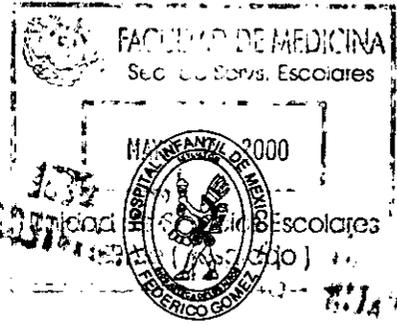


11255

3
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

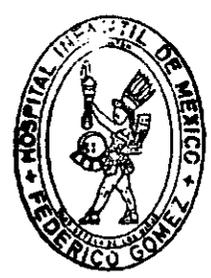
**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA SUBESPECIALIDAD
EN REUMATOLOGIA PEDIATRICA**

**SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO Y TROMBOSIS,
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO**

TESISTA: DRA. CLAUDIA IRENE GONZALEZ URBAN

ASESORES:

**DRA. MA. DEL ROCIO MALDONADO VELAZQUEZ
DR. JOSE DOMINGO GAMBOA MARRUFO**



**SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA**

NOVIEMBRE 1998

0278C11

7

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Capítulo	Página
I. Antecedentes	3
Síndrome antifosfolípido	3
Definición	6
Sinónimos	6
Clasificación	7
Criterios	14
Anticuerpos antifosfolípido y enfermedades reumáticas	15
Tratamiento	22
Desordenes trombóticos	25
Congénitos	26
Adquiridos	26
II. Justificación	27
III. Hipótesis	28
IV. Objetivos	29
V. Pacientes y método	30
Diseño	30
Criterios de inclusión	30
Criterios de exclusión	30
Variables	31
Descripción general del estudio	32
Tamaño de muestra	32
Factibilidad	32
Análisis estadístico	32
Aspectos éticos	32
VI. Resultados	33
Tablas	36
VII. Discusión	41
VIII. Conclusiones	44
IX. Anexos	45
X. Bibliografía	49



SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2003



I. ANTECEDENTES

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

El estudio de los anticuerpos dirigidos contra epítopes de fosfolípidos se inició en 1907, cuando Wasserman introdujo la primera prueba de diagnóstico para la sífilis, definida por Pangborn en 1942, quien determinó al antígeno cardiolipina. Dos años después de haberse introducido la reacción de Wasserman, Reinhart, en 1909, y Hauck, un año después, informaron cada uno de un caso de lupus con reacción de Wasserman falsa positiva, y descartaron plenamente el diagnóstico de sífilis en ambos casos ¹.

Moore y Mohr, en 1952, incorporaron el término "pruebas serológicas para sífilis falsas positivas" ².

Años después, el propio Moore asoció esta situación a enfermedades autoinmunitarias, en particular lupus eritematoso generalizado, fenómeno "redescubierto" por Haserick ³ en 1951, quien publicó una serie de cinco casos de lupus eritematoso generalizado que previamente habían tenido pruebas serológicas para sífilis falsas positivas. Un año después, Conley y Hartman ⁴ dieron a conocer dos casos de lupus eritematoso generalizado que además de tener pruebas serológicas falsas positivas para sífilis tenían en su suero un factor capaz de inhibir la coagulación normal *in vitro*. En 1972, Feinstein y Rapaport ⁵ también lo identificaron en situaciones diferentes al lupus eritematoso y lo denominaron "anticoagulante lúpico". En 1963 Browie et al., informaron que cuatro de sus ocho pacientes con anticoagulante lúpico habían tenido ataques trombóticos más que hemorragia, incluso durante la cirugía; Alarcón-Segovia y Osmundson ⁶ publicaron en 1965, pruebas serológicas falsas positivas en pacientes con lupus eritematoso generalizado que muestran ataques trombóticos (tromboflebitis y oclusiones arteriales), *livedo reticularis* y pérdida fetal recurrente. En el decenio de 1970, Feinstein y Rapaport ⁵ enfatizaron la presencia de anticoagulante lúpico no asociado a hemorragia, y cuando ésta ocurre se debe a otros factores, como disminución de protrombina o trombocitopenia. En 1983; cabe destacar el trabajo de Harris et al. ⁷ donde se definieron tres hechos trascendentales: 1) la descripción de una técnica de radioinmunoanálisis de fase sólida, 200 a 400 veces más sensible que la tradicional del

VDRL; 2) la presencia de anticuerpos anticardiolipina en 61% de los pacientes con lupus eritematoso generalizado, y 3) la asociación serológica de los anticuerpos anticardiolipina con pruebas VDRL falsas positivas y anticoagulante lúpico, y su correlación clínica con manifestaciones trombóticas. De inmediato surgieron otras asociaciones clínicas con la presencia de anticuerpos anticardiolipina, como hipertensión pulmonar, enfermedad cerebrovascular de diversos tipos (amaurosis fugaz, corea, epilepsia, infarto cerebral, etc., alteraciones hematológicas del tipo trombocitopenia, sola, o acompañada de anemia hemolítica, es decir, síndrome de Fisher-Evans.

A partir de este momento, la revisión de la literatura muestra un crecimiento logarítmico de la información sobre este síndrome, con algunos datos e informes publicados casi de manera simultánea. En primer lugar, entre 1985 y 1986, el análisis de la información reunida hasta ese momento condujo a Huges et al.⁸ a proponer el nombre de síndrome anticardiolipina, lo que indica que si bien esta situación es muy frecuente en el lupus eritematoso generalizado, existen diversas situaciones clínicas que se asocian a su presencia, como síndrome de Budd-Chiari, trombosis coronaria, femoral o cerebral a edad temprana, mielopatía, corea, etc.; esto augura lo siguiente: a) la existencia de un "síndrome primario" al señalar que éste ocurre en pacientes con lupus eritematoso con anticuerpos antinucleares negativos, pacientes con lupus atípico y pacientes que definitivamente no tienen lupus, y b) que el espectro del síndrome anticardiolipina será más claro en la medida que surja la información. En segundo lugar, Harris⁹ del mismo grupo de Huges, quienes emplearon internamente el término "síndrome del ganso negro" para referirse a los acontecimientos vasculares intensos asociados a anticuerpos anticardiolipina propuso en 1987 la denominación de "síndrome antifosfolípido" para referirse a la asociación de anticuerpos antifosfolípido, en particular anticardiolipina, con procesos oclusivos, venosos y arteriales, a menudo acompañados de trombocitopenia. Como tercer punto, tal vez la primera publicación bajo el nombre de síndrome antifosfolípido primario fue un resumen publicado por Mack-Worth-Young et al.¹⁰ quienes en 1987 observaron el síndrome en pacientes sin demostración de otra enfermedad; esta comunicación preliminar fue seguida de un artículo aparecido al año siguiente, en el que los autores ampliaron las características de sus pacientes. En forma paralela, en junio de 1988, en un editorial que apareció en el Journal of Rheumatology, Alarcón-Segovia¹¹ abordó entre otros aspectos el papel patogénico de los anticuerpos antifosfolípido; se refirió a un grupo de nueve pacientes con "síndrome antifosfolípido primario" estudiados

por su grupo, trabajo publicado en abril de 1989. Por otra parte, Asherson en 1988, publicó un artículo con título "¿Síndrome antifosfolípido primario?" donde se refiere al síndrome antifosfolípido no asociado a otra enfermedad. En 1989, apareció un trabajo de Asherson et al., donde se incluyó a 70 pacientes con síndrome de antifosfolípido primario¹² Simultáneamente, apareció el estudio clásico de Alarcón-Segovia et al.¹³ donde se investigaron anticuerpos anticardiolipina de tres isotipos (IgG, IgM e IgA) en una cohorte de 500 pacientes con lupus eritematoso generalizado, y se definieron claramente las características clínico-serológicas del síndrome antifosfolípido secundario a lupus eritematoso generalizado, cuyo estudio fue el punto de partida para la elaboración de los criterios¹⁴. Hasta el momento se desconoce la incidencia y prevalencia del síndrome antifosfolípido en la población general, y como era de esperarse, ya se ha investigado ampliamente la predisposición genética al mismo. Se ha informado asociación a HLA-DR7,¹⁵ tanto en la población mexicana como en la italiana, y a DR4 en ingleses; En pacientes mexicanos se ha observado igualmente asociación del antígeno HLA-DR5 y el síndrome de antifosfolípido primario¹⁶. Las manifestaciones cardinales del síndrome antifosfolípido, definitivamente son las relacionadas con trombosis venosas o arteriales, superficiales y profundas, de grandes y pequeños vasos en cualquier territorio y con graves consecuencias, como infarto cerebral o miocárdico, trombosis retiniana, pérdida fetal y abortos recurrentes. En forma paralela se ha informado de otras manifestaciones clínicas, como lesiones de válvulas cardiacas, daño renal y mielitis transversa.

