

11255

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

*EVENTOS TROMBOTICOS EN PEDIATRIA. SU RELACION CON SINDROME DE  
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
FEDERICO GOMEZ*

## TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE REUMATOLOGA PEDIATRA

PRESENTADA POR:

*DRA. ADRIANA SORAYA DIAZ MALDONADO*

DIRECTORES DE TESIS: DRA. Ma. DEL ROCIO MALDONADO VELAZQUEZ  
DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ  
JEFES DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA  
PEDIATRICA HIMFG

MEXICO D. F. SEPTIEMBRE DE 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ



EVENTOS TROMBOTICOS EN PEDIATRIA. SU RELACION CON SINDROME DE  
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
FEDERICO GOMEZ.

PARA OBTENER EL TITULO DE REUMATOLOGA PEDIATRA



*YRPena*

SUBDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

REALIZA:

DRA. ADRIANA SORAYA DIAZ MALDONADO

2004

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. Ma. DEL ROCIO MALDONADO VELAZQUEZ

DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ

MEXICO D. F. SEPTIEMBRE DE 2004

## TABLA DE CONTENIDO

1) Introducción	página 4
2) Antecedentes y Marco Teórico	página 5
3) Pregunta de Investigación	página 15
4) Justificación	página 17
5) Objetivos	página 18
6) Metodología	página 19
7) Resultados	página 21
8) Discusión	página 24
9) Conclusiones	página 26
10) Bibliografía	página 27
11) Gráficas	página 29
12) Anexo	página 32

## INTRODUCCION

Si bien los episodios de trombosis en la infancia no son tan frecuentes como en la población adulta, constituyen un problema que debe ser reconocido para poder ser prevenido y tratado en forma adecuada, disminuyendo las complicaciones y la morbimortalidad.

Poco se sabe a ciencia cierta del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos en pediatría. En la literatura se describen series de casos o reportes anecdóticos de su diagnóstico y manejo, pero no se ha establecido un consenso para que todos los Reumatólogos Pediatras hablemos el mismo idioma.

Se dice que solo un 12% de los niños con trombosis tienen un único factor de riesgo adquirido y un 84% presentan dos o más factores lo que ensombrece la facilidad en el diagnóstico; aunado a la dificultad para acceder a unas pruebas de laboratorio ideales o por lo menos optimas, ya que en hospitales como el nuestro los recursos son limitados o lo peor, las técnicas no son de última generación, y las familias no cuentan con los recursos económicos para realizarlos extrahospitalariamente.

Tampoco existen normas claras en cuanto al tratamiento de éste síndrome ni en niños ni en adultos, en especial para los pacientes con datos de laboratorio (+) pero asintomáticos.

Por estos antecedentes hemos querido realizar el análisis de la población pediátrica con trombosis capturada en nuestro hospital y en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI), para colaborar de alguna medida en la unificación de criterios internos y protocolos de manejo y ser la base para la realización de guías de práctica clínica del Síndrome Antifosfolípido en paciente pediátrico del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

## ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es caracterizado por la presencia de anticuerpos contra fosfolípidos tales como cardiolipinas, y manifestaciones clínicas como pérdidas fetales recurrentes y trombosis venosas o arteriales. (1)

Los antifosfolípidos (AFL) están dirigidos contra proteínas que unen fosfolípidos aniónicos fundamentalmente  $\beta_2$  glicoproteína 1 ( $\beta_2$  GP1) y protrombina. Es un grupo heterogéneo de anticuerpos que incluyen básicamente al Anticoagulante lúpico (aCL) y a los anticuerpos anticardiolipinas (ACL). El aCL, es una inmunoglobulina que se comporta como un inhibidor in vitro de la coagulación, sin especificidad por ningún factor del sistema de la hemostasia y se detecta por la prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Por su parte, los ACL se determinan por su actividad a cardiolipina en inmunoensayos de fase sólida (ELISA). (2,3) Comúnmente las pruebas utilizadas para detectar aCL incluyen el tiempo parcial de tromboplastina activado (PTTa) con base Kaolín o con veneno de Russell.

Aunque la asociación de trombosis con aCL no es muy clara, los mecanismos fisiopatológicos son desconocidos y probablemente heterogéneos. Muchas hipótesis se basan en la unión de fosfolípidos de estos anticuerpos e incluye la formación de anticuerpos contra un neoepítipo creado como consecuencia de la unión de  $\beta_2$  GP1 a fosfolípidos aniónicos, uniéndose a plaquetas y causando incremento en su actividad y depósito, inhibición de la prostaciclina celular endotelial, incremento en la activación del factor Xa derivado de plaquetas y trombina, incremento en la unión y activación de protrombina y unión de heparansulfato, resultando en interferencia en la formación del complejo trombina – antitrombina, uniéndose a annexina V y aumentando la apoptosis.

La interacción de aCL con el sistema de la proteína C ha sido intensamente investigado. El aCL ha sido asociado con disminución en la activación de la proteína C por la trombomodulina, con resistencia adquirida a la inactivación de factores Va u VIIIa por la proteína C activada y deficiencias en la proteína S. Ninguna de éstas observaciones es consistente en todos los pacientes. (4)

El diagnóstico de SAF es difícil, particularmente en pediatría. Los criterios de clasificación se han establecido para adultos, pero no se han modificado en niños. Igualmente la batería de pruebas diagnósticas existentes no tienen la sensibilidad, especificidad y consistencia para ayudar a establecer el diagnóstico.

En un estudio de Alarcón Segovia, donde se revisaron 667 pacientes, se dieron las recomendaciones para la clasificación del SAF: (5)

#### **CRITERIOS DE CLASIFICACION DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS**

1. SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO DEFINITIVO: 2 ó más de

- Pérdidas fetales recurrentes
- Trombosis venosas
- Oclusión arterial
- Ulceras en piernas
- Livedo reticularis
- Anemia hemolítica
- Trombocitopenia

Más altos niveles de Ig G o Ig M de anticuerpos antifosfolípidos

2. SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PROBABLE: 2 ó más de las manifestaciones clínicas listadas y bajos niveles de Ig G o Ig M de anticuerpos antifosfolípidos.

