



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRO MEDICO
NACIONAL "LA RAZA"

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"

"SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN LA INFANCIA"

NÚMERO DE REGISTRO

R-2012-3502-24

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. LIZET ARACELI AGUILAR LÓPEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARITZA ZEFERINO CRUZ.

Médico Adscrito al Servicio de Reumatología Pediátrica



MEXICO, D.F.

MAYO 2014



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA**

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. LUZ ELENA BRAVO RIOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA MÉDICA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. MARITZA ZEFERINO CRUZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. LIZET ARACELI AGUILAR LÓPEZ
ALUMNA
RESIDENTE DE PEDIATRIA MÉDICA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS:

AGRADEZCO A DIOS POR PERMITIRME ESTAR VIVA

A MI FAMILIA POR SU APOYO INCONDICIONAL

A LA DRA ZEFERINO POR SU COMPRENSIÓN Y APOYO

A RENE POR TODO SU APOYO Y AYUDA PARA QUE ESTA TESIS SE REALIZARA

INDICE

Resumen.....	5
Marco Teórico	6
Justificación	20
Planteamiento del Problema	21
Objetivos	22
Material y Métodos	23
Análisis Estadístico	25
Resultados	26
Discusión	29
Conclusiones	31
Bibliografía	32
Anexos	34

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN LA INFANCIA

RESUMEN:

INTRODUCCION: El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF) es una enfermedad autoinmune de presentación sistémica, caracterizada por trombosis arterial y/o venosa, pérdida fetal recurrente, así como, títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos. Puede ocurrir forma primaria o asociado a una enfermedad sistémica particularmente el Lupus Eritematoso Sistémico. Es conocida su amplia gama de manifestaciones clínicas en la población adulta, sin embargo, en la infancia representa un reto su abordaje diagnóstico y terapéutico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿Cuáles son las características demográficas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes portadores de síndrome anticuerpos antifosfolípidos atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica en el Hospital Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”?

OBJETIVOS: Describir las características demográficas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes portadores de Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos, atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital CMN la Raza “Gaudencio González Garza”.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio, transversal, descriptivo, observacional.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se revisaron los expedientes de los pacientes portadores de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos atendidos de enero del 2011 a enero del 2012. A través de una hoja de recolección de datos, se obtuvo la información referente a las características demográficas, clínicas de laboratorio y terapéutica empleada presentes al momento de su diagnóstico y en la última evaluación realizada al paciente en la consulta externa. Se incluyó a los pacientes menores de 16 años con diagnóstico confirmado de SAAF y se excluyeron aquellos pacientes con expediente incompleto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Estadística descriptiva, reportes de promedios, frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS. Se incluyó a 41 pacientes con SAAF, 25 mujeres (61%) y 16 hombres (39%), relación hombre-mujer 1:1.5, se encontraron 14 pacientes con presentación primaria (34.1%) y 27 (65.9%) con presentación secundaria a lupus eritematoso sistémico en todos los casos, 2 pacientes (4.8%) tuvieron una presentación inicial primaria que evolucionó a lupus eritematoso sistémico, la etapa escolar fue la más afectada (50%), con edad promedio de presentación de 11 años en el grupo de SAAF primario (rango de 2-14 años) y 10 años en el grupo de SAAF secundario (rango 8-15 años). El tiempo de evolución en promedio fue de dos años, (rango de 2 meses a 10 años). En cuanto a la manifestación inicial, fueron las alteraciones hematológicas las que predominaron en ambos grupos, con un total de 26 pacientes (63.4%), en segundo lugar, encontramos a las manifestaciones dermatológicas que se presentaron en 12 pacientes (29.2%) el tercer sitio fue ocupado por las manifestaciones cardiovasculares con fenómeno trombótico, observándose en 10% (24.3%). Con respecto a las alteraciones de laboratorio, tenemos que 38 (92.6%) pacientes mostraron alteración en el Tiempo Parcial de Tromboplastina activado, 34 (82.9%) presentaron anticoagulante lúpico positivo. En lo referente a las cardiolipinas 38 (92.6%) mostraron IgG positiva, 31(75.6%) IgM positiva; la prueba del VDRL se realizó en 17 casos (41.4%), de los cuales 10 (24.3%) se reportaron positivos y 7 (17%) negativos. En lo que respecta al tratamiento, los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios fueron los de mayor uso en el SAAF primario en 19% y 26% de los casos respectivamente, mientras que en el SAAF secundario, donde también predominaron las manifestaciones hematológicas, la terapia inmunosupresora se indicó hasta en el 63% de los pacientes para el control de la enfermedad de base (lupus), con mínima necesidad de terapia anticoagulante.

CONCLUSIONES: El concepto de enfermedad trombótica del SAAF propuesto para los adultos, no es del todo aplicable en niños, es necesario contemplar las alteraciones hematológicas (trombocitopenia/anemia hemolítica) como las principales manifestaciones de SAAF de inicio en la infancia.

La prolongación del Tiempo parcial de tromboplastina y la presencia de anticuerpos anticardiolipinas, son pruebas útiles para apoyar el diagnóstico de SAAF, sin ser necesaria la positividad de otras pruebas.

La terapéutica a emplear en la población infantil con SAAF dependerá del cuadro clínico de presentación y de la existencia o no de enfermedad asociada.

MARCO TEÓRICO

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF) es una enfermedad autoinmune de presentación sistémica, caracterizada por trombosis arterial y/o venosa, pérdida fetal recurrente, así como, títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos.

La primera descripción sobre la asociación entre trombosis vascular y un anticuerpo circulante, fue realizada en 1979 por Olive y Sant Clair en 1981 en pacientes adultos; sin embargo, en la actualidad el SAAF en la edad pediátrica es causa frecuente de trombofilia adquirida.

La presentación primaria por lo general ocurre a edades más tempranas con predominio de trombosis a nivel arterial, mientras que la forma secundaria se asocia a otras enfermedades autoinmunes, trombosis venosa y a manifestaciones dermatológicas. (1-3)

Para el estudio de los pacientes con SAAF, se han propuesto diferentes criterios de clasificación, a continuación se enlista una de las clasificaciones más empleada en ensayos clínicos:

Clasificación de Sapporo (1999).

Criterios Clínicos

1. Trombosis vascular: Uno o más episodios clínicos de trombosis venosa, arterial o de vasos pequeños, en cualquier tejido u órgano.

Confirmada por ultrasonido Doppler o estudio histológico

2. Morbilidad en el Embarazo:

A. Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales, más allá de la décima semana de gestación, documentado por ultrasonido, por examinación directa del feto o:

B. Uno o más nacimientos prematuros, de neonatos morfológicamente normales, edad gestacional menor o igual a 34 semanas, asociado a preeclampsia severa, eclampsia, insuficiencia placentaria o:

C. Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la décima semana de gestación, habiéndose excluido anomalías hormonales u anatómicas maternas, así como, alteraciones cromosómicas maternas y paternas.