En cuanto al marcador serológico característico del síndrome antifosfolípido, es necesario señalar que se han observado anticuerpos anticardiolipina en una gran variedad de enfermedades de naturaleza autoinmunitaria y numerosos procesos infecciosos de origen viral (enfermedad de Lyme [30%], infección por VIH [10 a 100%], paperas [45%], etc.; bacteriano (endocarditis bacteriana [5%], neumonía neumocócica [2 a 5%], septicemia [43 a 80%], etc.); por micobacterias (lepra [60%], tuberculosis [5 a 45%], etc.).

También se han descubierto estos autoanticuerpos después de aplicar diversos medicamentos (hidralacina, procainamida, fenotiacinas, anticonvulsivos, etc.), e inclusive en sujetos normales¹⁷. Por lo contrario, se ha observado correlación negativa entre la presencia de anticuerpos antifosfolípido y el desarrollo de lupus cutáneo y linfopenia, esta última casi ausente en el síndrome antifosfolípido¹⁴. Por el breve lapso transcurrido desde

entonces, todavía no hay respuestas concretas sobre el pronóstico y el tratamiento del síndrome antifosfolípido; no obstante, se pueden mencionar las siguientes consideraciones generales: primero, definitivamente se ha logrado abatir las pérdidas fetales, así como disminuir el desarrollo de trastornos vasculares intensos; segundo, se ha encontrado menor supervivencia de pacientes con síndrome antifosfolípido secundario a lupus eritematoso generalizado; tercero, el pronóstico del síndrome antifosfolípido primario, aunque ominoso en algunos casos, aún debe definirse en lo futuro, igual que el tratamiento con aspirina, anticoagulantes, esteroides, inmunosupresores, etc., solos o asociados.

DEFINICION

El síndrome antifosfolípido puede definirse como una situación clínica caracterizada sobre todo por eventos vasculares trombóticos, arteriales o venosos, y que serológicamente se asocia a la presencia de anticuerpos dirigidos contra una variedad de fosfolípidos, diversas proteínas plasmáticas, o ambas, expresadas sobre la superficie de las células endoteliales o plaquetas, o unidas a ellas ¹⁸.

Los síntomas pueden ser heterogéneos dependiendo del tipo de órgano y vaso (arterial o venoso) afectado, el tamaño del vaso, y el curso rápido o lento del proceso trombótico ³³.

Los eventos trombóticos son relativamente raros en niños principalmente debido a que en ellos no tienen impacto los factores protrombóticos comunes tales como tabaquismo y aterosclerosis.

SINONIMOS

En realidad, no es apropiado utilizar sinónimos al referirse a las diferentes denominaciones que se han dado a la presencia, al síndrome o a la correlación clínicoserológica de los anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos, ya que la terminología utilizada corresponde a la construcción de un concepto que ha cambiado con el tiempo según la información científica disponible en un momento determinado. Según lo anterior, la conceptualización ha pasado de reacciones serológicas falsas positivas ^{1,3} a

anticoagulante lúpico ^{4,5} anticuerpos anticardiolipina ⁷ síndrome anticardiolipina ⁶ síndrome antifosfolípido ⁹ primario ¹⁰ y secundario ^{7,13} y por último a la propuesta de síndrome antifosfolípido/proteína ¹⁹ y síndrome antifosfolípidos/cofactor ²⁰. Por último, cada día es mayor la insistencia en denominarlo síndrome de Huges.

CLASIFICACION

A partir de los años 1980 se permitió construir el concepto de síndrome antifosfolípido, con sus formas primario y secundario. A principios del decenio de 1990, Galli et al. ²¹ McNeil et al. ²² y Matsura et al. ²³ informaron que los anticuerpos anticardiolipina altamente purificados no reaccionaban con este fosfolípido en ausencia de suero o plasma, lo cual requirió la presencia de una proteína plasmática denominada β 2-glicoproteína-I; esto dio lugar al concepto de anticuerpos anticofactor, y por ende al de los síndromes correspondientes, (antifosfatidilcolina y antifosfatidiletanolamina). Así pues, en la actualidad se reconocen diversos autoanticuerpos dirigidos hacia epítopes de diferentes antígenos que provocan diversos síntomas y síndromes, lo que llevó recientemente a Alarcón-Segovia y Cabral ²⁰ a modificar su clasificación previa de los anticuerpos antifosfolípido ²⁴ y a presentar la clasificación de los anticuerpos antifosfolípido así como una clasificación de lo que han denominado síndrome antifosfolípido/cofactor. En suma, la revisión de la literatura revela que hoy en día se cuenta con varias clasificaciones, tanto de los anticuerpos antifosfolípido/cofactor, como de los diversos síndromes clínicos asociados a su presencia.

CLASIFICACION DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO

Anticuerpos antifosfolipido verdaderos

1. Anticuerpos antifosfatidilcolina en todas las cepas de ratones
2. Anticuerpos antifosfatidilcolina en anemia hemolítica autoinmunitaria humana
3. Anticuerpos anticardiolipina ocultos en sujetos normales
4. Anticuerpos anticardiolipina en sífilis
5. Anticuerpos monoclonales anticardiolipina humanos

Seudoanticuerpos antifosfolipido

1. Anticuerpos anticardiolipina en enfermedades humanas autoinmunitarias.
2. Algunos anticoagulantes lúpicos
3. Anticuerpos antifosfatidiletanolamina

Anticuerpos anticofactor

1. Anticuerpos anti β 2-glicoproteína-1
2. Anticuerpos antiprotrombina (anticoagulante lúpico)

Alarcón-Segovia D, Cabral AR. Antiphospholipid/cofactor syndromes. J Rheumatol.1996;23: 1312-1319.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO

Anticuerpos determinados en pruebas convencionales de anticuerpos antifosfolípido

1. Anticardiolipina (ELISA)
2. Anti β 2-glicoproteína-1
3. Anticardiolipina
4. Anticuerpos para otras proteínas séricas unidas a cardiolipina (especulativo)

Pruebas de anticoagulante lúpico

1. Antiprotrombina
2. Anti β 2-glicoproteína-1
3. Antifactor V
4. Antifactor X
5. Antifosfolípido

Anticuerpos tal vez asociados al síndrome antifosfolípido pero no determinados con las pruebas comunes para buscar anticuerpos antifosfolípido:

1. Anticuerpos dirigidos hacia constituyentes de la vía de la proteína C
2. Anticuerpos antiproteína C
3. Anticuerpos antiproteína S
4. Anticuerpos antiproteoglicano de sulfato de heparán y antiheparina
5. Anticuerpos antianexina V
6. Anticuerpos anti-CD36
7. Anticuerpos anticinínógeno de alto y bajo peso molecular
8. Anticuerpos antifosfolipasa A2 (especulativo)

Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. Arthritis Rheum. 1996;39: 1444-1454.

CLASIFICACION DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO Y SECUNDARIO

Síndrome antifosfolípido "primario"

Síndrome antifosfolípido "secundario"

Enfermedades autoinmunitarias

Enfermedades del tejido conjuntivo

Lupus eritematoso generalizado, enfermedad semejante a lupus (lupus-like), lupus discoide, síndromes indiferenciados y enfermedad mixta del tejido conjuntivo, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, policondritis recurrente.

Otras

Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, miastenia grave, esclerosis múltiple, diabetes mellitus dependiente de insulina.

Enfermedades malignas

Tumores sólidos: timoma, carcinoma de varios sitios

Hematológicas: enfermedades mieloproliferativas, leucemia, linfoma, gamopatías monoclonales.

Inducido por fármacos

Procainamida, hidralacina, bloqueadores beta, quinina, quinidina, fenotiacinas, difenilhidantoína, interferón alfa, intoxicación alcohólica, anticonceptivos orales a base de estrógenos

Enfermedades infecciosas: Sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, endocarditis bacteriana, neumonía por micoplasma, infección por VIH, hepatitis viral por virus A, B, y C, parvovirus B19, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, paludismo y lepra lepromatosa

Varias: vasculitis primarias (arteritis temporal, arteritis de Takayasu, poliarteritis nodosa, púrpura de Henoch-schönlein), espondiloartropatías, fiebre reumática, sarcoidosis, síndrome de Guillain-Barré, cirrosis hepática, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis acelerada (?), insuficiencia renal crónica.

Asherson RA, Piette JC, Cervera R. "Primary", "Secondary", "Catastrophic" and other variants of the antiphospholipid syndrome. Antiphospholipid Syndrome. Boca Raton. CRC Press. 1996; 149-158.