Un consenso internacional propuso otro sistema para la Clasificación de SAF definitivo, requiriendo la presencia de un criterio clínico (trombosis vascular o pérdidas fetales) más un criterio de laboratorio (presencia de  $\beta_2$  glicoproteína 1, anticardiolipinas positivas moderadas o altas ó anticoagulante lúpico). (6)

Se reconocen diferentes formas clínicas: Primaria (sin enfermedad subyacente) y secundaria, generalmente a enfermedades autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico – LES-, y otras enfermedades del colágeno), ingestión de medicamentos (fenotiazinas, hidantoínas,  $\alpha$  interferón, etc.), neoplasias (leucemias, linfomas) e infecciones (HIV, varicela, etc.). (2)

El riesgo de trombosis en un paciente puede ser multifactorial, incluyendo la presencia concomitante de más de un polimorfismo genético, lo cual asociado a AFL (+) aumenta la posibilidad de presentar trombosis. Los polimorfismos pueden actuar en las dos direcciones: aumentar el riesgo o tener un efecto protector, como es el caso del gen promotor del factor tisular (que no es relacionado a SAF); un alotipo llamado 1208D es asociado con reducción de los niveles de factor tisular en plasma y un bajo riesgo de trombosis venosa. Igualmente, una mutación en el gen del factor XIII (FXIII val 34 leu) fue recientemente reportado por conferir protección contra infarto de miocardio y el estado heterocigoto lo es para trombosis venosa. (7)

La asociación de riesgo trombótico con altos títulos de anticardiolipinas IgG, especialmente si se combina con aCL (+) ha sido confirmado en múltiples estudios. (8,9)

Un tipo poco frecuente, pero de extrema gravedad por la rápida evolución e intensidad de los síntomas es el denominado SAF catastrófico, descrito por primera vez en 1992 por Asherson, en el cual el paciente desarrolla trombocitopenia severa, dificultad respiratoria aguda, falla multiorgánica, acompañado de hipertensión o evidencia histopatológica de oclusión vascular múltiple; en algunos casos su curso es

reversible pero está descrito que la mortalidad es cercana al 50%. También se han involucrado diversos fenómenos patológicos como en el caso de las infecciones por estafilococo, estreptococo y mycoplasma que producen enterotoxinas que actúan como superantígenos desencadenando una respuesta inmune desproporcionada. (10,11) El diagnóstico diferencial en estos pacientes es difícil, e incluye vasculitis lúpica severa, púrpura trombocitopénica trombótica, y coagulación intravascular diseminada. El manejo óptimo de ésta patología es desconocido, pero siempre encaminado a tratar los factores precipitantes. (11a)

En los últimos años el espectro de los hallazgos clínicos se ha ampliado considerablemente, haciendo más difícil aún el diagnóstico de SAF en los pacientes pediátricos. Existe evidencia que en la mujer embarazada con SAF, los ACL pueden cruzar la barrera feto placentaria y ser detectados en sangre de cordón. Durante los 3 meses siguientes al nacimiento y hasta los 6 meses, los niveles van disminuyendo paulatinamente hasta hacerse indetectables, sin embargo, no están necesariamente asociados a enfermedad neonatal. (12)

De la misma forma se han encontrado ACL en niños sanos, posiblemente secundario a vacunaciones o procesos infecciosos. Los casos reportados varían de 2 a 82% en la literatura. (13,14)

El aCL también se ha descrito en niños sanos. Usualmente ha sido descubierto de forma incidental en evaluaciones preoperatorias donde se encontró prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) hasta en el 7% de los pacientes. Como muchos otros auto- anticuerpos, la incidencia de AFL en la población en general aumenta con la edad.

Male, Lechner et al, en Viena (Austria) (15), revisaron 95 niños con un promedio de edad de 5.3 años quienes fueron diagnosticados con aCL y a los que se les dio seguimiento por 2.9 años. Al diagnóstico el 84% eran asintomáticos, 10% presentó datos de sangrado, 5% eventos trombóticos y un paciente con LES. Al seguimiento

se encontró que 58% tenían PTTa normal, 38% tuvieron prolongación del PTTa pero permanecieron libres de síntomas. 3 pacientes de los que habían presentado trombosis persistían con ANA (+), ACL y aCL positivos. Uno de éstos pacientes presentó recurrencia del episodio. Los autores concluyen que la presencia de aCL no conlleva necesariamente a manifestaciones clínicas y que los fenómenos trombóticos se asocian más a persistencia de aCL (+).

La actual prevalencia del SAF primario en pediatría es desconocido, pero parece ser menos común que en adultos, ya que no hay exposición a cigarrillo, anticonceptivos hormonales, presencia de aterosclerosis o embarazos. Los hallazgos clínicos más frecuentes son tromboembolismos pulmonares, complicaciones trombóticas en SNC, y trombosis venosas profundas.

En el estudio de Aguilar y Lucía (16), se realizó un análisis de las características biológicas y clínicas de 13 niños a quienes se encontró alargamiento del PTTa en una valoración prequirúrgica electiva, sin tener factores de riesgo o patologías asociadas. Se les realizaron determinaciones de aCL, ACL y anti $\beta_2$  GP1 y se siguieron en promedio por 16 meses. Encontraron que todos cumplían con los criterios diagnósticos de aCL; el 56% de los casos fueron transitorios; los ACL IgG y los anti $\beta_2$ GP1 fueron negativos en todos los casos. El diagnóstico de AFL no se vio acompañado de manifestaciones clínicas relacionadas ni se asoció a hemorragia posquirúrgica durante el periodo de seguimiento, concluyendo que los aCL en niños asintomáticos se incluyen en el llamado "tipo infeccioso" caracterizado por su independencia de la  $\beta_2$ GP1 y que no se justifica su seguimiento a largo plazo.

El LES es la enfermedad autoinmune en la que se ha encontrado mayor relación con AFL, con una prevalencia de 45% para ACL y 22% para aCL, asociándose más a eventos trombóticos particularmente si hay aCL (+). En Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) se ha encontrado una prevalencia global de 30% de ACL, pero no se han encontrado datos que apoyen la relación de ACL (+) y actividad de la enfermedad ó manifestaciones clínicas de SAF. (15, 16,17)

Una de las enfermedades clásicamente asociadas a trombosis es el Lupus Sistémico. Numerosos estudios han sido publicados al respecto y su posibilidad de tratamiento. Markus S y col, (18) determinaron la incidencia y el pronóstico de pacientes pediátricos con trombocitopenia y Lupus asociado a trombosis. Revisaron 106 expedientes de niños con diagnóstico de LES, encontrando que el 50% tuvieron trombocitopenia, 11 pacientes presentaron eventos tromboticos, 9 con ACL (+), aCL en 10, y ambos en 8 pacientes. Se estableció relación de aCL (+) y eventos tromboembólicos en el 95%. De los pacientes sin eventos tromboticos el 20% tuvieron aCL (+), no pudiendo establecer una correlación específica entre hallazgos de laboratorio de antifosfolípidos (+) y trombosis.