Criterios de Laboratorio

1. Anticardiolipinas positivas de isotipo IgG y/o IgM presentes en sangre con títulos moderados o altos en 2 o más ocasiones en un lapso mínimo de 6 semanas, obtenido por método estandarizado ELISA para anticardiolipina dependiente de β 2-GPI.

2. Anticoagulante lúpico presente en el plasma en 2 o más ocasiones en un periodo mínimo de 6 semanas, detectado de acuerdo a las guías de la Sociedad de la Trombosis y Hemostasia (Subcomité Científico de Anticoagulante Lúpico y Anticuerpos Dependientes de Fosfolípidos) en los siguientes pasos:

- a. Prolongación en la coagulación dependiente de fosfolípidos demostrada por una prueba (tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de protrombina diluido, Tiempo de Teraxina)
- b. Falta de respuesta a la corrección de tiempos de coagulación con plasma normal desprovisto de plaquetas
- c. Acortamiento o corrección en los tiempos de coagulación alterados con la adición de fosfolípidos
- d. Exclusión de otras coagulopatías (inhibidor de factor VIII o uso de heparina)

“Se considera Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos Definitivo cuando se presenta al menos 1 criterio clínico y un criterio de laboratorio”. Sin embargo, en la práctica clínica, el diagnóstico de SAAF, deberá considerarse en todos los pacientes pediátricos con trombosis venosa o arterial que no puedan explicarse por otra causa, particularmente en aquellos con manifestaciones recurrentes, de igual manera en los casos de: trombocitopenia, anemia hemolítica, corea, livedo reticularis y prolongación de cualquier factor de la coagulación dependiente de fosfolípidos.

Se ha observado que la sensibilidad y especificidad de los criterios de Sapporo para la trombosis asociada a anticuerpos antifosfolípidos, es más alta en niños que en adultos, dado a que la morbilidad en el embarazo no es un problema de la infancia y a que los factores de riesgo de trombosis “comunes” en niños y adultos, tienen bajo impacto en la población pediátrica (1).

En el 2005, en Sidney, Australia un panel de expertos en SAAF aportaron las siguientes observaciones:

La determinación de los anticuerpos anti- β 2 glucoproteína I, deben incluirse en los criterios de laboratorio, ya que es un marcador de riesgo de trombosis y complicaciones obstétricas.

1. El SAAF no debe diagnosticarse si las manifestaciones clínicas no se presentan en menos de 12 semanas de la determinación de anticuerpos antifosfolípidos o si se presentan después de 5 años de su hallazgo.
2. La repetición de la determinación de anticuerpos antifosfolípidos no debe ser en un tiempo menor a 12 semanas de la determinación inicial.
3. El límite para diagnóstico de anticardiolipinas positivo debería redefinirse, de “títulos moderados o altos” a “Más de 40 unidades de inmunoglobulina G o mayor al percentil 99” ya que no existen estándares para distinguir los títulos moderados/altos de los bajos.

Estas observaciones, podrían incrementar la precisión y sensibilidad de los criterios de Sapporo. (3)

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS PRIMARIO

Muchos autores, han acordado que el SAAF primario es una entidad clínica aparte, con sus propias características genéticas, inmunológicas, clínicas y serológicas, mientras que otros piensan que; el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, *lupus like* y el lupus eritematoso sistémico, son tres facetas diferentes de una misma entidad clínica.

En los últimos años se han realizado múltiples estudios en relación a este tema; Ravelli en una cohorte de niños italianos observó que al momento del diagnóstico de SAAF primario, ningún paciente cumplía con más de un criterio para lupus eritematoso sistémico, excepto la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y bajos títulos de anticuerpos antinucleares; sin embargo, durante los primeros 6 meses de seguimiento hasta un 21% de los casos desarrollaron criterios para lupus; lo que sugiere que aquellos pacientes que progresarán a SAAF secundario, lo harán en un periodo de tiempo relativamente corto. (1)

SÍNDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS SECUNDARIO

El SAAF secundario, es la forma de presentación asociada a otra enfermedad sistémica, frecuentemente se relaciona con lupus eritematoso sistémico (LES), aunque también, se ha observado en artritis reumatoide juvenil, esclerosis sistémica y otras enfermedades autoinmunes.

Significado clínico de anticuerpos antifosfolípidos en lupus eritematoso sistémico

La prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas en pacientes con lupus eritematoso de inicio juvenil, oscila de 19 a 87% y de anticoagulante lúpico de 10-62%, hasta el 24% de los pacientes presentaron eventos trombóticos. Los autores señalan que las titulaciones de anticuerpos antifosfolípidos, fueron menores en aquellos pacientes que se encontraban en etapa de remisión clínica del lupus. Tabla 1.

Tabla 1. Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos asociado a Lupus Eritematoso Sistémico de Inicio Juvenil.

AUTOR	No. DE PACIENTES	% aCL	% AL	% AB2GPI	% TROMBOSIS
1988 Sergy <i>et al.</i>	32	50	ND	ND	0
1991 Montes de Oca <i>et al.</i>	120	ND	19	ND	9
1993 Molta <i>et al.</i>	37	19	11	ND	8
1994 Ravelli <i>et al.</i>	30	87	20	ND	3
1995 Gattorno <i>et al.</i>	19	79	42	ND	16
1995 Seaman <i>et al.</i>	29	66	62	ND	24
1998 Berube <i>et al.</i>	59	19	24	ND	17
1998 Gedalia <i>et al.</i>	36	37	ND	ND	8
2002 Von Scheven <i>et al.</i>	57	53	23	48	5
2003 Campos <i>et al.</i>	57	70	29	ND	9
2003 Levy <i>et al.</i>	149	39	16	ND	9

aCL: anticardiolipinas, AL: anticoagulante lúpico, AB2GPI: Anti B2 glucoproteína I, ND: No detectable. (1)

Anticuerpos antifosfolípidos en otras enfermedades sistémicas

Artritis Reumatoide Juvenil: La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos es del 7 al 53%, la frecuencia de anticoagulante lúpico y a β 2-GPI, es mucho menor que la asociada a anticardiolipina. No hay asociación con actividad de la enfermedad y existe poca evidencia de complicaciones trombóticas asociadas. (1)

Síndrome de Sjögren: Hasta un 13% de los pacientes presentan anticuerpos antifosfolípidos y cerca del 16% pueden progresar a SAAF.

Esclerosis Sistémica: Son limitados los reportes donde se contemplan los anticuerpos antifosfolípidos en esta patología, sin embargo, se ha documentado, que su prevalencia es menor al 7%. (6,7)

SÍNDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS CATASTRÓFICO

Se denomina SAAF catastrófico a la evidencia de trombosis en tres o más órganos, hallazgo histológico de oclusión de los pequeños vasos, en al menos un órgano; rápido desarrollo de manifestaciones clínicas y confirmación de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Su incidencia representa menos del 1% de los casos con SAAF; sin embargo, muestra una elevada tasa de mortalidad de hasta el 50%, debido a falla multiorgánica, secundaria a microangiopatía trombótica.