CLASIFICACION DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO EN SUBGRUPOS

Primario en comparación con secundario

Otros subgrupos clínicos

Características de los pacientes

- Edad
- Sexo

Formas esporádicas y formas familiares

Naturaleza de los vasos afectados

- Venas o arterias
- Macrovasculatura y microvasculatura

Grupos de síntomas principales de presentación

- Isquemia cerebral y lesiones de válvulas cardíacas del lado izquierdo
- Isquemia cerebral y livedo reticularis (síndrome de Sneddon)

Curso de la enfermedad

- Un brote en comparación con brotes múltiples
- Momento del acontecimiento

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Síndrome antifosfolípido solo obstétrico

Subgrupos biológicos

Especificidad del anticuerpo

Fosfolípido	“cofactor”
Anticoagulante lúpico	Protrombina, β 2-glicoproteína-1, proteína C Activada, proteína S, anexina V
Cardiolipina	β 2-glicoproteína-1
Fosfatidilserina	β 2-glicoproteína-1
Fosfatidiletanolamina	Cinínógeno, cinínógeno y proteína
Fosfatidilcolina	Ninguno
Ninguna	β 2-glicoproteína-1
Ninguna	Protrombina

Isotipo

Título

Varios

- **Síndrome hipoprotrombinemia y anticoagulante lúpico**
- **Púrpura trombocitopénica trombótica y trastornos relacionados**

Piette JC. 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a "mission impossible"? Lupus. 1996; 5: 354-363.

CLASIFICACION DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Primario

Secundario

- Lupus eritematoso generalizado
- Enfermedad semejante a lupus eritematoso (lupus eritematoso generalizado probable)
- Otras enfermedades autoinmunitarias (p.ej., otras enfermedades del tejido conjuntivo, síndromes seleccionados de vasculitis, enfermedad de Crohn y púrpura trombocitopénica idiopática)
- Enfermedades indiferenciadas del tejido conjuntivo o trastornos indefinidos con patología autoinmunitaria.
- Cáncer
- Síndromes inducidos por fármacos
- Infecciones (p. Ej., virus de inmunodeficiencia humana)

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid syndrome . Kelley WN, Harris DE, Ruddy S, et al (eds). Textbook of Rheumatology. 5th ed. Philadelphia. WB Saunders Co. 1997; 1057-1064.

CRITERIOS

En los últimos 10 años se han publicado al menos cinco series de criterios para la clasificación o diagnóstico de los pacientes con el síndrome antifosfolípido. La primera serie fue la de Harris, en 1987, como una propuesta ⁹ en 1989, Alarcón-Segovia y Sánchez-Guerrero ²⁵ propusieron un conjunto de criterios para el síndrome antifosfolípido primario, y tres años después el mismo grupo presentó su serie de normas para el síndrome antifosfolípido secundario a lupus eritematoso generalizado ¹⁴ DeSpain y Swinfard ²⁸ en 1992, y Galve y Ordi Ríos ²⁷ en 1994, sin hacer distinción entre el proceso primario o secundario también presentaron su propia serie de criterios para el síndrome antifosfolípido ²⁸ Por último, en otro tipo de enfoque, Piette et al ²⁸ en 1993, presentaron una serie de criterios de exclusión para el síndrome antifosfolípido primario.

La mayoría de casos en niños con síndrome antifosfolípido han sido descritos como reportes aislados o pequeñas series de pacientes.

Se han reportado oclusiones venosas profundas de extremidades inferiores, y en menores casos, trombosis de vasos superficiales. La tromboembolia pulmonar y la hipertensión pulmonar parecen ocurrir menos comúnmente en niños que en adultos con esta patología. Sin embargo, se está considerando al síndrome antifosfolípido como causa líder en el síndrome de Budd-Chiari ^{34,35}.

La obstrucción venosa centrolobulillar es otra manifestación hepática asociada que se denomina "enfermedad hepática veno-oclusiva", la cual es clínicamente indistinguible del Budd-Chiari pero resulta primariamente de la oclusión de las venas sublobulares o central ³⁵.

La tríada clínica de livedo reticularis, enfermedad cerebrovascular e hipertensión, conocida como síndrome de Sneddon fue descrita en 1965, pero fue asociada al síndrome antifosfolípido en 1980. Este síndrome ha sido raramente descrito en niños ³⁶.

La isquemia cerebral es el síntoma neurológico más común asociado a síndrome antifosfolípido. En los niños con trombosis arterial están involucradas más frecuentemente

las arterias cerebrales, presentando la mayoría de los pacientes evento vascular cerebral o ataques isquémicos transitorios. Los eventos vasculares cerebrales ocurren más frecuentemente en el territorio de la arteria cerebral media ³⁴.

Se han reportado infartos del miocardio, trombosis arteriales renales, infartos renales y microangiopatía trombótica ³⁷.

En casos raros, los pacientes con anticardiolipinas positivas desarrollan colapso agudo con trombocitopenia severa, síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto y falla multiorgánica, frecuentemente acompañada de hipertensión o evidencia histopatológica de oclusión venosa múltiple ya sea en pequeños o grandes vasos, con desenlace fatal. Esto se ha denominado "Síndrome antifosfolípido catastrófico" ³⁸.

Otras entidades que han sido observadas en niños son: trombocitopenia autoinmune, la cual generalmente es moderada, (50,000- 150,000). Se han asociado anticuerpos plaqueta-específicos en la patogenia ³⁹. Insuficiencia valvular aórtica o mitral atribuida a vegetaciones de Libman-Sacks. Necrosis avascular de epifisis femoral (enfermedad de Perthe), ataque de retina y síndrome de Tourette ^{33,40}.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO Y ENFERMEDADES REUMATICAS

La prevalencia de aCL y AL observado en pacientes pediátricos con LES varía de 30% al 87% y de 10% a 42% respectivamente. La variación en la prevalencia de aPL en pacientes pediátricos puede depender en las diferencias en la actividad de la enfermedad ya que se ha notado relación entre la presencia y los títulos de estos anticuerpos con indicadores seleccionados de actividad lúpica. Altos niveles de aCL son frecuentemente asociados con la ocurrencia de involucro neurológico. La frecuencia de trombosis vascular, globalmente varía de 0% a 24%.

La prevalencia de aCL observada en artritis crónica juvenil (ACJ) varía de 7.9% a 53%. En el grupo con ANA positivo, la detección de aCL fue asociada con enfermedad más severa, menor edad de inicio y mayor número de articulaciones afectadas.

Las complicaciones trombóticas, parecen raras en la ACJ a pesar de una prevalencia significativa de aCL.

Estudios de aPL en fiebre reumática han arrojado resultados controversiales³³.

**CRITERIOS PROPUESTOS PARA EL SINDROME DE ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLIPIDO**

Clinicos	Serológicos
Trombosis venosa	Anticuerpos IgG anticardiolipina (> 20 u GPL)
Trombosis arterial	Prueba positiva de anticoagulante lúpico
Pérdida fetal recurrente	Anticuerpos IgM anticardiolipina (>20 u MPL y prueba positiva de anticoagulante lúpico)
Trombocitopenia	

Harris EN. Syndrome of the black swan. Br J Rheumatol. 1987; 26; 324-326.

INTERPRETACION: Los pacientes con síndrome antifosfolípido deben tener al menos un dato clínico y uno de laboratorio en algún momento de la evolución de su enfermedad. La prueba de anticuerpos antifosfolípido debe ser positiva al menos en dos ocasiones, con diferencia de ocho semanas.

**CRITERIOS DIAGNOSTICOS PRELIMINARES PARA EL SINDROME
ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO**

1. **Presencia de anticuerpos IgG o IgM anticardiolipina a título elevado**
2. **Dos o más de las siguientes manifestaciones:**
 - a) **trombosis venosas, tromboflebitis, embolia pulmonar o ambas**
 - b) **Trombocitopenia**
 - c) **Anemia hemolítica**
 - d) **Oclusiones arteriales**
 - e) **Pérdida fetal recurrente**
 - f) **Úlceras en las piernas**
 - g) **Livedo reticularis**
3. **Ausencia de otra enfermedad identificable del tejido conjuntivo.**

Alarcón-Segovia D, Sánchez GJ. Primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 1989; 16: 482-488

INTERPRETACION: Para el diagnóstico o clasificación de los pacientes con síndrome antifosfolípido primario se requiere la presencia del criterio 1, dos o más manifestaciones del criterio 2 y haber excluido otra enfermedad del tejido conjuntivo (criterio 3)

**CRITERIOS PRELIMINARES DE CLASIFICACION PARA EL SINDROME
ANTIFOSFOLIPIDO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO**

Definido

≥2 de las siguientes manifestaciones clínicas:

- **Pérdida fetal recurrente**
- **Trombosis venosas**
- **Oclusiones arteriales**
- **Ulceras en las piernas**
- **Livedo reticularis**
- **Anemia hemolítica**
- **Trombocitopenia**

Niveles elevados de anticuerpos antifosfolipido (IgG o IgM > 5DS)

Probable

Una manifestación clínica o niveles altos de anticuerpos antifosfolipido, o ≥ 2 manifestaciones clínicas y niveles bajos de anticuerpos anticardiolipina (IgG o IgM > 2 DS, ≥ 5 DS)

Alarcón-Segovia D, Pérez VM, villa AR, et al. Preliminary criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. Sem Arthritis Rheum. 1992; 21: 275-286.

CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

I. Manifestaciones clínicas:

A. Trombosis

1. Venosa

- a. Trombosis venosa profunda recurrente
- b. Axilar
- c. Venas retinianas

2. Arterial

- a. Accidente vascular cerebral
- b. Arterias retinianas
- c. Coronaria

3. Otras

- a. Hipertensión pulmonar
- b. Livedo reticularis
- c. Síndromes neurológicos
 - i) Isquemia cerebral transitoria
 - ii) Demencia progresiva (infarto cerebral de repetición)

B. Pérdida fetal recurrente

C. Trombocitopenia

II. Datos de laboratorio*

A. Anticuerpos positivos anticardiolipina de isotipos IgG e IgM

B. Prueba positiva de anticoagulante lúpico

III. Otras manifestaciones clínicas

A. Anemia hemolítica y prueba de Coombs directa positiva

B. Migraña

C. Lesiones valvulares del endocardio

D. Pérdida visual transitoria

E. Corea

De Spain JD, Swinfard RW. Collagen vascular disease. Dermatol Clinics. 1992; 10:1-18.

*Las pruebas de laboratorio deben ser positivas en dos ocasiones, con dos meses de diferencia.

INTERPRETACION: Para realizar el diagnóstico debe haber al menos un dato de los grupos I y II. Las características del grupo III representan los datos presentes en ocasiones en estos pacientes.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Clinicos

- Trombosis venosas
- Trombosis arteriales
- Pérdida fetal recurrente

Laboratorio

- Anticuerpos anticardiolipina (isotipo IgG) en niveles medios a elevados
- Anticuerpos anticardiolipina (isotipo IgM), en niveles medios a elevados
- Prueba positiva de "anticoagulante lúpico"

Galve E, Ordi RJ. Primary antiphospholipid syndrome an the heart. Hurst JW (ed). Topics in Clinical Cardiology. New types of cardiovascular disease. New York. Igaku-Shoin Medical Publishers, Inc. 1994; 77-88.

INTERPRETACION: Los pacientes deben reunir al menos un criterio clínico y uno de laboratorio. Debe tener una prueba positiva de anticuerpos anticardiolipina al menos en dos ocasiones más, con tres meses de diferencia. Las oclusiones vasculares con frecuencia se acompañan de trombocitopenia.

CRITERIOS DE EXCLUSION PARA EL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO

La presencia de cualquiera de los siguientes criterios excluye el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario:

- Eritema malar
- Lupus discoide
- Úlceras orales o faríngeas, excepto úlceras o perforación del tabique nasal
- Artritis franca
- Pleuritis en ausencia de embolia pulmonar o insuficiencia cardiaca izquierda
- Pericarditis en ausencia de infarto miocárdico o insuficiencia renal
- Proteinuria persistente mayor de 0.5 g/día debida a glomerulonefritis por depósito de complejos de inmunidad demostrados mediante biopsia
- Linfopenia menor de 1000/ml
- Anticuerpos anti-DNA nativo por radioinmunoanálisis o inmunofluorescencia (Crithidia)
- Anticuerpos contra el antígeno nuclear extraíble
- Anticuerpos antinucleares a título mayor de 1:320
- Tratamiento con medicamentos conocidos como inductores de anticuerpos antifosfolípido

Es necesario un seguimiento mayor de cinco años después de la primera manifestación clínica para descartar el desarrollo ulterior de lupus eritematoso generalizado

Piette JC, Wechsler B, Frances C, et al. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1993; 20: 1802-1804.

TRATAMIENTO ³³

INDIVIDUOS CON ANTICUERPOS POSITIVOS ASINTOMATICOS

La controversia de que si hay que dar tratamiento profiláctico en individuos con aPL persistentemente positivos quienes no tienen historia de trombosis aún está sin resolver.

Considerando que los niños están menos expuestos que los adultos a otros factores protrombóticos, el riesgo de trombosis en pacientes pediátricos asintomáticos con aPL positivos puede ser menor que el de los adultos. La profilaxis para trombosis venosa con heparina subcutánea, puede ser considerada cuando los pacientes con niveles altos persistentes de IgG aCL o actividad persistente de anticoagulante lúpico (AL) están expuestos a otros eventos trombofílicos tales como inmovilización prolongada o cirugía. En los adolescentes pueden existir tales factores de riesgo como tabaquismo y uso de anticonceptivos orales que contienen estrógenos y deben ser evitados.

PACIENTES CON ANTICUERPOS POSITIVOS CON TROMBOSIS

El tratamiento con altas dosis de corticoesteroides, ciclofosfamida, y plasmaféresis para disminución transitoria de niveles de aPL circulantes está indicada, junto con adecuada anticoagulación, solo en situaciones que comprometen la vida, tales como el síndrome antifosfolípido catastrófico.

Hay un consenso general en la necesidad de tratar pacientes que experimentan trombosis relacionada con anticuerpos aPL para prevenir recurrencias. La duración y extensión de la terapia antitrombótica no está aún claramente establecida.

El rango internacional normalizado (INR) es un estándar internacional para medición del efecto anticoagulante de la terapia que permite medición del tiempo de protrombina con diferentes tromboplastinas para ser comparadas. Rosove y Brewer sugieren que una terapia anticoagulante de intermedia (INR de 2.0 a 2.9) a alta (INR \geq 3) con warfarina confiere mejor protección antitrombótica.

Con respecto a niños, no hay datos disponibles en cuanto al rango de recurrencia de trombosis, ni del régimen óptimo de anticoagulación, aunque el riesgo parece ser menor que en los adultos. En niños, la terapia con warfarina es dependiente de la edad y del peso y requiere mayor monitoreo debido al cambio en los requerimientos, y el uso a largo plazo puede elevar el riesgo de hemorragia durante el juego y el deporte.

En niños se recomienda iniciar anticoagulación inmediata en niños que han experimentado un evento trombótico relacionado con aPL.

Silverman sugiere tratar a niños que sufren de evento trombótico con heparina seguida por coumadina por 6 meses para mantener un INR de 2.5; esto es seguido por una dosis baja de coumadina (indefinida) para mantener el INR de 1.5 a 2.0 . Este protocolo no ha sido asociado con sangrado o recurrencia de trombosis en niños con LES.

TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia en el síndrome antifosfolípido es generalmente leve y no requiere tratamiento. En caso de trombocitopenia severa, el tratamiento de elección está representado por los corticoesteroides. Algunos casos de trombocitopenia con resistencia a esteroides han sido manejados con dapsona, danazol, cloroquina, warfarina, y bajas dosis de aspirina. No se recomienda esplenectomía. La gamaglobulina intravenosa puede temporalmente incrementar el conteo plaquetario y puede ser útil previo a cirugía.

ANALISIS

El síndrome antifosfolípido ha demostrado ser un espectro de alteraciones clínicas cuyas características clínico-serológicas, aunque avanzadas, aún están pendientes de definirse en su totalidad. Así pues, en este momento casi nadie pone en duda la existencia de dos situaciones bien caracterizadas, como el síndrome antifosfolípido primario y el secundario con anticuerpos dirigidos contra cardiolipina u otros antígenos.

Además, su enorme heterogeneidad ha llevado a modificar en un corto plazo las clasificaciones previas de esta familia de autoanticuerpos y síndromes relacionados que desde su inicio se notaban como preliminares ²⁴.

En 1992 un grupo de investigadores franceses ²⁹ manifestó que en pacientes con síndrome antifosfolípido primario pueden ocurrir al menos seis de los 11 criterios revisados en 1982 de la American Rheumatism Association (ARA) ³⁰ para la clasificación del lupus eritematoso generalizado, a saber: serositis (pleuritis), afección renal (proteinuria); trastorno neurológico (convulsiones); alteración hematológica (anemia hemolítica, trombocitopenia); problemás inmunológicos (células de LE positivas, pruebas serológicas falsas positivas durante más de seis meses, anticuerpos antiDNA) y anticuerpos antinucleares positivos; su preocupación principal era que el instrumento señalado sólo requiere la presencia de cuatro criterios para el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado. Llamam la atención sobre la posible confusión que puede surgir para clasificar pacientes con síndrome antifosfolípido primario en comparación con lupus eritematoso generalizado. Por ello plantean lo siguiente: 1) la posibilidad de una nueva serie de criterios para el lupus eritematoso generalizado, y 2) establecer criterios para el síndrome antifosfolípido primario.

Por este y por otros motivos se ha iniciado una revisión con la actualización de los criterios publicada recientemente; en ellos se suprimen de la serie la presencia de células de LE y VDRL, y se incluyen los anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM a título anormal, la presencia de anticoagulante lúpico ³¹. En segundo lugar, es bien conocido que algunas de las manifestaciones del síndrome antifosfolípido pueden aparecer antes del diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, durante el mismo o después de éste. De hecho, hasta 1976 se había informado al menos de 16 pacientes con síndrome antifosfolípido "primario" que con el paso del tiempo desarrollaron el número requerido de criterios para la clasificación de lupus eritematoso generalizado de acuerdo a la serie de criterios revisados en 1982 ³⁰ y que según el conocimiento actual deben ser clasificados como tales en ese momento, es decir, como lupus eritematoso generalizado, y convertir su diagnóstico inicial de síndrome antifosfolípido "primario" en "secundario".