Otro estudio reciente de Campos y Kiss (19) en Brasil, observaron la frecuencia de AAF y SAF, su correlación con las manifestaciones clínicas, actividad y severidad de la enfermedad en 57 niños y adolescentes con LES. Se encontró positividad de AAF en 75.4% de los pacientes. Se hizo diagnóstico de SAAF en 14%. No hubo asociación con AAF (+) y el compromiso orgánico excepto una alta frecuencia de hepatomegalia. El diagnóstico de SAF se realizó 3 años después del diagnóstico de LES y se relacionó con alteraciones hematológicas, de la coagulación, accidente vascular isquémico cerebral, amaurosis fugaz, osteonecrosis y neumonitis intersticial. La remisión de la enfermedad fue encontrada más frecuente en el grupo sin anticuerpos antifosfolípidos, comparada con el grupo que los tenía positivos. Se plantea la posibilidad de que durante el curso de la enfermedad aparezcan neoantígenos que se relacionen con la presencia de SAF tiempo después del diagnóstico.

Entre las manifestaciones neurológicas relacionadas a SAF se encuentra la isquemia cerebral con una prevalencia relativamente alta en la población pediátrica que va desde 16 a 76%. (20, 21) Igualmente se ha descrito corea, migraña y convulsiones parciales en relación a positividad de algún AFL en el 30% de los casos. (17) La

triada clásica de lívido reticularis, enfermedad cerebro-vascular e hipertensión, denominada síndrome de Sneddon fue descrita por primera vez en 1965, pero fué hasta 1980 cuando se asoció a SAF; raramente visto en pacientes pediátricos.

La trombocitopenia es la manifestación hematológica más común en los niños con SAF, pero es generalmente leve ( $50$  y  $150 \times 10^9/L$ ), también se ha encontrado anemia hemolítica sola o asociada con trombocitopenia (Síndrome de Evans), diátesis hemorrágica asociada a aCL e hipoprotrombinemia usualmente precedida de infección viral. En otras enfermedades inmunes y no inmunes como la diabetes mellitus, hipoadrenalismo o enfermedad de Addison, fiebre reumática, síndrome hemolítico urémico y enfermedad de Perthes, se han encontrado AFL (+) sin presencia de SAF o enfermedad trombótica. (17)

Se encuentran reportes en la literatura de SAF como causa de síndrome de Budd-Chiari, donde las biopsias mostraron trombos de fibrina multifocales con infartos isquémicos, principalmente afectando las venas de la zona central. Otra manifestación hepática se ha descrito como enfermedad veno-oclusiva hepática la cual es clínicamente indistinguible del Síndrome de Budd-Chiari, pero resulta de la oclusión de las venas central o sublobular. (22)

Los AFL relacionados con trombosis se han visto implicados en la patogenia de infartos de miocardio en pacientes con y sin LES, sumado al riesgo adicional por la presencia de vasculitis en los niños. Las complicaciones renales incluyen trombosis de la arteria renal, infartos y microangiopatía trombótica. (23)

En un paciente con trombosis sin aparentes factores de riesgo, es imprescindible investigar todas las causas probables, considerando los desordenes trombofílicos heredados como la deficiencia de antitrombina III, déficit de proteína C y S (que pueden ser adquiridos), resistencia a la proteína C (mutación en el factor V de Leyden), hiperhomocistinemia, niveles aumentados de factor VIII y variantes en el

gen de la protrombina. Entre los adquiridos están el SAF y la hiperhomocistinemia adquirida.

Varios factores de la coagulación han sido implicados como factores de riesgo para enfermedades tromboembólicas. Muchos de ellos comprometen la Proteína C y la S y las mutaciones del factor V. Igualmente estados protrombóticos han sido asociados con defectos en los genes de antitrombina, plasminógeno y fibrinógeno. Algunos estudios prospectivos han identificado niveles elevados de lipoproteína (a) (LPa) como factor de riesgo para trombosis, determinados por variación genética en el gen que codifica para la apolipoproteína-a (apo-a), el componente específico de LPa que es homólogo al plasminógeno. Altos niveles plasmáticos de LPa incrementan el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica. Nowak – Göttl y Junker (24) en 1999 investigaron a 186 niños (desde neonatos hasta los 18 años) con historia de trombosis venosa y sus controles, encontrando que los pacientes con trombosis tenían niveles más altos de LPa que los sujetos control. El riesgo de eventos trombóticos en estos niños con niveles elevados de LPa fue de 7.2 (95% CI 3.7 a 14.5). Igualmente hubo evidencia que la mutación del factor V, Proteína C y déficit de antitrombina fueron factores de riesgo independientes de trombosis de trombosis venosa en los niños. Niveles elevados de LPa, asociados con mutación del factor V o déficit de proteína C o S incrementaron el riesgo de trombosis a 8.4. Los autores proponen incluir en el screening de trombosis en niños la toma de niveles de LPa.

El manejo agudo de SAF relacionado a trombosis no difiere del manejo dado a trombosis de otras etiologías. El tratamiento con corticoides a altas dosis, ciclofosfamida y plasmaféresis para reducir transitoriamente los niveles de AFL circulantes está indicado, unido a una adecuada terapia anticoagulante solamente en circunstancias que pongan en peligro la vida como el SAF catastrófico. En estos pacientes la terapia con anticoagulantes, aunque no hay consenso general, debe mantenerse por largo tiempo, dada la tendencia a las recurrencias. (10)

Las indicaciones actuales para administrar terapia antitrombótica a pacientes pediátricos son: (24)

1. Tratamiento: complicaciones tromboembólicas venosas o arteriales
2. Tratamiento (probable): infarto agudo de miocardio, evento vascular cerebral
3. Profilaxis: válvulas cardíacas mecánicas o biológicas, cateterización cardíaca o colocación de catéteres arteriales centrales.
4. Profilaxis (probable): stents endovasculares, Fontans, catéter venoso central, fibrilación auricular.
5. Otros: enfermedad de Kawasaki, bypass cardiopulmonar, oxigenación extracorpórea, hemodiálisis, hemoperfusión continua veno-venosa.

El protocolo para la administración de heparina ajustado a pacientes pediátricos es:

- I. Dosis de carga: 75U/Kg. IV en 10 minutos
- II. Dosis de mantenimiento inicial: 28 U/Kg./h para menores de 1 año y 20 U/Kg./h para niños mayores de 1 año.
- III. Ajustes de heparina para mantener PTTa entre 60 – 80seg (asumiendo que esto refleja un anti factor Xa de 0.3 a 0.7)

El uso de heparinas de bajo peso molecular (como enoxaparina) tiene ventajas potenciales para su administración en niños como el tener una farmacocinética predecible y conocida que resulta en mínima monitorización, la administración subcutánea disminuyendo las alteraciones de la biodisponibilidad que ocurren con la warfarina y reduce el riesgo de osteoporosis que ocurre con el uso prolongado de heparina. La dosis es dependiente de la edad y se monitoriza con niveles de anti factor Xa entre 0.5 y 1 U/ml 4 horas después de la dosis.