FISIOPATOLOGÍA

A pesar de la fuerte asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y complicaciones trombóticas, los mecanismos responsables aún no han sido completamente dilucidados por lo que se han propuesto las siguientes teorías.

- Activación de células endoteliales por complejos de β 2 GPI – anti- β 2GPI, estos complejos pueden unirse a la anexina 2 o a la superficie de las células endoteliales.
- Activación plaquetaria posterior a la fijación de la β 2GPI lo que produce que los autoanticuerpos se fijen en la superficie de estas células.
- Disregulación funcional de hemostasia por la presencia de autoanticuerpos dirigidos en contra de proteínas anticoagulantes naturales. Tales como anexina 5 y proteína C activada.
- Fibrinólisis anormal directamente relacionada con la presencia de antifosfolípidos. Independientemente de los mecanismos patogénicos, se sabe que existen otros factores determinantes para la presencia de las manifestaciones clínicas; ya que algunos pacientes con anticuerpos elevados nunca desarrollan trombosis, por ello, se considera necesaria la presencia de un segundo factor protrombótico para que ocurra el daño (Ej., tabaquismo, anticonceptivos, hipertensión, obesidad, aterosclerosis, entre otros); factores promotores de estados pro inflamatorios, capaces de desencadenar por si mismos la cascada de coagulación. (8,9,10)

DETECCIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Los anticuerpos antifosfolípidos se describieron por primera vez en 1906 en pacientes con sífilis; estos anticuerpos, formaron la base para el estudio de sífilis serológica (Venereal Disease Research Laboratory -VDRL-); estudios posteriores, demostraron que los pacientes con lupus eritematoso sistémico, sin evidencia clínica de sífilis mostraban persistencia de VDRL falsamente positivos. Estos falsos positivos también se encontraban asociados con prolongación en la coagulación *in vitro* y se denominó anticoagulante lúpico. (11)

Anticoagulante lúpico: El término anticoagulante lúpico es engañoso, ya que el fenómeno de anticoagulación ocurre *in vitro*, sin embargo, su consecuencia clínica es la trombosis. Este fenómeno ocurre por la presencia de autoanticuerpos que bloquean la superficie de los fosfolípidos implicados en la medición del tiempo de coagulación por el tiempo de tromboplastina parcial, este aunado a los anticuerpos anticardiolipinas son el sello característico del SAAF.

Los criterios que deben cumplirse para corroborar la presencia de anticoagulante lúpico son:

1. Prolongación de tiempo dependiente de fosfolípidos: Tiempo de Protrombina, Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada, Tiempo de víbora de Taipan, etc.
2. Falta de corrección de este fenómeno con plasma normal.
3. Acortamiento significativo del tiempo de coagulación cuando se agregan fosfolípidos.
4. Exclusión de factores inhibidores específicos.

Un solo estudio identificará solo el 60-70% de los pacientes con anticoagulante lúpico, por lo que actualmente muchos laboratorios emplean combinación de estos estudios con el fin de incrementar la sensibilidad. Pacientes con anticoagulante lúpico positivo pueden presentar fenómenos hemorrágicos, en lugar de trombosis, cuando existe hipoprotrombinemia o trombocitopenia asociada. (12,13)

Anticuerpos Anticardiolipina: El estudio para anticuerpos anticardiolipina se desarrolló como un esfuerzo para simplificar el diagnóstico de SAAF. Inicialmente se pensó que la cardiolipina era el objetivo de los anticuerpos responsables del fenómeno del anticoagulante lúpico; sin embargo se demostró que los anticuerpos también se fijaban a otras proteínas cargadas negativamente como la β 2-glicoproteína I, protrombina, proteína C. Desde entonces, el nombre de anticardiolipina cambió a antifosfolípidos, el cual dio el nombre a este síndrome. Actualmente es claro que la unión de estos anticuerpos a la cardiolipina depende también de la presencia de β 2-glicoproteína I.

Sin embargo la importancia de cada una de estas dos moléculas o de la combinación es aún incierta. Los anticuerpos anticardiolipina, son altamente sensibles, sin embargo, tienen baja especificidad ya que también se han documentado en múltiples infecciones como sífilis, malaria, hepatitis A, mononucleosis infecciosa, HIV, así como, con algunos medicamentos.

Se ha demostrado que los anticuerpos anticardiolipina secundarios a sífilis no muestran anticoagulante lúpico positivo; con la finalidad de disminuir la baja especificidad, se graduaron de moderados a elevados los títulos de anticardiolipina para considerarse criterio de SAAF.

Anti-β2-gluco proteina I: Es una proteína de 50kDa, la cual presenta carga positiva, por lo que se une fácilmente a moléculas con carga negativa, como los fosfolípidos. Inhibe la conversión de protrombina a trombina así como la activación de la cascada de coagulación y la proteína C, lo que previene de trombosis. Se ha reportado que la inmunoglobulina G anti-β2-gluco proteina es el mayor determinante del fenómeno de anticoagulante lúpico. No se recomienda su determinación si los anticuerpos anticardiolipinas son negativos. Existen otros anticuerpos antifosfolípidos tales como: antifosfatidilcerina, antifosfatidiletanolamina, antifosfatidilglicerol, y antifosfatidilinositol, los cuales son más específicos para el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos ya que se presentan con menor frecuencia que los anticuerpos anticardiolipina en situaciones como infección; sin embargo, se acepta en forma general que la combinación de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina tienen una buena correlación para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y su estudio es más económico; además de que estos anticuerpos no cuentan con estudios estandarizados. (13)

FENÓMENOS RELACIONADOS A LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN INDIVIDUOS SANOS

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos documentada en personas sanas va del 1 al 10%. El anticoagulante lúpico, frecuentemente se encuentra en personas sanas, y su prevalencia varía a causa de la falta de uniformidad en su determinación, por lo que solo puede ser transitorio y no conferir complicaciones clínicas. La prevalencia de anticardiolipina es cercana al 5% en población sana.

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en individuos sanos, carecen de utilidad diagnóstica en ausencia de manifestaciones clínicas de SAAF.

SÍNDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS “PROBABLE”

Muchos pacientes con anticuerpos antifosfolípidos muestran características clínicas sugestivas del mismo, sin embargo, carecen de algún criterio clínico para sustentar el diagnóstico “definitivo”, para estos pacientes se ha propuesto el término de: SAAF “probable” o “pre-síndrome anticuerpos antifosfolípidos”.

SÍNDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS SERONEGATIVO

Muchos pacientes exhiben manifestaciones clínicas de SAAF sin anticuerpos identificables: anticoagulante lúpico, β2GPI, subtipos de anticuerpos antifosfolípidos o algún otro anticuerpo antifosfolípidos reconocible; a estos pacientes se denominan seronegativos.