En el mismo orden de ideas, a los pacientes con lupus eritematoso generalizado que desarrollen manifestaciones y reúnan los criterios propuestos se les agregará a su diagnóstico básico el de síndrome antifosfolípido "secundario". Es necesario mencionar que los pacientes con síndrome antifosfolípido primario pueden evolucionar al final no sólo a lupus eritematoso generalizado, ya que al menos un caso de síndrome antifosfolípido primario mencionado por Cabral y Alarcón-Segovia³² desarrolló síndrome de Sjögren seis años después.

DESORDENES TROMBOTICOS

La oclusión de un vaso sanguíneo con un trombo plaquetario o de fibrina, puede ocurrir en vasos de cualquier calibre. La oclusión de los vasos capilares y de pequeño calibre es frecuente en enfermedades vasculíticas y como complicación de coagulación intravascular diseminada; en los vasos de mediano calibre se aprecian patologías tales como homocistinuria, cardiopatías congénitas cianógenas, deshidratación, y polarteritis nodosa; y en vasos de gran calibre, la trombosis aórtica, de vena cava superior en el neonato, trombosis venosa profunda, anemia de células falciformes, y tromboembolia pulmonar. El mecanismo principal que produce la trombosis es la lesión del vaso sanguíneo además de una o más de las siguientes situaciones: agregación plaquetaria anormal; mecanismos de coagulación activados; un sistema inhibitorio inactivo; un mecanismo fibrinolítico inactivo; un flujo sanguíneo reducido. La trombosis arterial parece depender de lesión vascular y activación plaquetaria, mientras que la trombosis venosa generalmente ocurre en condiciones de bajo flujo asociadas con la activación del mecanismo de coagulación o con un inadecuado sistema fibrinolítico-inhibidor.

Las manifestaciones clínicas reflejan el daño orgánico o tisular resultante de la ausencia o la disminución grave en la perfusión sanguínea. En general, los eventos oclusivos vasculares en niños tienen un inicio agudo o repentino. El diagnóstico es realizado por angiografía. El ultrasonido o la utilización de rastreo con radiofármacos pueden ser útiles para propósitos de monitoreo. Otros estudios de laboratorio son raramente útiles en el diagnóstico de eventos tromboembólicos excepto en dos situaciones: cuando el evento es el resultado de coagulación intravascular diseminada (en tal caso el paciente presenta trombocitopenia, hipofibrinogenemia, disminución en los

factores II, V, y VIII, y productos de la degradación de fibrina positivos), y en raros pacientes, deficiencias congénitas de inhibidores naturales.

DEFICIENCIAS CONGENITAS

- Deficiencia de antitrombina III
- Deficiencia de proteína C
- Púrpura Fulminans Neonatalis
- Deficiencia de proteína S
- Resistencia a la proteína C activada
- Anormalidades en plasminógeno y fibrinógeno

DEFECTOS ADQUIRIDOS

- Trombosis y tromboflebitis venosa
- Embolismo pulmonar
- Trombosis arteriales
- Eventos vasculares cerebrales

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ADQUIRIDA EN NEONATOS, NIÑOS Y ADOLESCENTES.

- Neonatos: relacionados con cateterismo umbilical; trombosis de vena renal, trombosis de vena cava.
- Síndrome nefrótico: trombosis venosas
- Cardiopatía congénita cianógena: trombosis venosa
- Cardiopatía congénita acianógena: embolismos arteriales de válvulas protésicas, prolapso de válvula mitral, trombos murales; trombosis de arterias coronarias en enfermedad de Kawasaki y poliarteritis nodosa.
- Lesiones vasculares: trombosis arteriales y venosas.
- Anemia de células falciformes: trombosis arteriales y venosas.
- Homocistinuria: trombosis arteriales y venosas.
- Drogas: L- asparginasa.
- Embarazo y anticonceptivos orales: trombosis venosas.
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Síndrome anticuerpos antifosfolípido.

II . JUSTIFICACION

Las enfermedades reumatológicas son poco frecuentes dentro del área pediátrica, sin embargo es importante tener en mente que, dado al avance de áreas como la inmunología, se ha presentado un cambio acelerado en conceptos que hasta hace poco tiempo se consideraban inherentes a pacientes adultos o como casos aislados dentro de la población infantil.

Por lo anterior , es indispensable para el Reumatólogo Pediatra sospecharlas, diagnosticarlas y dar el tratamiento específico de manera oportuna, previo a la presentación de complicaciones secundarias.

Tomando en cuenta que el Hospital Infantil de México es una institución de tercer nivel en el cual se concentran los casos de difícil diagnóstico o de poca frecuencia, es importante destacar como información valiosa la obtenida en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI) para el manejo de éstos niños. Al compararla con la experiencia mundial, se contribuye al entendimiento de los fenómenos de diagnóstico, evolución, y tratamiento que intervienen en este tipo de enfermedades ya que se trata de una población pediátrica muy representativa .

Partiendo de la premisa que los fenómenos trombóticos son poco frecuentes en etapa pediátrica y de que existen múltiples etiologías a investigar cuando hay uno de estos eventos, se buscó el registro de los casos con este diagnóstico para detectar el motivo de ellos y así también ubicar a los pacientes portadores de Sx. Antifosfolípido primario para complementar este estudio.

Este trabajo forma parte básica de los antecedentes necesarios para comprender mejor este tipo de enfermedades, emitir mejores juicios clínicos acerca de ellas, contribuir con criterios más sensibles y específicos para diagnóstico y establecer de una manera más objetiva la conducta terapéutica más apropiada en estos casos.

Dado a lo anteriormente mencionado consideramos justificada la realización de éste trabajo, en beneficio de la población reumatológica pediátrica.

III . HIPOTESIS

El presente trabajo permitió una mejor comprensión de la epidemiología, características clínicas, evaluación diagnóstica, y complicaciones en niños mexicanos con síndrome antifosfolípido y en niños con trombosis.

Los hallazgos epidemiológicos y clínicos no se esperaban diferentes a lo reportado en la literatura , sin embargo, la evolución difiere en base a variables de la población estudiada y nos permite hacer una comparación y aportación de datos del comportamiento de ésta enfermedad en nuestra población.

IV. OBJETIVOS

1. Conocer las características epidemiológicas, clínicas, de diagnóstico, y complicaciones de la población con trombosis y síndrome antifosfolípido tratada en el Hospital Infantil "Federico Gómez".
2. Clasificar en base a la información obtenida en trombosis primaria y secundaria a síndrome antifosfolípido con descripción de su comportamiento dentro de nuestra población pediátrica.
3. Detectar la forma de presentación más frecuente en la población de niños mexicanos vistos en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI).
4. Comparar nuestra experiencia con lo reportado en la literatura.
5. Obtener un panorama global del comportamiento de las trombosis y del síndrome antifosfolípido para poder tomar medidas en el mejoramiento del pronóstico en estos pacientes.

V. PACIENTES Y METODOS

DISEÑO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo que consistió en localizar en el archivo clínico del Hospital Infantil de México los expedientes de los pacientes registrados de enero de 1989 a junio de 1999 con diagnóstico de trombosis incluyendo tanto pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), como aquellos con algún evento de ésta misma índole sin enfermedad reumatológica de base, así como también se incluyeron a los pacientes con LEG con niveles positivos altos de anticardiolipinas y manifestaciones clínicas que apoyaban Sx. Antifosfolípido. Se realizaron 2 grupos principales del total de los pacientes (grupo con LEG y grupo con trombosis), y estos, a su vez fueron divididos en subgrupos: sujetos portadores de Sx. Antifosfolípido, (considerándose como primario aquel sin enfermedad de origen reumatológico y secundario aquel caso con lupus eritematoso generalizado), y grupo con trombosis de etiología definida. Se describen las características generales de la población estudiada y se compararon con lo descrito en la literatura.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Ser paciente del Hospital Infantil de México con diagnóstico de síndrome antifosfolípido o de trombosis arterial o venosa.
2. Paciente menor de 18 años de edad al momento del diagnóstico.
3. Exámenes inmunológicos completos.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Expediente clínico incompleto

VARIABLES

CUALITATIVAS	
Sexo:	Dato obtenido del expediente clínico. Se consignará como masculino y femenino.
Trombosis:	Dato obtenido del expediente clínico. Se consignará como: positiva ó negativa.
Sitio de trombosis:	Dato obtenido del expediente clínico. Se consignará como: cabeza, tórax, abdomen, e. Superiores y e. Inferiores.
Tipo de trombosis:	Dato obtenido del expediente clínico. Se consignará como arterial o venosa.
Sx. antifosfolipido:	Se consignará como primario ó secundario de acuerdo a los criterios de Alarcón-Segovia y del International Consensus Statement on Preliminary classification Criteria for Definite antiphospholipid Syndrome ⁴¹ .
Enfermedad de base:	Se consignará como LES , tomando en cuenta los criterios de la ACR, y como otra, definiendo cuál.