- I. Menores de 2 meses: 1.5 mg/kg/dosis cada 12 horas inicialmente
- II. Mayores de 2 meses: 1 mg/kg/dosis cada 12 horas inicialmente

- III. Menores de 2 meses: 0.75 mg/kg/dosis cada 12 h profilaxis
- IV. Mayores de 2 meses: 0.5 mg/kg/dosis cada 12 h profilaxis

Ciertos problemas han sido observados con la terapia anticoagulante en niños. La sensibilidad de los anticoagulantes orales especialmente durante la infancia, por la variación de la concentración de vitamina K y proteínas vitamina K dependientes, hace difícil su control. Es así como los lactantes requieren mayor dosis por kilo de peso para lograr el mismo efecto anticoagulante que un niño mayor. La dosis es de 0.2 mg/kg/día, y se modifican las dosis según los valores de PT-INR que deben mantenerse entre 2 y 3 según el último consenso, con mínimos efectos adversos. (25 - 27)

La aspirina, el dipiridamol y la indometacina son probablemente los tratamientos antiplaquetarios más usados en pediatría, habitualmente con pocos efectos secundarios a dosis bajas (3 – 5 mg/kg/día).

En los casos en los que se encuentra AFL sin presencia de trombosis no hay consenso si la terapia antiagregante plaquetaria debe ser iniciada. En casos en los cuales los pacientes tengan elevados niveles de ACL o aCL circulante y estén ante un evento protrombótico como inmovilización prolongada o cirugías, deben recibir heparina subcutánea. (10)

En cuanto al tratamiento no hay consenso sobre las indicaciones de antiagregación plaquetaria o la duración de la anticoagulación. Manco – Jonson y Nuss (28) evaluaron la seguridad, eficacia y pronóstico después de la combinación de terapia tromboembólica y anticoagulante. Se trataron 32 niños quienes presentaron un primer episodio de trombosis venosa profunda con urokinasa y heparina y posterior cambio a warfarina la cual fue administrada por un periodo mínimo de 3 meses. Fueron seguidos por un año. Las anormalidades de la coagulación encontradas en el momento del diagnóstico de trombosis fueron: aCL en 10 pacientes, ACL en 4, déficit de proteína S en 6, de proteína C en 4, déficit de antitrombina III en 1 y de factor V

en 4. No se encontró hiperhomocistinemia en ninguno. No hubo complicaciones mayores, demostrando que la terapia combinada puede ser efectiva y segura en episodios trombóticos venosos en niños.

## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cual es la prevalencia del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido en los pacientes con eventos trombóticos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

¿Cuales son las enfermedades o condiciones más comúnmente asociadas a eventos trombóticos?

¿Cuáles son los medicamentos más frecuentemente utilizados para profilaxis y en el tratamiento de SAF y su duración?

¿Cuáles son los factores asociados con fallecimiento o recurrencias?

## JUSTIFICACION

Establecer el diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido en la población pediátrica es tarea difícil ya que no existen criterios de diagnóstico aplicables a ésta población. Existen circunstancias diferentes al SAF en las cuáles los exámenes de laboratorio pueden estar positivos sin presencia de enfermedad o tener manifestaciones trombóticas no necesariamente relacionadas a ésta enfermedad.

Una vez realizado el posible diagnóstico de SAF, nos enfrentamos a la necesidad de iniciar una terapia pero caemos nuevamente en el círculo vicioso de no contar con criterios unificados en cuanto al medicamento a utilizar, el tiempo por el cual se dará o el momento en el cual se requiere suspender.

De esta forma nos hemos visto en la necesidad de seguir manejando a nuestros pacientes según los criterios utilizados para adultos y basándonos en literatura europea o anglosajona con la cual sabemos ahora, que genética y epidemiológicamente no podemos ser comparados.

El vivir a fondo nuestra problemática, nos ha planteado la necesidad de estudiar la población pediátrica con diagnóstico de trombosis del Hospital Infantil de México Federico Gómez, para conocer la prevalencia en ellos del síndrome Antifosfolípido, las manifestaciones más frecuentes, las asociaciones con otras patologías, los tratamientos utilizados y poder llegar a unificar criterios en cuanto a diagnóstico y tratamiento.

Además, servirá como base para la realización de unas Guías de Práctica Clínica que darán a nuestros pacientes la posibilidad de hacerles un diagnóstico más rápido, iniciar el tratamiento más aceptado en la actualidad para prevenir complicaciones y proporcionarles un seguimiento adecuado con un criterio unificado por lo menos a nivel local.

## **OBJETIVOS**

### **PRINCIPALES:**

- Calcular la prevalencia del síndrome Antifosfolípido en la población pediátrica del Hospital Infantil Federico Gómez con diagnóstico de trombosis.
- Describir las asociaciones más frecuentes entre la trombosis, el SAF y factores predisponentes.

### **SECUNDARIOS:**

- Describir la presentación clínica más frecuente y las complicaciones.
- Describir los medicamentos más utilizados en el tratamiento de los episodios trombóticos y el uso de antiagregantes plaquetarios.
- Describir los factores que podrían estar relacionados con fallecimiento o recurrencias.

## METODOLOGIA

### DISEÑO DEL ESTUDIO:

Es un estudio observacional, descriptivo.

### MATERIALES Y METODOS:

Se revisaron los expedientes de pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México Federico Gómez con el diagnóstico de trombosis en un periodo comprendido entre enero de 1990 y junio de 2004.

Los datos fueron recolectados a través de un formulario individual para cada expediente el cual fue probado previamente.

Se analizaron variables como sexo, edad de presentación del cuadro trombótico, localización, circulación comprometida, tiempo de seguimiento, diagnóstico de ingreso, tratamiento y duración, profilaxis y presencia de recurrencias. Se tuvieron en cuenta factores predisponentes de trombosis o síndrome antifosfolípidos, entendiendo por ellos reposo prolongado, uso de catéteres centrales o líneas arteriales, cardiopatías, e infecciones previas. Igualmente si recibió tratamiento previo en otra institución. En cuanto al diagnóstico se tomaron en cuenta los hallazgos de laboratorio relevantes como presencia de trombocitopenia, alteración de las pruebas de coagulación, anemia hemolítica, determinación de anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos antinucleares y Anti DNA, determinación de niveles de proteína C y S, factor V de Leyden, antitrombina III, y niveles de homocisteinemia; las ayudas diagnósticas como ecografía doppler, ecocardiograma, TAC, Resonancia magnética cerebral, arteriografía y angi resonancia con las cuales se confirmó el

diagnóstico de trombosis. El mal apego al tratamiento se definió como el no seguimiento de las indicaciones médicas al suspender voluntariamente los medicamentos y el nivel socioeconómico determinado del 1 al 6 siendo 1 el de menor ingreso y 6 el que es derechohabiente.

#### ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizaron medidas de Asociación, frecuencia, tendencia central y dispersión. Se utilizó el programa de SPSS 11 para el análisis de datos.

## RESULTADOS

Se realizó la búsqueda de pacientes con diagnóstico de trombosis desde enero de 1990 hasta junio de 2004 en los archivos del Hospital Infantil de México. Se obtuvieron 55 expedientes en total pero se excluyeron 7 en los que no se confirmó la presencia de trombosis. Ingresaron a estudio 48 pacientes, 15 del sexo masculino (31.3%) y 33 del sexo femenino (68.8%). El 54% de los pacientes se encontraron en edades comprendidas entre los 6 y los 18 años y el 50% pertenecientes al estrato socioeconómico 1. (Ver gráficas)

Trombosis fue el diagnóstico inicial en 10 pacientes, LES en 6, SAF en 2, vasculitis en 5, LES + SAF en 4, LES + Vasculitis en 4, alteraciones hematológicas en 1 paciente, 6 con alteraciones cardiacas (2 con persistencia del conducto arterioso, 1 miocardiopatía dilatada, 1 con miocarditis, 1 paciente con Síndrome de Down con CIA, 1 con anomalía de Ebstein), 1 paciente con fiebre de larga evolución, 1 paciente con quiste de colédoco, 1 paciente con LLA – L2, 1 paciente con enfermedad adenomatoide Quística, 2 pacientes con trauma craneoencefálico, 1 con hidrocefalia y 3 pacientes con cuadros neurológicos (Hemiparesia, epilepsia y migraña hemipléjica).

El 60% de los pacientes había recibido tratamiento previo a su llegada al hospital, siendo la administración de antibióticos solos o en combinación con otros medicamentos el más frecuente (70%), el 17% anticoagulación y 20% terapia con inmunosupresores. El 43.8% de los pacientes no tuvieron ningún factor predisponente para trombosis o para SAF, 8.3% (4 pacientes) tuvieron el antecedente de colocación de catéter venoso central, 15 pacientes (31.3%) presentaron infecciones previas y 8 pacientes tuvieron otros tipos de factores condicionantes como traumas o uso de quimioterapias o antecedentes familiares de

trombosis. Se obtuvo una mediana de 15 meses en el tiempo de seguimiento (M. Estimador: Tukey's Biweight 14.98 meses)

Las extremidades inferiores estuvieron comprometidas en el 31.3% de los pacientes, las extremidades superiores en el 16.7%, trombosis en sistema nervioso central (SNC) en el 14.6%, tromboembolismo pulmonar en 7 pacientes (14.6%), trombo intracardiaco en 6 pacientes (12.5%), renal en 2 pacientes (4.2%) y en localizaciones múltiples en 3 pacientes (6.3%). La circulación más comprometida fue la arterial.

En cuanto al tratamiento el 73% de los pacientes recibieron antiagregante plaquetario por un tiempo promedio de 19.37 meses y el 68.8% recibieron anticoagulación, de los cuales 6 pacientes recibieron solo heparina, 5 acenocumarina sola, 1 paciente enoxaparina y 21 tratamiento combinado contando entre ellos 3 que recibieron trombolisis, 16 pentoxifilina, 3 fueron a cámara hiperbárica, y 1 paciente con trombo intracardiaco fue sometido a procedimiento quirúrgico. El tiempo promedio de anticoagulación fue de 7.96 meses.

En cuanto a los exámenes de laboratorio se encontró trombocitopenia en el 46% de los pacientes, prolongación del tiempo de protrombina en el 39% y del tiempo de tromboplastina tisular en el 42%. Las anticardiolipinas se tomaron solo a 32 pacientes, encontrando IgG (+) en el 54%, e IgM (+) en el 37.5%. El anticoagulante lúpico lamentablemente solo se realizó a 8 pacientes, de los cuales solo resultado positivo en 4. Anemia hemolítica se documentó en el 22.9% de los pacientes. Anti $\beta$ 2GP1 se realizó solo a 4 pacientes de los cuales 1 se encontró positivo. Homocisteinemia se buscó como causa de evento vascular cerebral solo en 1 paciente siendo negativa, y se encontró déficit de proteína C en 3 pacientes y de proteína S en 1.

El Doppler se usó como medio de diagnóstico de trombosis en el 77% de los pacientes, la Tomografía Axial Computarizada en el 12.5%, Resonancia Magnética Cerebral en el 8.3% y arteriografía en 2%. Se encontró mal apego al tratamiento en

el 27% de los pacientes. Hubo 9 fallecimientos: 3 pacientes con LES, uno de los cuales presentó SAF catastrófico, 2 con sepsis, 3 con cardiopatías y uno con déficit de proteína C con trauma cráneo encefálico.

Las recurrencias se presentaron en 8 pacientes, 2 con LES + SAF, 3 con déficit de proteína C, 2 con SAF primario y uno en quien no se encontró enfermedad de base antes de su fallecimiento. 2 pacientes estaban recibiendo tratamiento anticoagulante, 1 con enoxaparina y otro con acenocumarina, 5 pacientes recibiendo antiagregante plaquetario (2 de los cuales habían recibido anticoagulación previamente) y uno recibiendo tratamiento combinado. El tiempo promedio entre la suspensión del tratamiento anticoagulante y la aparición de recurrencias fue de 11.69 meses.

De los 48 pacientes que ingresaron al estudio 16 pacientes tuvieron diagnóstico final de LES (33%) y de éstos, en 14 se documentó SAF, encontrando un OR de 49 (IC 95%: 7.98 y 300).

La prevalencia del SAF en los pacientes con trombosis del hospital infantil de México fue de 37.5%. Se encontró una asociación significativa entre la edad y el diagnóstico de SAF ( $P < 0.05$ ), al igual que la presencia de algún factor predisponente como infecciones y la presencia de SAF ( $P < 0.05$ ).