Estos desarrollan trombosis arterial o venosa y el estudio inicial es negativo; probablemente al repetir el estudio en algunos meses se volverá positivo, por lo que requieren de mantenerse en vigilancia, ante la posibilidad de seroconversión.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS INDUCIDOS POR MEDICAMENTOS

Existe una variedad de fármacos que inducen la formación de anticuerpos antifosfolípidos; algunos de ellos son: clorpromazina, fenitoína, hidralazina, procainamida, quinidina, interferón. Muchos de los antifosfolípidos son del tipo IgM; se presentan en niveles bajos y no se asocian con incremento en la incidencia de trombosis.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS ASOCIADOS A INFECCIONES

Los anticuerpos antifosfolípidos, fueron inicialmente detectados en suero humano hace aproximadamente 100 años, cuando fue descrito el estudio VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*).

Un fosfolípido, denominado cardiolipina, fue el tejido utilizado en este estudio, en 1983, este se empleó por primera vez como antígeno para la determinación del síndrome anticuerpos antifosfolípidos. Desde entonces se ha encontrado asociación entre anticuerpos antifosfolípidos positivos y procesos infecciosos. (14) Estudios recientes en modelos animales sugieren que los péptidos virales y bacterianos producen mecanismos de mimetismo molecular que pueden inducir la producción de anticuerpos antifosfolípidos que finalmente promueven trombosis. Estos anticuerpos reconocen los epítopes aniónicos de los fosfolípidos; los más frecuentes son IgM y en estos casos no son tan frecuentes las manifestaciones clínicas típicas.

A partir de que se encontró una asociación entre anticuerpos antifosfolípidos e infecciones, se han estudiado infecciones virales, bacterianas, parasitarias donde se demuestra la inducción de anticuerpos antifosfolípidos, principalmente anticardiolipina, estos se presentan principalmente en infecciones virales como: HIV, HBV, HCV, citomegalovirus y Parvovirus B19; Con respecto a infecciones bacterianas, la anticardiolipina se presenta frecuentemente en leptospirosis, la cual ha asociado con anti-B2 glucoproteína I, y las infecciones por sífilis donde existe correlación con eventos trombóticos.

Debemos tener en consideración que el hecho de que se presente una infección principalmente bacteriana en pacientes con síndrome anticuerpos antifosfolípidos confirmado podría desencadenar un síndrome anticuerpos antifosfolípidos catastrófico en un 40% de casos, con posible desenlace fatal. (15)

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS ASOCIADOS A MALIGNIDAD

Los tumores malignos incrementan el riesgo de trombosis venosa; una gran variedad de neoplasias tanto sólidas como hematológicas, se han asociado con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos; sin embargo, la relación entre malignidad, el desarrollo de anticuerpos antifosfolípidos y trombosis aún se encuentra en estudio. (16)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SAAF

Con la obvia excepción de la morbilidad en el embarazo, los datos clínicos que se presentan en adultos, también se han descrito en los niños. El proceso trombótico puede afectar cualquier órgano por lo que el espectro de las manifestaciones es amplio; estos datos, se presentan tanto, en los pacientes con afección primaria, así como, en la secundaria a otra enfermedad sistémica. La mayoría de ellos presentan compromiso venoso; sin embargo, el compromiso arterial también suele observarse principalmente en los pacientes más jóvenes. A continuación se presentan los principales datos clínicos:

TROMBOSIS

Trombosis venosa: En los pacientes adultos y pediátricos, los miembros pélvicos son el sitio más frecuente de trombosis (superficial y/o profunda). Algunos pueden presentar embolia pulmonar o hipertensión pulmonar; sin embargo, esta última es extraordinariamente rara en población pediátrica. Otros sitios de trombosis incluyen vasos renales, mesentéricos, hepáticos y retinianos.

Trombosis arterial: Las arterias cerebrales son el sitio más frecuente de trombosis arterial en niños, manifestado por ataques de isquemia transitoria o infartos cerebrales. Otros sitios reportados son arterias retinianas, coronarias, hepáticas y mesentéricas. (1,17)

MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los infartos y ataques isquémicos transitorios, son la complicación neurológica más frecuente del SAAF (29.9%); generalmente se observan en la arteria cerebral media.

En una serie de 121 pacientes, Tadej Avcin, Earl D Silverman y Cervera Ricardo, documentaron que el infarto isquémico fue la manifestación inicial en 26% de los pacientes pediátricos con SAAF en un estudio multinacional; 7% de los niños presentaron trombosis del seno venoso (4,18).

Se ha encontrado una fuerte asociación entre corea y SAAF; presentándose en algunos casos como la primera manifestación de este síndrome, aun antes de evento trombótico. (19). La disfunción cognitiva se ha demostrado como otra manifestación en pacientes con síndrome anticuerpos antifosfolípidos; los datos más frecuentemente encontrados son: pobre memoria, dificultad para la concentración o para mantener atención por tiempos prolongados. Se ha investigado la relación que existe entre disfunción cognitiva y anticuerpos antifosfolípidos; en un estudio realizado por Denburg *et al.*, encontraron que los pacientes con anticoagulante lúpico positivo tenían pobres resultados en memoria verbal, flexibilidad cognitiva así como en el desarrollo psicomotor, sugiriéndose que este hecho estaba ocasionado por los eventos microtrombóticos causados por el anticoagulante lúpico, sin embargo aún no es del todo claro si el origen de estos déficits es secundario a la isquemia cerebral recurrente o bien que los anticuerpos antifosfolípidos podrían tener un acceso directo al sistema nervioso central y causar daño neuronal directo, aún se están haciendo estudios en modelos animales. (20)

Otras manifestaciones encontradas incluyen: neuropatía óptica anterior isquémica, oclusión de la arteria central de la retina, mielitis transversa, Guillain-Barré, psicosis, migraña.

MANIFESTACIONES CARDIACAS

Se han descrito alteraciones cardiacas tales como endocarditis de Libman-Sacks en algunos pacientes adultos con SAAF; así como valvulopatías, con adelgazamiento valvular, también pueden observarse: vegetaciones, regurgitación y estenosis, principalmente en la válvula mitral; no obstante pueden afectarse todas las válvulas. En población pediátrica, la frecuencia de estas alteraciones aun no es bien conocida. (1)

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Se han asociado múltiples alteraciones con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos tales como: úlceras, *livedo reticularis*, necrosis cutánea, gangrena en dedos o bien en las extremidades, tromboflebitis, infartos ungueales. La manifestación dermatológica descrita con mayor frecuencia es la *livedo reticularis*.