CUANTITATIVAS	
Edad:	Dato obtenido por interrogatorio y consignado en el expediente. Se harán grupos abarcando: de 0-5 años, 6-10 años, 11-15 años y mayores de 16 años.
Anticuerpos antinucleares	Resultado de laboratorio en donde se tomará como negativo aquel reporte por debajo de 1:80
AntiDNA	Expresado en unidades internacionales, tomando como valor normal el negativo.
Defunción	Expresará deceso de un paciente reportado en número ordinal

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó de manera retrospectiva con expedientes del archivo clínico de pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el período comprendido de enero de 1989 a junio de 1999, abteniéndose los datos de acuerdo a los criterios de inclusión y llenando la hoja de recolección de datos.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se localizaron todos los expedientes existentes en el archivo clínico que cumplieran con los criterios de inclusión, haciendo un total de 159.

FACTIBILIDAD

Por lo anteriormente señalado y por tratarse de una revisión de manera retrospectiva con expedientes clínicos fue posible la realización de esta investigación.

ASPECTOS ETICOS

Por tratarse de revisión de expedientes clínicos, y la no afectación a la integridad física o mental de nuestros pacientes no requerimos consentimiento por escrito, y es un trabajo aprobado por el comité de ética de este Hospital.

VI. RESULTADOS

Se revisaron 159 expedientes, los cuales se clasificaron en 2 grupos: pacientes con trombosis (n=81) y pacientes con lupus eritematoso generalizado (n=78), posteriormente, en estos 2 grupos principales se buscaron los portadores de sx. Antifosfolipido (clasificándose como primario ó secundario) .

Grupo I (n= 81): En este grupo quedaron incluidos los pacientes con algún evento trombótico; los de causa conocida (n=78 {96.2%}), y los 3 restantes (3.7%) se clasificaron como sx. Antifosfolipido primario.

Tomando en cuenta a los pacientes con trombosis de causa conocida , destaca que prácticamente se encontró una distribución por sexos semejante (mujeres 51.3% vs hombres 48.7%) (tabla 2); el grupo de edad más afectado fue el de menores de 5 años (74.3%) , seguido del grupo de 6-10 años (15.3%) (tabla 1). Haciendo una división entre las etiologías registradas con mayor frecuencia, destaca el rubro de causas infecciosas en un 23% (predominando 10 casos de sepsis, encefalitis viral y endocarditis bacteriana en dos casos cada uno, y un caso de SIDA, ascaridiasis, kawasaki y meningoencefalitis). Por aparatos y sistemas en orden descendente, se presentaron alteraciones del SNC 16.7% (5 pacientes con traumatismo craneoencefálico, tres con epilepsia, dos pacientes con hidrocefalia congénita y un caso de malformación vascular aneurismática, sx. Lennox Gastaut, y cuadriparesia espástica). Aparato digestivo 16.7% (3 casos con malrotación intestinal, dos casos de gastrosquisis, apendicitis y atresia esofágica, y un caso de divertículo de Meckel, invaginación intestinal, volvulo y hepatomegalia); seguidas de afección cardíaca en 14.1%. (tres casos de PCA, y un caso de Sx. De seno enfermo, tetralogía de Fallot, CIV, coartación de aorta, atresia pulmonar, atresia tricuspídea, foramen oval y doble cava superior). Situaciones hemato/oncológicas: un caso de hemofilia, linfohistiocitosis eritrofagocítica, tumor de Wílms, tumor de tallo cerebral, nefroma mesoblástico, craneofaringeoma, osteosarcoma de fémur, tumor de células germinales de la pineal. Renales: tres pacientes con insuficiencia renal terminal, con sx. Nefrótico y valvas uretrales posteriores en un caso cada uno. Neonatales: asfixia perinatal en 3 casos y un caso de displasia broncopulmonar + prematuréz. Endocrinológicas: dos casos de nesidioblastosis, un caso de hiperplasia suprarrenal y un caso de hipotiroidismo.

Genéticas: un caso de homocistinuria y un caso de cromosomopatía 13-14 + hidrocefalia secundaria (tabla 4). Se reportaron 27 defunciones (34.6%), con trombosis en abdomen, tórax y cráneo como sitios más frecuentes (tabla 6).

Dentro del grupo clasificado como Sx. Antifosfolípido primario predominó el sexo femenino (dos casos 66.6%) sobre el masculino (un caso 33.3%), 2 de ellos presentaron evento trombotico arterial y se documentó trombosis venosa en un paciente. Los sitios de trombosis fueron : SNC en 1 caso, extremidades inferiores en 1 caso, y en el caso restante, se presentó en vena cava inferior. Un paciente tuvo evento de repetición en 2 sitios (venas suprahepáticas y aurícula derecha). No se registró ninguna defunción. Una paciente tuvo 6 eventos de estatus epiléptico pero se desconoce su evolución debido a que desertó de la consulta externa.

Grupo II: Posterior a la revisión de pacientes portadores de lupus eritematoso generalizado y síndrome antifosfolípido se catalogaron como Sx. Antifosfolípido secundario. En este grupo fueron incluidos 23 pacientes, (29.5% de ésta población), donde predominó el sexo femenino 5.2:1, el grupo de edad más afectado fue el mayor de 16 años (11 pacientes, 47.8%), seguido del grupo de 11 a 15 años (10 pacientes 43.5%). Se observó algún evento trombotico en 14 pacientes (60.9%). Los sitios de trombosis fueron, en orden descendente: extremidades inferiores en 5 casos, SNC 4 casos, extremidades superiores y abdomen en 2 casos respectivamente. En este grupo solo un paciente presentó trombosis de repetición (vena tibio-peroneal e iliaca externa derechas).

Tres pacientes presentaron trombosis en dos sitios diferentes (uno con tromboembolia pulmonar y trombosis de pie derecho que requirió amputación de zona afectada aunque en ocasiones diferentes, otro con falange distal de mano y en extremidades inferiores el cual presentó defunción por hemorragia intracraneana, y otro con trombosis en parietal derecho y brazo izquierdo, también con desenlace fatal. Se registraron 6 defunciones en éste grupo (26% dentro del grupo con LES+Sx. Antifosfolípido y 7.6% dentro de todo el grupo con LES).

Los datos asociados más frecuentemente observados fueron: elevación de anticardiolipinas (Tabla 10) observándose aumento más frecuentemente de la GPL en valores positivos moderados, plaquetopenia por debajo de $100,000/\text{mm}^3$ en 69% y livedo

reticularis (30.4%), seguidos de otras manifestaciones como cefalea, hemólisis, crisis convulsivas, hemiparesia corporal. Dentro de éste grupo se observó, en la realización de exámenes inmunológicos que los títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) en 37.5% se encontraron dentro de rangos 1:80 a 1:640 y el 62.4% presentaron títulos de 1:1280 a 1:10,240 en cualquier momento de la evolución.

En este grupo se encontraron dos pacientes que eran hermanas, y una paciente con un hermano también portador de LES pero sin sx. antifosfolípido. Dos casos fueron registrados con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática 4 y 7 años antes de establecer el de LES.

78 PACIENTES CON TROMBOSIS Y DIAGNOSTICO CONOCIDO

Tabla 1
DISTRIBUCION POR EDAD

EDAD (años)	PACIENTES (número)	PORCENTAJE
0-5	58	74.3
6-10	12	15.3
11-15	7	9.0
16 ó más	1	1.3
TOTAL	78	100

Tabla 2
DISTRIBUCION POR SEXO

	PACIENTES	PORCENTAJE
MASCULINO	38	48.7
FEMENINO	40	51.3
TOTAL	78	100

Tabla 3
TIPO DE TROMBOSIS

	PACIENTES	PORCENTAJE
ARTERIAL	55	70.5
VENOSA	23	29.5

78 PACIENTES CON TROMBOSIS Y DIAGNOSTICO CONOCIDO

Tabla 4
CAUSAS DE TROMBOSIS

	PACIENTES	PORCENTAJE
INFECCIOSAS	18	23.0
S.N.C.	13	16.7
ABDOMINALES	13	16.7
CARDIACAS	11	14.1
HEMATO /ONCOLOGICAS	8	10.2
RENALES	5	6.4
NEONATALES	4	5.2
ENDOCRINOLOGICAS	4	5.2
GENETICAS	2	2.5
TOTAL	78	100

Tabla 5
SITIO DE TROMBOSIS

	PACIENTES	PORCENTAJE
ABDOMEN	26	33.3
S.N.C.	22	28.2
TORAX	18	23.1
E. INFERIORES	9	11.5
E. SUPERIORES	3	3.9
TOTAL	78	100

78 PACIENTES CON TROMBOSIS Y DIAGNOSTICO CONOCIDO

Tabla 6
DEFUNCIONES

SITIOS DE TROMBOSIS	PACIENTES (Número)
ABDOMEN	9
TORAX	8
S.N.C.	6
E. INFERIORES	4
E. SUPERIORES	0
TOTAL	27 (34.6%)