## DISCUSION

Los episodios trombóticos en la edad pediátrica son de rara frecuencia, pero constituyen un problema cuando del abordaje diagnóstico y el tratamiento se refiere. Aunque la incidencia de trombosis en niños es menor que en adultos, la proporción de antifosfolípidos relacionado a trombosis puede ser mayor. Manco-Johnson et al identificaron anticoagulante lúpico en el 25% de 78 pacientes con diagnóstico de trombosis (29), en nuestra población, siendo un número menor encontramos 37.5% de prevalencia de SAF.

De la población estudiada en nuestra institución, solamente en 21 pacientes no se encontró enfermedad de base que pudiera condicionar la aparición de trombos o de SAF. En 18 pacientes se hizo diagnóstico de SAF, 3 de los cuales fueron primarios y uno falleció 4 años posterior a su diagnóstico inicial por un SAF catastrófico. Se encontró una alta asociación entre el LES y el SAF, pero no se hallaron otras enfermedades reumatológicas asociadas a trombosis y/o SAF como se ha descrito por diversos autores quienes han encontrado anticuerpos antifosfolípidos relacionados con Dermatomiositis o Artritis Reumatoide Juvenil.

Un problema importante al estudiar los pacientes con trombosis es el poco acceso que se tiene a las pruebas diagnósticas ya sea por no contar con la estandarización de éstas en nuestro laboratorio o por la falta de recursos económicos que hace muy difícil poder realizar dos mediciones de anticuerpos antifosfolípidos, que es la recomendación actual, en laboratorios particulares (pagadas por los padres) para poder hacer un correcto diagnóstico. De ahí, que muchos de nuestros pacientes no contaran con las determinaciones de Anti $\beta_2$ GP1 y de anticoagulante lúpico que no se realizan en nuestro laboratorio de inmunología y que muy probablemente fue la causa para que muchos pacientes no tuvieran un diagnóstico preciso.

Al igual que en la literatura mundial, el sexo más afectado en nuestra población fue el femenino y las edades cercanas a la adolescencia donde se ubicaron el 50% de nuestros pacientes. La localización fue principalmente en extremidades inferiores pero a diferencia de lo reportado en la literatura tanto pediátrica como de adultos, fue el compromiso arterial el que predominó.

En cuanto al manejo, la aspirina se usó en el 79% de los pacientes sola o en combinación con anticoagulantes como la heparina y la warfarina sin importar el lugar de localización del trombo o la circulación comprometida. Según el reporte del consenso sobre profilaxis en SAF publicado en *Lupus* en el 2003, se justifica el uso de aspirina cuando no existe un riesgo potencial para sangrado o cuando un paciente con LES presenta positividad del anticoagulante lúpico y/o de las anticardiolipinas. (30). En niños asintomáticos no hay estudios que apoyen o no el uso de profilaxis, pero usualmente no está recomendada porque incrementa el riesgo de sangrado durante el juego o la práctica deportiva, más no así en niños con LES y antifosfolípidos (+) en quienes se podría usar aspirina a dosis bajas (3 – 5 mgkd) ante la presencia además de anemia hemolítica o trombocitopenia teniendo en cuenta el riesgo aumentado de éstos pacientes a tener fenómenos trombóticos y que está de acuerdo a lo encontrado en nuestro estudio. (17)

El tratamiento de nuestros pacientes se realizó en gran medida con heparina, seguida de acenocumarina por un tiempo promedio de 7.96 meses que está de acuerdo a las recomendaciones internacionales de mantenerla entre 6 meses y 1 año posterior al evento. En niños no existe consenso sobre la duración de la anticoagulación, pero existe una tendencia general a darla por tiempo prolongado manteniendo INR entre 2 y 2.5 para evitar el riesgo de sangrado.

## CONCLUSIONES

Los anticuerpos antifosfolípidos están relacionados con la presencia de trombosis en nuestra población, por lo tanto siempre se deben investigar, realizando la medición de los niveles séricos de antifosfolípidos completos, excluyendo a su vez estados procoagulantes congénitos, para así establecer un diagnóstico preciso y poder dar un adecuado tratamiento y seguimiento evitando las recaídas y las complicaciones.

Los pacientes con LES quienes tienen presencia de anticuerpos Antifosfolípido y se encuentran en edades superiores a los 6 años se podrían beneficiar del uso de profilaxis con antiagregantes plaquetarios a dosis bajas o de anticoagulación cuando sean sometidos a condiciones protrombóticas.

Se requieren estudios multicéntricos que permitan tener un concepto unificado sobre los criterios diagnósticos y el manejo del SAF en pediatría, para poder realizar unas guías de práctica clínica y poder ofrecer a nuestros pacientes una atención eficaz que les permitan mejorar su calidad de vida.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cassidy J, Petty R. Textbook of Pediatric Rheumatology. Fourth Edition. W.B. Saunders Company 2001.
2. Aversa L. Trombosis en pediatria. Su relación con el síndrome antifosfolipídico. Arch Argent Pediatr 2001; 99 (4); 293 – 295.
3. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and trombosis. Lancet 1999; 353; 1348 – 53.
4. Manco-Jhonson M. Antiphospholipid antibodies in children. Sem Throm Hemost 1998; 24 (6); 591 – 597.
5. Alarcón – Segovia D, Pérez – Vásquez AR, et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome. Sem Arthritis Rheum 1992; 21: 275.
6. Wilson WA, Gharavi EA, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 1999; 42; 1309 – 11.
7. Merrill J. Antiphospholipid (Hughes) Syndrome. Which antiphospholipid antibody test are most useful? Rheum Dis Clin North Am 2001; 27 (3)
8. Gattorno M, Buoncompagni A, Molinari AC, et al: Antiphospholipid antibodies in paediatric systemic lupus erythematosus, juvenile chronic arthritis and overlap syndromes: SLE patients with both lupus anticoagulant and high-titre anticardiolipin antibodies are at risk for clinical manifestations related to the antiphospholipid syndrome. Br J Rheumatol 1995; 34; 873-881
9. Ghirardello A, Doria A, Ruffatti A, et al: Antiphospholipid antibodies [aPL] in systemic lupus erythematosus. Are they specific tools for the diagnosis of aPL syndrome? Ann Rheum Dis 1994; 53; 140-142.
10. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid Antibody syndrome in pediatric patients. Rheumatic Dis Clin N Am 1997; 23 (3); 657 – 75.
11. Rojas-Rodriguez J, García-Carrasco M, et al. Catastrophic Antiphospholipid Síndrome: Clinical description and triggering factors in 8 patients. J. Rheumatol 2000; 27; 238 -40.
- 11a. Asherson RA, Cervera R, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus 2003; 12; 530 – 34.
12. Zurgil N, Bakimer R et al. Detection of antiphospholipid and anti DNA antibodies and their idiotypes in newborns of mothers with antiphospholipid síndrome and SLE. Lupus 1993; 2; 233 – 237.
13. Kontiainen S, Miettinen A, et al. Antiphospholipid antibodies in children. Acta Paediatr 1996; 85; 614 – 615.