La triada compuesta por *livedo reticularis*, enfermedad cerebrovascular e hipertensión (síndrome de Sneddon) asociada a anticuerpos antifosfolípidos, es una manifestación poco frecuente en niños. Las alteraciones dermatológicas se presentan hasta en el 50% de los pacientes, no obstante, a pesar de la alta prevalencia, éstas, no forman parte de los criterios diagnósticos por su falta de especificidad; sin embargo, se ha observado que los pacientes con datos clínicos dermatológicos iniciales, suelen desarrollar eventos trombóticos multisistémicos en un 40% de los casos. (3)

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

La trombocitopenia es observada en un tercio de los pacientes con SAAF; sin embargo, esta trombocitopenia raramente causa hemorragia; se desconoce la patogénesis de la trombocitopenia en este síndrome, pero se han propuesto como mecanismo, la adhesión de los anticuerpos antifosfolípidos a la membrana plaquetaria. La anemia hemolítica es otra de las manifestaciones asociadas, aproximadamente 10-20% de los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos tienen una prueba de Coombs positiva. (21)

El anticoagulante lúpico, así como, los anticuerpos antifosfolípidos pueden causar complicaciones tanto hemorrágicas como trombóticas en un mismo paciente; se han descrito eventos hemorrágicos como presentación inicial de anticuerpos antifosfolípidos primario principalmente en asociación con plaquetopenia e hipoprotrombinemia. (22,23)

MANIFESTACIONES PULMONARES

Son relativamente raras en comparación con otros datos clínicos, la microtrombosis pulmonar es la complicación arterial más frecuente en este síndrome; es importante realizar el diagnóstico temprano, por la gravedad y por el alto grado de mortalidad. El espectro de las manifestaciones pulmonares incluyen: tromboembolismo de arterias pulmonares, hipertensión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intra-alveolar; las complicaciones pulmonares se describen tanto en el síndrome anticuerpos antifosfolípidos primario como en el secundario y se ha empleado el término "síndrome antifosfolípidos pulmonar". (24)

MANIFESTACIONES RENALES

La nefropatía por SAAF es una entidad propia, con sus características clínicas e histológicas, por lo que los pacientes con este síndrome deberán ser cuidadosamente estudiados en busca de algún dato de enfermedad renal, tanto en pacientes con síndrome primario, como en aquellos con síndrome secundario, haciendo énfasis en aquellos con lupus eritematoso sistémico. Las manifestaciones renales resultan de la trombosis que puede ocurrir en cualquier localización de la vasculatura renal, que puede ir en el tronco de la arteria renal, en sus ramas, en las arterias y arteriolas intraparenquimatosas, capilares glomerulares y venas renales.

El espectro de estas manifestaciones incluye: estenosis de arteria renal y/o hipertensión maligna, falla renal, trombosis venosa renal, microangiopatía trombótica, incremento de trombosis en aloinjertos vasculares y disminución en la supervivencia de los aloinjertos. Recientemente se han reportado condiciones no trombóticas como glomerulonefritis. (25)

El compromiso renal atribuible al síndrome anticuerpos antifosfolípidos primario corresponde a lesiones vaso-oclusivas y se asocian trombosis aguda con lesiones arteriales y arteriolas crónicas observándose zonas de atrofia isquémica. (26)

MANIFESTACIONES INTESTINALES

La afección intestinal en el síndrome anticuerpos antifosfolípidos clásico es relativamente rara, con un pobre pronóstico en la mayoría de los casos; la verdadera incidencia de isquemia intestinal e infarto asociado al síndrome anticuerpos antifosfolípidos clásico puede estar subestimada; en un estudio europeo, se reportaron manifestaciones gastrointestinales en un 1.5%, sin embargo la prevalencia es mayor en los pacientes con síndrome catastrófico (desde un 55% hasta 75%). La presentación clínica varía y va desde infarto intestinal agudo, hasta angina mesentérica crónica, incluyendo hemorragia intestinal. (27).

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen manifestaciones clínicas que ocurren en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos que no se encuentran incluidos en la actualización de la clasificación de Sapporo, estas son: *livedo reticularis*, trombocitopenia, anemia hemolítica, nefropatía por anticuerpos antifosfolípidos, enfermedad valvular cardíaca. (11)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen pocos reportes de esta variedad en pediatría, debe diferenciarse de vasculitis lúpica severa, sepsis, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome de activación de macrófagos y coagulación intravascular diseminada. La trombosis en edad pediátrica puede ser causada por muchas entidades tales como: Resistencia a la proteína C activada (Factor V Leiden), Deficiencia de proteína C o S, Deficiencia de antitrombina III, Homocisteinemia, Síndrome nefrótico, Trombosis inducida por heparina; entre otras; existen datos que nos ayudan a diferenciar el Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos de otras formas de trombofilia. Debemos llevar a cabo una historia clínica cuidadosa, examen físico y estudios de laboratorio apropiados para llegar al diagnóstico. Ante el primer evento trombótico, deberán buscarse anticuerpos anticardiolipinas.

TRATAMIENTO

- **Trombopprofilaxis primaria**

Consiste en evitar o controlar otros factores de riesgo trombótico (sedentarismo, ingesta de anticonceptivos orales, hipertensión arterial, diabetes, síndrome nefrótico) a los pacientes con títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos, pero que todavía no han desarrollado trombosis.

Respecto al tratamiento farmacológico, la práctica más común es la antiagregación plaquetaria con dosis bajas de aspirina (de 75 a 150 mg). Se ha demostrado que la aspirina es eficaz en la prevención de trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico y en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos y abortos previos.

No hay datos sobre la eficacia de otros fármacos antiagregantes en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos. En pacientes con lupus eritematoso una alternativa a la aspirina puede ser el uso de antimaláricos como la hidroxicloroquina o la cloroquina. Además de mejorar las manifestaciones inflamatorias del lupus eritematoso sistémico, como la articular o cutánea, estos fármacos tienen conocidas propiedades antiagregantes. El inconveniente de su uso a largo plazo es la posibilidad de toxicidad ocular. Mientras no haya datos avalados por estudios prospectivos más amplios que sugieran otra aproximación farmacológica, la práctica clínica más habitual, es tratar con dosis bajas de aspirina a todos aquellos pacientes con anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipinas persistentemente positivos, sobre todo si son del isotipo IgG y a títulos medios o altos, así como controlar estrictamente la existencia de otros factores de riesgo asociados. (28)

- **Trombopprofilaxis secundaria**

Los pacientes con SAF que han padecido trombosis tienen un riesgo elevado de sufrir nuevos fenómenos trombóticos; es característico en estos pacientes que las recurrencias de trombosis venosas suelen ser venosas y las de trombosis arteriales suelen ser un 80% de los casos. La mayoría de los estudios coincide en que el tratamiento con anticoagulantes orales es superior al tratamiento con antiagregantes solamente, sin embargo no existe acuerdo sobre la intensidad y duración de anticoagulación, la hemorragia es la mayor complicación; esto aunado al hecho de controlar la intensidad de la anticoagulación frecuentemente mediante la determinación del INR, hacen que se estén buscando otras alternativas terapéuticas; mientras tanto, estas son las recomendaciones de tratamiento:

Prevención de recurrencias venosas: Varios estudios encuentran poca recurrencia o ninguna cuando el INR es superior a 3, concluyéndose que un INR entre 2 y 3 es suficiente para evitar recurrencias trombóticas.