26 PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Tabla 7
DISTRIBUCION POR EDAD

EDAD (años)	PRIMARIO (No. pacientes)	LES (No. pacientes)
0-5	1	0
6 - 10	1	2
11 - 15	1	10
16 ó mas	0	11
TOTAL	3	23

26 PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Tabla 7
PRESENCIA DE TROMBOSIS

	PRIMARIO	LES
SI	3	14
NO	0	9

26 PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Tabla 8
TIPO DE TROMBOSIS

	PRIMARIO	LES
ARTERIAL	2	8
VENOSA	1	6

Tabla 9
SITIO DE TROMBOSIS

	PRIMARIO	LES
E. INFERIORES	1	5
S.N.C.	1	4
E. SUPERIORES	0	2
ABDOMEN	0	2
TORAX	1	1
TOTAL	3	14

26 PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Tabla 10
EXAMENES DE LABORATORIO

	PRIMARIO	LES
ANTICARDIOLIPINAS	3	20
ANTICOAGULANTE LUPICO	0	3
VDRL +	0	6
VDRL -	3	17
PLAQUETAS < 100,000	1	14
PLAQUETAS > 100,000	2	9

Tabla 11
DEFUNCIONES

	PRIMARIO	LES
NUMERO DE PACIENTES	0	6

VII. DISCUSION

Los eventos trombóticos en los niños son relativamente raros ya que no se tienen factores protrombóticos presentes de manera común en adultos tales como tabaquismo y aterosclerosis, por lo que el encontrar un paciente con dicho evento en la infancia, nos debe hacer intencionadamente buscar la causa que puede estar asociada o ser secundaria a una etiología de base, como está reportado en la literatura, sólo que de manera muy escueta con respecto a casos pediátricos, y sobretudo con respecto específicamente al síndrome antifosfolípido, ya que en los últimos años, se han publicado varias clasificaciones para esta entidad^{9,14,25-29}, pero dirigidas todas ellas a pacientes adultos, y los casos pediátricos se han descrito como reportes de pequeñas series de pacientes, como es el caso de este trabajo, aunque partimos de una serie de casos revisada de manera retrospectiva consideramos que esta información es valiosa, ya que puede servir de punto de partida para búsquedas intencionadas de dicho síndrome, justificándose la realización de exámenes inmunológicos a éstos pacientes.

Asherson³⁴⁻³⁵ reporta oclusiones venosas profundas de extremidades inferiores de manera mas frecuente que las de vasos superficiales, así como poca frecuencia de tromboembolia pulmonar e hipertensión pulmonar y se considera al sx. de Budd-Chiari como causa principal en sx. Antifosfolípido. En nuestra serie encontramos que coincidimos en que un alto porcentaje de pacientes presenta trombosis profundas en extremidades inferiores (27.7% del total de pacientes con trombosis), y también en que son poco comunes los eventos de hipertensión pulmonar, sin embargo, tuvimos casos de tromboembolia pulmonar y Budd-Chiari pero en un porcentaje bajo (dos casos del primero (11.1%) y un caso del segundo 5.5%)). No encontramos casos de Sx. De Sneddon (livedo reticularis, enfermedad cerebrovascular e hipertensión), lo cual está de acuerdo a lo reportado por Tucker³⁶ en cuanto a la muy baja incidencia de este síndrome en niños. En nuestra población fue frecuente el evento trombótico arterial cerebral (22.2%) con afección de arterias cerebrales como las mas involucradas y sobretudo en territorio de arteria cerebral media , concordando con lo reportado por Cervera³⁴.

Cabe hacer la observación que dentro de los pacientes con manifestaciones a nivel del sistema nervioso central hubo un caso que presentó estatus epiléptico en 6

ocasiones y que se trató de una paciente que debutó con infarto de arteria cerebral media derecha y vertebral derecha al año de edad, con trombocitopenia asociada, a los 4 meses de edad tuvo crisis convulsivas no asociadas a problemas metabólicos, fiebre o infecciosos, sin antecedentes de asfixia perinatal ni familiares de enfermedades de origen reumatológico. La TAC reportó únicamente hemiatrofia cerebral derecha y doppler de carótidas normal, sin afección vascular demostrada por angiografía.

Con respecto a síndrome antifosfolípido catastrófico comentamos que tuvimos una paciente con anticardiolipinas positivas, trombocitopenia menor a 100,000, falla multiorgánica y dificultad respiratoria progresiva así como hipertensión que falleció posterior a 2 días de haber presentado cuadro compatible con trombosis en falanges distales de manos y pies, asociándose insuficiencia renal agudizada (ya documentado previamente daño renal) y hemorragia pulmonar masiva. No pudimos documentar por estudio histopatológico oclusión venosa múltiple ya que no se autorizó el estudio postmortem por parte de los familiares.

Comparando la prevalencia de anticardiolipinas observado por Ravelli³³ en donde se encuentra una prevalencia de 30% al 87%, nuestra población presentó un 79.3% lo que coincide con lo reportado. No podemos dar un reporte exacto de nuestros datos en lo que respecta a anticoagulante lúpico ya que no fue posible realizarlo a la mayoría de los pacientes ya que no se realiza en el laboratorio de inmunología y reumatología de nuestro hospital.

Llama la atención de manera importante que en los pacientes con lupus eritematoso generalizado (62.4%), los pacientes tuvieron, en por lo menos una ocasión, títulos de anticuerpos antinucleares por arriba de 1: 1280.

En esta población no tuvimos algún caso que se presentara inicialmente como síndrome antifosfolípido primario que posteriormente cumpliera criterios (ACR) para lupus eritematoso generalizado, sin embargo tuvimos 2 casos que debutaron como púrpura trombocitopénica idiopática que viraron a lupus y éstos desarrollaron síndrome antifosfolípido.

Es importante no perder de vista que en cuanto al síndrome antifosfolípido en etapa pediátrica los criterios de clasificación publicados en 1999⁴¹ tienen un punto menos a tomar en cuenta ya que no ocurren pérdidas fetales recurrentes.

En otro orden de ideas, de la revisión de escrutinio realizada a los pacientes con trombosis en donde se localizaron las causas, destaca que éstas también coinciden con lo reportado en la literatura, y predominan las de tipo infeccioso, seguidas de alteraciones en sistema nervioso central donde se incluyen traumatismos craneoencefálicos, las cardiopatías congénitas simples ó asociadas con infecciones, y otras, frecuentemente asociadas a colocación de catéter previa. Se tuvo un caso de homocistinuria que es una patología que provoca tendencia a hipercoagulabilidad y que es un diagnóstico diferencial a descartar, de tipo congénito. No se reportaron otras alteraciones congénitas hematológicas como deficiencia de proteína C, S ó antitrombina III.

En este grupo la mortalidad registrada fue alta (34.6%) y se asoció a eventos trombóticos en órganos vitales (cerebro, pulmón, riñón, grandes vasos), así como la asociación de procesos infecciosos graves.

Con respecto a lo reportado en la literatura en este rubro, coincidimos con lo ya previamente reportado por Nelson⁴², en donde las causas de trombosis mas frecuentes de manera secundaria son las de tipo infeccioso, cardiopatías cianógenas y acianógenas, disminución en la volemia y deshidratación, afectación de grandes vasos con trombosis profundas en vena cava superior y aorta, siendo el principal mecanismo de ello la lesión del vaso sanguíneo.

Ninguno de nuestras pacientes tenían otros factores de riesgo como embarazo y uso de método anticonceptivo o uso de L-asparginasa como tratamiento a excepción de historia previa de uso de catéteres y la sobreinfección agregada.

VIII. CONCLUSIONES

1. Del total de la población estudiada (159 pacientes), tuvimos un 16.35 % de casos con Sx. Antifosfolípido.
2. El síndrome antifosfolípido tuvo una incidencia del 29.4 % en pacientes con lupus eritematoso generalizado y un 3.7% en la población con eventos trombóticos sin enfermedad reumatológica de base (primario).
3. El Sx. Antifosfolípido secundario fue el más frecuente.
4. La forma mas frecuente vista por la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico es el Sx. Antifosfolípido secundario.
5. Los eventos trombóticos en la etapa pediátrica son mas frecuentemente secundarios y asociados a causas como sepsis, cardiopatías congénitas, colocaciones de catéteres y lesiones vasculares.