14. Kratz C, Mauz – Körholz C, et al. Detection of antiphospholipid antibodies in children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15; 325 – 332.
15. Male C, Lechner K, et al. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J. Pediatr* 1999; 134; 199 – 205.
16. Aguilar C, Lucía JF. Anticuerpos antifosfolípido en población pediátrica asintomática. *Ann esp pediatr* 2001; 54 (5); 40 – 45.
17. Avein T, Cimaz R, Moroni PL. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric population. *Lupus* 2002; 11; 4 – 10.
18. Markus SC et al. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2003; 5; 287 – 293.
19. Campos M, Kiss M et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescent with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12; 820 – 826.
20. Angelini L, Ravelli A, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994; 94; 1384 – 1385.
21. deVeber G, Andrew M, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *New Engl J. Med* 2001; 345; 417 – 423.
22. Asherson RA, khamashta MA, Huges G. The hepatic complications of the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheum* 1991; 9; 341.
23. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23 (3); 657 – 74.
24. Nowak – Göttl U, Junker R, et al. Increased lipoprotein (a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation* 1999; 100; 743 – 748.
25. Monagle P, Michelson A, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119; 344-370 S.
26. Jilma B, Kamath S, et al. Antithrombotic therapy in special circumstances II In children, thrombophilia, and miscellaneous conditions. *BMJ* 2003; 326; 93-96.
27. Crowther M, Gingsberg J, et al. A comparison of two intensities of warfarina for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349; 1133 – 38.
28. Manco-Johnson M, Nuss R et al. Combined thrombolytic and anticoagulant therapy for venous thrombosis in children. *J Pediatr* 2000; 136; 446 – 53.
29. Manco-Johnson M, Nuss R. Lupus anticoagulant in children with thrombosis. *Am J Hematol* 1995; 48; 240-243.
30. Alarcón-Segovia D, Boffa MC, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid síndrome: a consensus report. *Lupus* 2003; 12; 499-503

## GRAFICOS

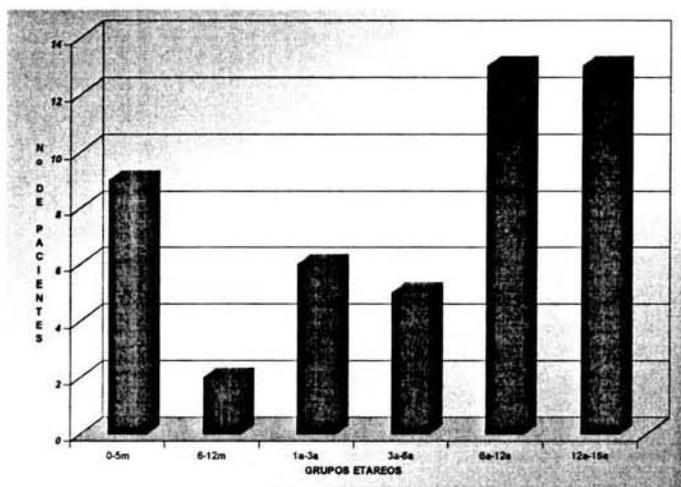


Gráfico 1: Distribución por grupos de edad

Gráfico 2: Distribución por sexo

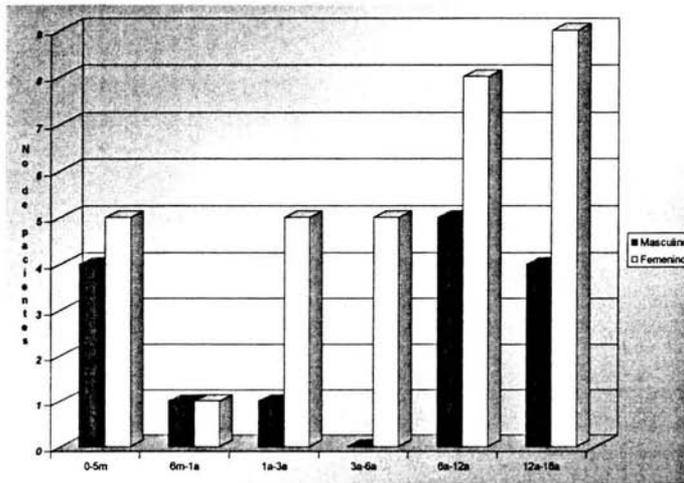
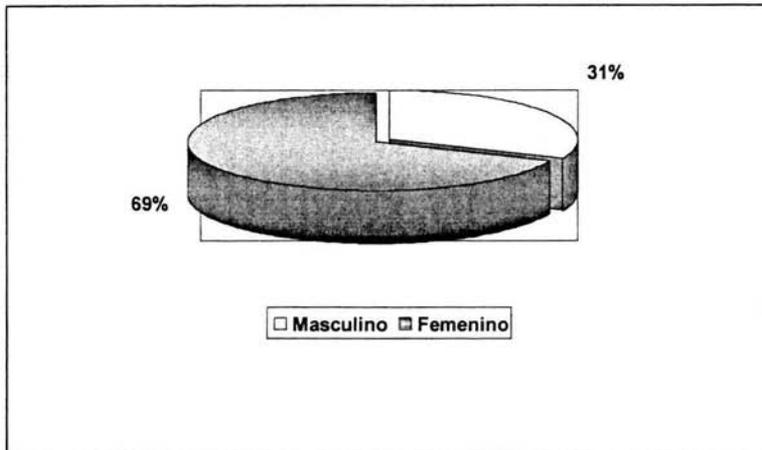