La anticoagulación con un INR superior a 3 deberá reservarse para aquellos casos en que haya recurrencias trombóticas venosas con un INR entre 2 y 3. No se ha demostrado que el añadir aspirina disminuya el riesgo de recurrencias y si parece aumentar el riesgo de hemorragia. Respecto a la duración de la anticoagulación, se sugiere utilizar tratamiento anticoagulantes orales por tiempo indefinido, mientras no haya episodios o claros factores de riesgo de hemorragia (hipertensión arterial no controlada, edad avanzada, etc.) y mantener un INR entre 2 y 3.

Prevención de recurrencias arteriales: Debido a la alta tasa de recurrencias trombóticas asociada a la presencia de AVC e infarto de miocardio, la anticoagulación oral por tiempo indefinido es la opción más ampliamente aceptada. Algunos estudios aconsejan una intensidad alta de anticoagulación manteniendo un INR entre 3 y 4.

Tratamiento de síndrome antifosfolípidos catastrófico: Los estudios de las grandes series de pacientes indican que la combinación de anticoagulación con glucocorticoides junto con los recambios plasmáticos o gammaglobulinas intravenosas proporcionan la más alta tasa de supervivencia (70%). Por lo tanto, cuando se tiene la sospecha de SAAF catastrófico se recomienda el uso de los siguientes tratamientos.

- **Terapia de primera línea:** *Anticoagulación:* Se recomienda una dosis intravenosa inicial de 5,000 unidades de heparina seguida de una infusión continua de 1,500 unidades/hora con un control estricto de TTPA. Si el curso clínico es satisfactorio debe mantenerse la heparina intravenosa durante 7-10 días, para luego sustituirla por terapia anticoagulante oral. *Glucocorticoides:* Es necesaria la instauración temprana de glucocorticoides intravenosos para superar la respuesta excesiva de citocinas en estos pacientes. Se recomienda comenzar con pulsos de metilprednisolona (1 g/m²sc) durante 3 a 5 días. La dosis se debe mantener de acuerdo la respuesta terapéutica.
- **Terapia de segunda línea:** *Gammaglobulina:* Ha sido eficaz para alcanzar una rápida reducción de los títulos de anticuerpos antifosfolípidos en algunos pacientes. También es útil en pacientes con trombocitopenia intensa (que no responde a dosis alta de corticoterapia).
La dosis recomendada es de 400mg/kg/día (aproximadamente 25 g/día) durante 5 días. *Recambios plasmáticos:* La razón fundamental para este tratamiento se basa en que es el tratamiento de elección en los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica en los cuales también se desarrolla microangiopatía trombótica. El recambio también elimina los anticuerpos antifosfolípidos y por tanto beneficia al paciente.
- Así mismo, el plasma fresco congelado que se administra contiene anticoagulantes naturales y puede ser beneficioso cuando estos compuestos se consumen en el proceso de la coagulación. Por lo tanto los recambios plasmáticos deberían estar indicados en aquellos pacientes con síndrome anticuerpos antifosfolípidos catastrófico que muestren características serológicas de microangiopatía y se deben continuar durante al menos 3 a 5 días, aunque no hay directrices respecto a la duración del tratamiento.

Se ha empleado una combinación de anticoagulantes, glucocorticoides y gammaglobulinas o recambios plasmáticos en más de 50 pacientes con SAAF catastrófico, obteniéndose una mejoría en el 70% de ellos.

- **Otras terapias:** Deben considerarse en pacientes que presentan trombosis multiorgánica resistente a los tratamientos de elección descritos previamente. *Fibrinolíticos:* Justificados en pacientes que no responden a heparina, los principales son la estreptocinasa, urocinasa y el activador del plasminógeno tisular, que pueden emplearse seguidos de heparina, como se describió previamente.

Ciclofosfamida: Podría utilizarse en los casos de SAAF catastrófico grave asociado a reactivación del lupus eritematoso sistémico o en aquellos pacientes con niveles muy elevados de anticuerpos antifosfolípidos para prevenir cualquier rebote después del empleo del recambio plasmático o de la infusión intravenosa con gammaglobulinas. La dosis habitual es de 0.5 a 1 gr/m².

- Terapias poco frecuentes: Se han administrado ocasionalmente en pacientes con SAF catastrófico: *Prostaciclina*: Provoca vasodilatación de todos los lechos vasculares y es un potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria

Se ha evaluado solamente en un paciente con esclerosis sistémica y SAAF catastrófico; la infusión continua de prostaciclina intravenosa (5ng/kg/min) se administró durante 6 días, pero el paciente murió cuando esta terapia se interrumpió. *Ancrod*: Es una fracción purificada del veneno de la serpiente pitón de Malasia, que se ha observado corrige las deficiencias del factor estimulante de prostaciclina y del activador del plasminógeno vascular; sin embargo se ha descrito su uso solamente en un paciente que obtuvo buena respuesta al fármaco. *Defibrotida*: Sal metálica alcalinizante que actúa como un potente inhibidor de la endotelina I de la agregación plaquetaria, así como un inhibidor potente de la formación de coágulo. Ocasionalmente se ha empleado con éxito en pacientes con SAF catastrófico.

Tratamiento de las alteraciones hematológicas: La trombocitopenia asociada a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos suele ser moderada (normalmente la cifra de plaquetas es superior a 50,000) y no requiere tratamiento. Si es intensa, el tratamiento con prednisona suele ser efectivo.

Otras alternativas en casos refractarios son las gammaglobulinas intravenosas, el danazol, la dapsona o incluso, la esplenectomía. Recientemente se han descrito resultados positivos con el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab). La anemia hemolítica asociada a los anticuerpos antifosfolípidos suele requerir el mismo tratamiento que la trombocitopenia, a la cual se asocia en muchas ocasiones (síndrome de Evans)

Tratamiento de las alteraciones cardíacas: Se recomienda la anticoagulación para aquellos pacientes con valvulopatía en los que se haya producido un fenómeno embólico.

La profilaxis con antiagregantes plaquetarios podría ser apropiada para los pacientes con valvulopatía asintomática. Algunos autores consideran el uso de glucocorticoides para las fases agudas de inflamación valvular pero se desconoce su efectividad real.

La presencia de trombos intracardiacos también obliga a la anticoagulación y debe individualizarse la posibilidad de escisión quirúrgica. La hipertensión pulmonar requiere la administración de anticoagulantes, y debe considerarse la administración de vasodilatadores. (28)

PRONÓSTICO

Al ser una enfermedad cuyo conocimiento es relativamente reciente, existen pocos estudios sobre el pronóstico en estos pacientes, el cual va a depender del desarrollo de trombosis y la localización de las mismas. El pronóstico de los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y sin trombosis, es incierto. (10)

La recurrencia es infrecuente cuando el paciente recibe una anticoagulación efectiva oral, manteniendo un INR de 3-4. Aquellos pacientes con eventos tromboticos venosos recurrentes, deben ser tratados con warfarina manteniendo INR >3. (29)

JUSTIFICACION

El síndrome anticuerpos antifosfolípidos es una patología caracterizada por la combinación de trombosis venosa, arterial y pérdida fetal recurrente, acompañado de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos, los cuales se denominan Anticoagulante Lúpico y Anticuerpos Anticardiolipina. Este síndrome puede presentarse de manera aislada (Primario), o asociado a una patología (secundario), particularmente el lupus eritematoso sistémico.