IX. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

NOMBRE: _____	
No. DE EXPEDIENTE: _____	
SEXO: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	EDAD: _____ Años PESO: _____ Kg
SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO	PRIMARIO <input type="checkbox"/> SECUNDARIO <input type="checkbox"/>
ENFERMEDAD DE BASE:	L.E.S. <input type="checkbox"/> OTRA <input type="checkbox"/>
ESPECIFICAR: _____	
PRESENCIA DE TROMBOSIS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO:	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
ARTERIAL <input type="checkbox"/> VENOSA <input type="checkbox"/>	
LUGAR DE LA TROMBOSIS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO:	
CABEZA <input type="checkbox"/>	EXTREMIDADES SUPERIORES <input type="checkbox"/>
TORAX <input type="checkbox"/>	ABDOMEN <input type="checkbox"/>
	EXTREMIDADES INFERIORES <input type="checkbox"/>
ESPECIFICAR LUGAR: _____	
FECHA DE DIAGNOSTICO: _____	
EXAMENES INMUNOLOGICOS Y DE LABORATORIO	
ANTICARDIOLIPINAS: _____	
ANTICOAGULANTE LUPICO: _____	
TIEMPO DE PROTROMBINA (TP): _____	
TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TPT): _____	
PLAQUETAS: _____	
ANA: _____	
ANTI DNA: _____	
OTROS (ESPECIFICAR): _____	
TROMBOSIS DE REPETICION :	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
LUGAR:	_____
HOSPITALIZACION:	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
TIEMPO:	_____
TRATAMIENTO AGUDO	
HEPARINA:	DOSIS: _____
TIEMPO DE APLICACION:	_____

TRATAMIENTO CRONICO	
ACIDO ACETIL SALICILICO:	DOSIS: _____
TIEMPO DE APLICACION:	_____
WARFARINA:	DOSIS: _____
TIEMPO DE APLICACION:	_____
PACIENTES CON LUPUS	
FECHA DE DIAGNOSTICO:	_____
CRITERIOS DE DIAGNOSTICO:	_____

SLEDAI AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE SX. ANTIFOSFOLIPIDO:	_____
SLEDAI AL MOMENTO DE LA ULTIMA REVISION:	_____
MEDICAMENTOS PARA CONTROL DE LES:	_____

OBSERVACIONES:	_____

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INDICE DE ACTIVIDAD SLEDAI		
PUNTAJE	DESCRIPCION	DEFINICION
8	Convulsiones	Inicio reciente. Excluyendo problemás metabólicos infecciosos o drogas.
8	Psicosis	Habilidad alterada para la función en actividades normales, por disturbios severos en la percepción de la realidad. (alucinaciones, incoherencia, etc., excluyendo uremia)
8	Sx orgánico cerebral	Función mental alterada: orientación, memoria, de inicio rápido con hallazgos clínicos fluctuantes: estado de alerta, incapacidad de mantener atención, insomnio o actividad psicomotora, excluyendo causas metabólicas infecciones, drogas
8	Disturbios visuales	Cambios en retina de LES: cuerpos citoides hemorragias, exudados o sangrados coroidales
8	Alteración de nervios craneales	Inicio reciente de neuropatía sensorial o motora, incluyendo nervios craneales
8	Cefalea lúpica	Cefalea severa, persistente, pudiendo ser migrañosa, no responde a analgesia narcótica
8	EVC	De reciente inicio. Excluyendo arteroesclerosis

PUNTAJE	DESCRIPCION	DEFINICION
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos digitales, infartos periungueales, hemorragias, o biopsia, angiograma compatible con vasculitis
4	Artritis	Más de 2 articulaciones
4	Miositis	Debilidad muscular proximal asociada a elevación de CPK, aldolasa, cambios en EMG, o biopsia compatible con miositis
4	Cilindros	Cilindros granulosos o hemáticos
4	Hematuria	>5 eritrocitos. Excluyendo cálculos o infección
4	Proteinuria	>0.5g/24 hrs. Inicio o incremento recientes de más de 0.5g/24 hrs
4	Piuria	>5 leucocitos, excluyendo infección
2	Eritema	Inicio o recurrencia
2	Alopecia	Inicio o recurrencia
2	Ulceras mucosas	Inicio o recurrencia
2	Pleuritis	Dolor pleurítico, derrame o engrosamiento pleural
2	Pericarditis	Dolor pericárdico, con al menos 1 de los siguientes: frote, derrame EKG o ECO compatibles
2	Complemento	Disminución en CH50, C3 ó C4
2	DNA	>25% prueba de Farr o del rango normal del laboratorio
1	Fiebre	>38° C, excluyendo infecciones
1	Trombocitopenia	< 100,000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	< 3,000 leucocitos/mm ³ , excluyendo drogas

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

X. BIBLIOGRAFIA

1. Talbott JH. Historical background of discoid an systemic lupus erythematosus. En: dubois EL (ed.) Lupus Erythematosus. 2nd. Ed. Los Angeles Ca. University of Southern California Press. 1974, 1-9.
2. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic test for syphilis. JAMA. 1952;150:467-473.
3. Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false positive test for syphilis. Presentation of five cases, Ann Int Med. 1951;37:559-565.
4. Conley CL, Hartmann RC. Hemorrhagic disorders caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. J Clin Invest. 1952; 31:621-622
5. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation in five patients. En: Spaet TH (ed). Progress in Haemostasis and Thrombosis. Vol 1 New York, Grune & Stratton. 1972; 75-95.
6. Alarcón-Segovia D, Osmundson PJ . Vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. Ann Int Med. 1965; 62:907-919.
7. Harris EM , Gharavi AE , Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet. 1983; ii: 1211-1214.
8. Hughes GRV, Harris NN, Gharavi A. The anticardiolipin syndrome J Rheumatol. 1986;13 486-489.
9. Harris EN. Syndrome of the black swan. Br J Rheumatol. 1987; 26:324-326.
10. Mackworth-Young CG, David J, Loizou S, et al. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. Br J Rheum. 1987; 26 (Abst):94
11. Alarcón-Segovia D. Pathogenic potential of antiphospholipid antibodies. J. Reumatol. 1988; 15:890-893.
12. Asherson RA, Khamáshtta MA, Ordi RJ, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. Medicine. 1989; 68: 366-374.
13. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis in 500 consecutive patients. Medicine. 1989; 68: 353-365.
14. Alarcón-Segovia D, Pérez VM, Villa AR, et al. Preliminary criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. Sem Arthritis Rheum. 1992; 21: 275-286.
15. Granados J, Vargas AG, Drenkard C, et al. Relationship of anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome to HLA DR7 en mexican patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 1997; 6: 57-62.
16. Vargas AG, Granados J, Bekker C et al. Association of HLA-DR5 with the primary antiphospholipid syndrome in Mexican patients. Arthritis Rheum. 1975; 38:1340-1341.
17. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. Adv Immunol. 1991; 49:193-280.
18. Ramos-Niembro F. Síndrome antifosfolípido en Enfermedades Reumáticas Criterios y Diagnóstico. Ed Mc Graw-Hill. Interamericana, México D.F, 1999 :231-243.
19. Cines DB, Mcraek. The antiphospholipid/protein syndrome. J Clin Immunol. 1995;15 (supl):86-100.
20. Alarcón-Segovia D. Cabral AR. Antiphospholipid/cofactor syndromes. J Rheumatol. 1996; 23 :1319-1312

21. Galli M, Cornfurius P, Maasen C, et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet*. 1990; 335:1544-1547.
22. Mc Neil HP, Simpson RJ, Chesterman CK, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β -glycoproteina 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:4120-4124.
23. Matsura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet*. 1990;336:177-178.
24. Alarcón-Segovia D, Cabral AR. Functional and immunochemical heterogeneity of antiphospholipid antibodies: a classification. *J Rheumatol*. 1992;19:1166-1169.
25. Alarcón-Segovia D, Sánchez GJ. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1989;16:482-488
26. DeSpain JD, Swinfard RW. Collagen vascular disease. *Dermatol Clinics*. 1992;10:1-18.
27. Galve E, Ordi RJ. Primary antiphospholipid syndrome and the heart. En: Hurst JW (ED). *Topics in Clinical Cardiology. New Types of cardiovascular disease*. New York. Igaku-Shoin Medical Publishers. Inc. 1994; 77-88.
28. Piette JC, Wechsler B, Frances C, et al. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1993; 20:1082-1804.
29. Piette JC, Wechsler B, Frances C, et al. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflection about the relevance of the ARA criteria. *J Rheumatol*. 1992;19:1835-1837.
30. Tan EM, Cohen AS, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271-1277.
31. Hochberg MC, Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the classification of systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40 :1725
32. Cabral AR, Alarcón-Segovia D. Will some day PAPS fade into SLE? *Lupus*. 1996;5:45.
33. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum dis Clin North Am* 1997 ;23:657-76.
34. Cervera R, Asherson RA, Lie JT: Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 24: 262, 1995
35. Asherson RA, Khamáshta MA, Hughes GRV: The hepatic complications of the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1991 ;9:341
36. Tucker LB: Antiphospholipid syndrome in childhood: The great unknown. *Lupus* . 1994; 3:367.
37. Asherson RA, Kant KS: Antiphospholipid antibodies and the kidney. *J Rheumatol* .1993;20: 1268.
38. Asherson RA: The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19:508.
39. Galli M, Finazzi G, Barboui T: Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* .1996;93: 1
40. Toren A, Toren P, Many A, et al: spectrum of clinical manifestations of antiphospholipid antibodies in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol*. 1993; 10:311.
41. International Workshop. International Consensus Statement on Preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:1309-1311.
42. Nelson W. *Thrombotic Disorders in Textbook of Pediatrics*. Saunders. United States. 1996:1435-38.