tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-C5 o péptidos antagonistas de C5aR con el fin de mitigar la trombosis en ratones con SAF, adicionalmente, se ha visto que la heparina además de ser un anticoagulante tiene efectos anti-complemento, por lo que esto podría explicar su efectividad en pacientes con síndrome antifosfolípido.

CONCLUSION

Las vías moleculares que relacionan el síndrome antifosfolípidos con los abortos recurrentes aún no están completamente estudiadas y, aunque se pensó en un principio que la fisiopatología involucra principalmente la trombosis de vasos placentarios, la literatura reciente ha podido esclarecer que los mecanismos son mucho más complejos e involucran principalmente la inflamación, aunque el rol patogénico permanece siendo controversial. Con respecto a los anticuerpos antifosfolípidos, la mayoría de la literatura publicada sugiere a los antiB2 glicoproteína 1 como principal anticuerpo desencadenante de los mecanismos que llevan a los abortos recurrentes y a las complicaciones obstétricas relacionadas, sin embargo, teniendo en cuenta que en el síndrome antifosfolípidos también se hallan presentes otros anticuerpos como el anticoagulante lúpico y la anticardiolipina, hacen falta más estudios que determinen el rol de estos en la fisiopatología descrita. El tratamiento dual de bajas dosis de aspirina con Heparinas es al día de hoy el que mayor evidencia de eficacia tiene frente a la prevención de abortos recurrentes en mujeres con SAF, pero la descripción de nuevas vías fisiopatológicas ha permitido proponer nuevos blancos farmacológicos, como por ejemplo, el bloqueo de la vía clásica del complemento usando anticuerpos monoclonales anti C5 para mitigar la trombosis; también se ha planteado el uso de hidroxiclороquina, gracias a su capacidad de bloquear al complejo aPL IgG-β2GP; sin embargo, aunque estos tratamientos suenan prometedores por su acción en las vías moleculares, aun hacen falta estudios que demuestren su efectividad, seguridad e indicaciones para su empleo.

REFERENCIAS

1. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020; 34(1):101463. DOI: 10.1016/j.berh.2019.101463
2. Ávila Darcia S, Gutiérrez Gómez J. Aborto recurrente. *Med Leg Costa Rica.* 2017; 34(1):226-36.
3. Clark KEN, Giles I. Updates on the antiphospholipid syndrome. *Medicine (Abingdon).* 2022; 50(1):47-54. DOI: 10.1016/j.mpmed.2021.10.008
4. Rodrigues Vde O, Soligo Ade Ge S, Pannain GD. Antiphospholipid syndrome and infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019; 41(10):621-627. DOI: 10.1055/s-0039-1697982
5. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010; 376(9751):1498-509. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X

6. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1):98. DOI: 10.1038/s41572-020-00228-z
7. Xu J, Chen D, Duan X, Li L, Tang Y, Peng B. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019; 98(12):1523-33. DOI: 10.1111/aogs.13665
8. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Loannidis J, *et al*. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009; 6(7):e1000100. DOI: 10.1136/bmj.b2700
9. Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, Chighizola CB, Durigutto P, Tedesco F. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: Same antibodies but different diseases? *Nature Reviews Rheumatology*. 2018; 14(7):433-40. DOI: 10.1038/s41584-018-0032-6
10. Kutteh WH, Hinote CD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2014; 41(1):113-32. DOI: 10.1016/j.ogc.2013.10.004
11. Erkan D, Salmon JE. The role of complement inhibition in thrombotic angiopathies and antiphospholipid syndrome. *Turkish Journal of Hematology*. 2016; 33(1):1-7. DOI: 10.4274/tjh.2015.0197
12. De Jesús GR, Rodrigues G, de Jesús NR, Levy RA. Pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome: What is the impact of treatment? *Current Rheumatology Reports*. 2014;16(2):403. DOI: 10.1007/s11926-013-0403-6
13. Kwak-Kim J, Agcaoili MS, Aleta L, Liao A, Ota K, Dambaeva S, *et al*. Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 2013; 69(6):596-607. DOI: 10.1111/aji.12114
14. Schreiber K, Radin M, Sciascia S. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017; 29(6):397-403. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000406.
15. Rambaldi MP, Mecacci F, Guaschino S, Paidas MJ. Inherited and acquired Thrombophilias. *Reprod Sci*. 2014; 21(2):167-82. DOI: 10.1177/1933719113497282
16. de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2013; 19(6):656-73. DOI: 10.1093/humupd/dmt019.
17. Xie H, Sheng L, Zhou H, Yan J. The role of TLR4 in pathophysiology of antiphospholipid syndrome-associated thrombosis and pregnancy morbidity. *British Journal of Haematology*. 2013; 164(2):165-76. DOI:10.1111/bjh.12587
18. Wang M, Zhang P, Yu S, Zhou G, Lv J, Nallapothula D, *et al*. Heparin and aspirin combination therapy restores T-cell phenotype in pregnant patients with antiphospholipid syndrome-related recurrent pregnancy loss. *Clinical Immunology*. 2019; 208:108259. *Clin Immunol*. 2019; 208:108259. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108259
19. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular*. Décima Edición. Elsevier; 2022.
20. Urbanus R, de Groot P. Antiphospholipid syndrome—not a noninflammatory disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2015;41(06):607-14. *Semin Thromb Hemost*. 2015; 41(6):607-14. DOI: 10.1055/s-0035-1556725.
21. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody syndrome and reproduction. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2014; 26(4):260-5. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000086