El reconocimiento de este síndrome es de gran importancia; se ha descrito una variante de este síndrome: (considerado en algunos artículos como parte de una misma entidad) el síndrome antifosfolípidos catastrófico, el cual tiene una mortalidad aproximada del 50%.

Cabe destacar la importancia de la sospecha inicial de esta patología por los médicos de primer contacto, lo cual hace necesario contar con un panorama general del síndrome anticuerpos antifosfolípidos; en nuestro país existe poca información acerca de los datos demográficos, clínicos y en relación a los procedimientos diagnóstico terapéuticos que se está llevando a cabo en las Instituciones de salud que brindan atención a una gran parte de la población pediátrica que padece Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos; lo cual motivó la realización de este trabajo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), es una enfermedad autoinmune caracterizada por episodios de trombosis y pérdidas fetales recurrentes en presencia de anticuerpos antifosfolípidos en particular anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico; se considera como la primera causa de trombofilia adquirida. En la edad pediátrica son los eventos de trombosis la manifestación clínica que define al síndrome; éstos suelen ser esporádicos e impredecibles y pueden afectar a cualquier órgano, pudiendo en algunas ocasiones comprometer la vida.

Hasta el momento se desconoce la incidencia y prevalencia del Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos en la infancia; aun así, se han descrito casos aislados o series muy pequeñas.

En nuestro país existe poca información en lo que respecta a la población pediátrica, existen escasos trabajos de investigación publicados, por lo que actualmente desconocemos cuáles son las características demográficas, clínicas, pruebas de laboratorio y tratamiento de los pacientes con SAAF en edad pediátrica en nuestro país, por lo que surge la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las características demográficas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes portadores de síndrome anticuerpos antifosfolípidos, atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica en el Hospital Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”?

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Determinar las características demográficas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes portadores de Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos, atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital CMN la Raza “Gaudencio González Garza”

MATERIAL Y MÉTODOS:

Tipo de Estudio:

Transversal, observacional y descriptivo.

Población de Estudio:

Pacientes con diagnóstico de SAAF atendidos en Consulta Externa en el servicio de Reumatología Pediátrica en el Centro Médico Nacional “La Raza”, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza” durante el período de enero del 2011 a enero 2013.

La edad de los pacientes comprendió de 0 a 16 años, puesto que es el rango marcado por los estatutos institucionales como etapa pediátrica.

Criterios de inclusión:

- Pacientes portadores de SAAF diagnosticados y atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, CMN La Raza.
- Pacientes de 0-16 años de edad de ambos sexos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con expediente clínico incompleto.

Muestreo:

No probabilístico y por conveniencia.

Variables de Estudio: Se incluyeron variables demográficas y de desenlace, basadas en las manifestaciones clínicas, parámetros laboratorio, así como en el tratamiento empleado en cada caso.

Descripción del estudio:

Del registro de hospitalización y consulta externa del servicio de Reumatología pediátrica de la UMAE del CMN la Raza, se identificaron pacientes portadores de SAAF, atendidos de enero del 2011 a enero del 2012, de los que cumplieron los criterios de inclusión, se realizó la revisión de los expedientes correspondientes; cabe mencionar que la exclusión de pacientes fue en caso de expediente ausente o cuando este fue incompleto.

A través de la hoja de recolección de datos (Ver anexo 2), se obtuvo la información referente a las características clínicas y de laboratorio presentes al momento de su diagnóstico así como el tratamiento empleado en la última evaluación realizada al paciente en la consulta externa.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se utilizó estadística descriptiva, con cálculo de promedio, así como, la determinación de frecuencias y porcentajes para variables nominales.
- Se utilizó el programa Microsoft Excel 2010 para la captura de los datos de cada paciente. Mediante el programa SPSS versión 20.0 se realizó el análisis estadístico de los resultados.

RESULTADOS

DATOS DEMOGRÁFICOS

Se revisaron 41 expedientes de pacientes con diagnóstico de SAAF de los cuales 25 (61%) de ellos fueron del género femenino y 16 (39 %) del masculino, con una relación hombre-mujer de 1.5:1, la edad promedio al diagnóstico fue de 11 años, por grupo etario, la etapa escolar fue la más afectada al inicio de la enfermedad con un 50%; se observó que el tiempo de evolución en promedio fue de 2 años.

TIPO DE PRESENTACIÓN

Encontramos que 14 (34.1%) pacientes presentaban SAAF primario y 27 (65.9%) secundario a lupus eritematoso sistémico en todos los casos. En el estudio también observamos que pacientes (4.8%) tuvieron una presentación inicial primaria y que evolucionaron a lupus eritematoso sistémico considerándose entonces secundario a esta patología.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS INICIALES

- **HEMATOLÓGICAS:** Fueron las alteraciones hematológicas las que predominaron, con un total de 26 pacientes (63.4%), de los cuales 21 (51.2%) presentaron trombocitopenia, 4 (9.7%) anemia hemolítica y 1 paciente (2.4%) síndrome de Fisher Evans.
- **CUTÁNEAS:** Las manifestaciones dermatológicas ocuparon el segundo sitio como expresión inicial, ocurriendo en 12 pacientes (29.2%); 7 (17%) presentaron *livedo reticular*, 3 (7.3%) fenómeno de Raynaud y 2 (4.8%) úlceras en miembros pélvicos.
- **CARDIOVASCULARES CON FENÓMENO TROMBÓTICO:** en tercer lugar fue ocupado por las manifestaciones cardiovasculares con fenómeno trombótico, observándose en 10 pacientes (24.3%) trombosis venosa; los sitios de trombosis venosa profunda fueron: miembro pélvico derecho en 4 pacientes (9.7%); miembro pélvico izquierdo en 4 pacientes (9.7%), 1 caso (2.4%) de trombosis renal y 1 (2.4%) de trombosis venosa del seno longitudinal.

El resto de las manifestaciones observadas como presentación inicial, se muestran en la tabla 1.

TABLA 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SAAF EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL CMN “LA RAZA”

SAAF N=41	PRIMARIO N=14	34.1%	SECUNDARIO N=27	65.9%
GÉNERO				
• Femenino 60%	4	28%	21	77%
• Masculino 40%	10	72%	6	23%
EDAD PROMEDIO/ RANGO	10 años (2-14 años)		11 años (8-15 años)	
TIEMPO DE EVOLUCIÓN PROMEDIO/ RANGO	2 años		3 años	
MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS				
• Anemia Hemolítica	-		4	9.7%
• Plaquetopenia	6	14.6%	15	36.5%
• Fisher Evans	-		1	2.4%
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS				
• Livedo reticularis	2	4.8%	5	12.1%
• Ulceras cutáneas	1	2.4%	1	2.4%
• Fenómeno de Raynaud	1	2.4%	2	4.8%
MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES				
• Trombosis Venosa	7	17%	3	7.3%
• Trombosis Arterial	-	-	-	-
MANIFESTACIONES EN SNC				
• Corea	-	-	1	2.4%
• Crisis Convulsivas	2	4.8%	4	9.6%
• Enfermedad vascular cerebral	2	4.8%	4	9.7%
• Síndrome de Devic	-	-	1	2.4%
OTRAS MANIFESTACIONES				
• HAP	1	2.4%	-	-
• Nefropatía	-	-	1	2.4%

SAAF: Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos; SNC: Sistema Nervioso Central; HAP; Hipertensión Arterial Pulmonar.