Gráfico 3: Distribución por edad y sexo

Gráfico 4: Factores Predisponentes

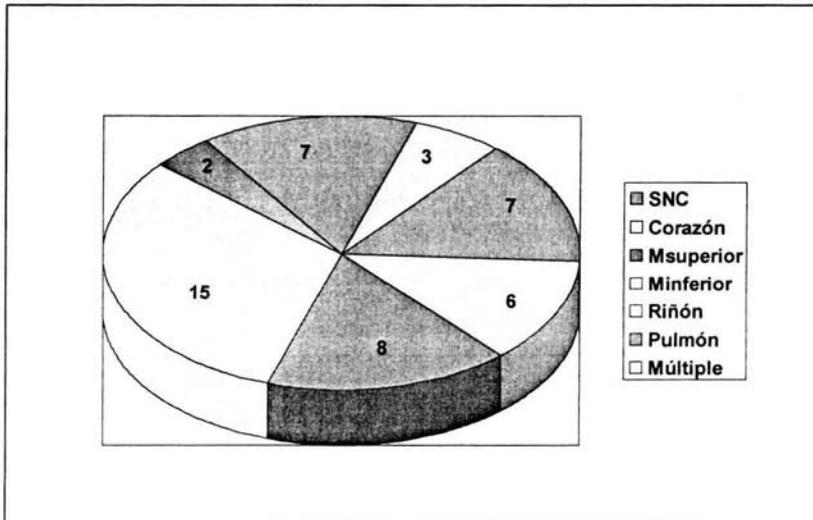
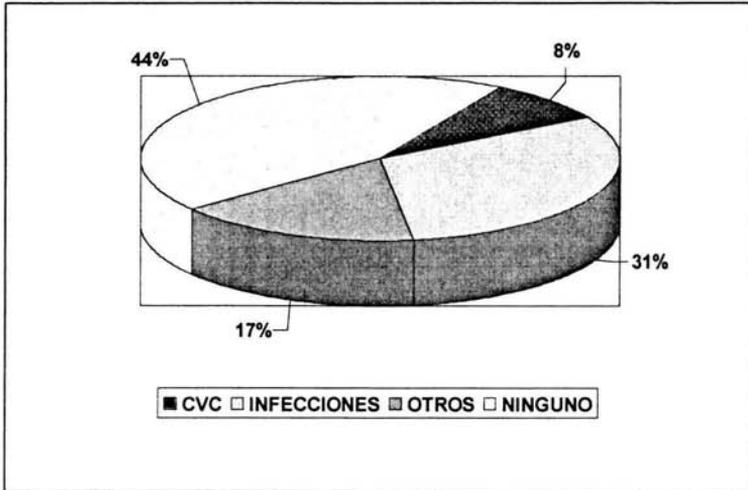


Gráfico 5: Localización del Trombo

## ANEXO 1

### HOJA DE CAPTACION DE DATOS 00\_\_

1. SEXO: M \_\_\_ F \_\_\_\_\_ REGISTRO # \_\_\_\_\_
2. EDAD AL DIAGNOSTICO: \_\_\_\_\_ 3. EDAD ACTUAL: \_\_\_\_\_
4. TIEMPO DE SEGUIMIENTO \_\_\_\_\_ 5. NIVEL SOCIOECONOMICO \_\_\_\_\_
6. TRATAMIENTO ANTERIOR EXTERNO: SI \_\_\_ NO \_\_\_
- Cuáles medicamentos se utilizaron? \_\_\_\_\_
7. DIAGNOSTICO INICIAL: a) trombosis \_\_\_ b) LES \_\_\_ c) SAF \_\_\_ d) vasculitis \_\_\_  
e) DMJ \_\_\_ f) ARJ \_\_\_ g) hematológicas \_\_\_ cuál? \_\_\_\_\_  
h) otra reumatológica \_\_\_ cuál? \_\_\_\_\_ i) otras: \_\_\_\_\_
8. FACTORES O ANTECEDENTES CONDICIONANTES DE TROMBOSIS?
- a) reposo prolongado \_\_\_\_\_  
b) catéter venoso central \_\_\_\_\_ c) Línea arterial \_\_\_\_\_ d) otros \_\_\_\_\_
9. LOCALIZACION DEL TROMBO: a) SNC \_\_\_ b) cuello \_\_\_ c) pulmón \_\_\_  
d) corazón \_\_\_ e) extremidad superior \_\_\_ f) extremidad inferior \_\_\_\_\_  
g) riñón \_\_\_ h) hígado \_\_\_ i) otro: \_\_\_\_\_
10. CIRCULACION COMPROMETIDA: arterial \_\_\_\_\_ venosa \_\_\_\_\_
11. DIAGNOSTICO FINAL: a) trombosis \_\_\_ b) LES \_\_\_ c) SAF \_\_\_ d) vasculitis  
e) DMJ \_\_\_ f) ARJ \_\_\_ g) hematológicas \_\_\_ cuál? \_\_\_\_\_  
h) otra reumatológica \_\_\_ cuál? \_\_\_\_\_ i) otras: \_\_\_\_\_
12. TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE BASE Y EL EVENTO TROMBOTICO: \_\_\_\_\_

13. PROFILAXIS? Si \_\_\_ no \_\_\_ 14. MEDICAMENTO Y DOSIS: \_\_\_\_\_

15. DURACION DE LA PROFILAXIS: \_\_\_\_\_

16. TERAPIA ANTICOAGULANTE: si \_\_\_ no \_\_\_\_\_

17. MEDICAMENTO UTILIZADO, TIEMPO Y DOSIS:

a) heparina \_\_\_\_\_

b) enoxaparina \_\_\_\_\_

c) warfarina \_\_\_\_\_

d) trombolisis \_\_\_\_\_

18. DURACION DE LA ANTICOAGULACION TOTAL: \_\_\_\_\_

19. RECURRENCIAS CON TRATAMIENTO? SI \_\_\_ NO \_\_\_ CUANTO TIEMPO  
POSTERIOR AL INICIO DEL TTO? \_\_\_\_\_

20. EVENTOS TROMBOTICOS POSTERIOR A INICIO DE PROFILAXIS? SI \_\_\_ NO

21. RECURRENCIAS POSTERIORES A SUSPENSION DEL TTO? SI \_\_\_ NO \_\_\_  
TIEMPO TRANCURRIDO ENTRE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO Y LA  
RECURENCIA: \_\_\_\_\_

21. HALLAZGOS DE LABORATORIO AL DIAGNOSTICO: a) trombocitopenia \_\_\_

b) prolongación de PT \_\_\_\_\_ c) prolongación de PTT \_\_\_\_\_

d) ANTICARDIOLIPINAS (+) \_\_\_\_\_ e) aCL (+) \_\_\_\_\_

f) hiperhomocistinemia \_\_\_\_\_ g) Anti  $\beta_2$  GP1 \_\_\_\_\_

h) ANA (+) \_\_\_\_\_ i) Anti DNA (+) \_\_\_\_\_

22. PARACLINICOS ADICIONALES PARA CORROBORAR DIAGNOSTICO:

a) doppler \_\_\_\_\_ b) TAC \_\_\_\_\_ c) RNM \_\_\_\_\_ d) arteriografía \_\_\_

e) angioresonancia \_\_\_\_\_ f) otro \_\_\_\_\_

23. HUBO EN ALGUN MOMENTO MAL APEGO AL TRATAMIENTO? Si \_\_\_ no \_\_\_