Características de Laboratorio

Dentro de los estudios realizados para llegar al diagnóstico, tenemos que 38 (92.6%) pacientes mostraron alteración en el Tiempo Parcial de Tromboplastina activado, 34 (82.9%) presentaron anticoagulante lúpico positivo; en lo que respecta a las cardiolipinas 38 (92.6%) mostraron IgG positiva, 31 (75.6%) IgM positiva; la prueba del VDRL se realizó en 17 (41.4%) casos, de los cuales 10 (24.3%) se reportaron positivos y 7 (17%) negativos. Ninguno de los pacientes contó con determinación de anti- b2 glicoproteína.

TABLA 2. EXÁMENES DE LABORATORIO EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SAAF DEL CMN "LA RAZA"

ESTUDIO	SAAF Primario	%	SAAF Secundario	%
TTPa	13	31.7	25	60.9
Anticoagulante Lúpico	11	26.8	23	56
Anticardiolipinas Isotipo IgG	13	31.7	25	60.9
Anticardiolipinas isotipo IgM	7	17	24	58.5
VDRL	5	12.1	5	12.1

TTPa: Tiempo Parcial de Tromboplastina Activado, VDRL: Venereal Disease Research Laboratory.

TRATAMIENTO

El tratamiento en los niños con SAAF, fue seleccionado de acuerdo al cuadro clínico; para la presentación primaria, donde la manifestación fue de tipo trombótico, los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios fueron los de mayor uso (19 y 26% de los casos respectivamente), mientras que en el SAAF secundario, donde predominaron las manifestaciones hematológicas, la terapia inmunosupresora se indicó hasta en el 63% de los pacientes para el control de la enfermedad de base (lupus), con mínima necesidad de terapia anticoagulante. Tabla 3.

TABLA 3. TRATAMIENTO EMPLEADO EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SAAF DEL CMN "LA RAZA"

TRATAMIENTO	SAAF Primario	%	SAAF Secundario	%
Anticoagulación Oral	8	19.5	1	2.4
Antiagregante Plaquetario	11	26.8	21	51.2
Esteroide	8	19.5	18	43.9
Inmunosupresión	6	14.6	26	63.4
Terapia Biológica	0	0	1	2.4

SAAF: Síndrome anticuerpos antifosfolípidos

DISCUSIÓN

Encontramos que en el servicio de Reumatología Pediátrica del CMN “La Raza”, las características de la población son similares a lo reportado en la literatura, lo cual se evidencia en la Tabla 4.

Tabla 4. SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN LA INFANCIA.

ESTUDIO/ RESULTADOS	AVEIN Y COL (6)	MALE CHRISTOPHER Y COL (5)	RAVELLI Y MARTIN (1)	ZEFERINO/ AGUILAR
Año	2007	1999	1997	2014
Casos	121	95 (AAF +TRANSITORIO)	50	41
Sexo (F/M)	65 / 56	47 / 48	31 / 19	25/16
Edad Promedio (años)	10.7	5.3	10.2	11
Primario/ Secundario	49.5% / 49.5%	1% LES		34% 66%
Trombosis (V/A) en miembros pélvicos	60% / 32%	5%	70%/44%	24.3%
Hematológicas	38%			63.4%
Dermatológicas	18%			29.2%
Renales	40%			2.4%
ACL	81%			92.6%
AB2GPI	67%			-
AL	72%			82.9%

AL: Anticoagulante Lúpico, AB2GPI: Anti-beta 2 Glucoproteína I, ACL: Anticuerpos anticardiolipinas, V/A: Venosa/Arterial, F/M: Masculino-Femenino, LES: Lupus Eritematoso Sistémico, AAF +: Anticuerpos Antifosfolípidos positivos.

- (1) Ravelli Angelo, MD, Martini Alberto, MD. Antiphospholipid Syndrome. Pediatric Clinics of North America 2005;52:469-491.
- (5) Male Christoph, MD, Lechner Klaus, MD, Eignhinger Sabine, MD, et al. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. The Journal of Pediatrics 1999;134;2:199-204.
- (6) Avein T, Rozman B and ThePed-APS Registry Collaborative Group. The Ped-APS Registry: The antiphospholipid syndrome in childhood. Lupus 2009;18:894-899.

Observamos además un paciente con hipertensión arterial pulmonar y uno con síndrome de Fisher Evans como manifestación inicial, lo cual se reporta con poca frecuencia en la literatura, inclusive en adultos.

Llama la atención con respecto a la manifestación inicial que nosotros encontramos a las alteraciones hematológicas, lo cual difiere de la literatura ya que se reporta a la trombosis como primera manifestación; con base en esto, podemos considerar que el concepto de enfermedad trombótica en el SAAF no es tan frecuente como se ha reportado; y concordamos con lo dicho por Ravelli y Martín en 1997 "...encontrar trombocitopenia inexplicable, anemia hemolítica, corea, livedo reticularis, y prolongación en cualquier estudio de coagulación dependiente de fosfolípidos deberá obligarnos a la determinación de anticuerpos antifosfolípidos".(1)

CONCLUSIONES

- El concepto de enfermedad trombótica del SAAF propuesto para los adultos, no es del todo aplicable en niños; es necesario contemplar las alteraciones hematológicas (trombocitopenia/anemia hemolítica) como las principales manifestaciones de SAAF de inicio en la infancia.
- La prolongación del Tiempo parcial de tromboplastina y la presencia de anticuerpos anticardiolipinas, son pruebas útiles para apoyar el diagnóstico de SAAF, sin ser necesaria la positividad de otras pruebas.
- La terapéutica a emplear en la población infantil con SAAF, dependerá del cuadro clínico de presentación y de la existencia o no de enfermedad asociada.
- Es necesario revisar las diversas propuestas de criterios de clasificación para SAAF en adultos y proponer una versión para población infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ravelli Angelo, MD, Martini Alberto, MD. Antiphospholipid Syndrome. *Pediatric Clinics of North America* 2005; 52: 469-491.
2. Rigante D, Gaspari S, Bersani G, *et al.* Anti-phospholipid syndrome: clinical spectrum and therapeutical/prophylactic strategies in de pediatric population. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2008; 12: 47-53.
3. KrisemanYana, Nash Jason, Hsu Sylvia, *et al.* Criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patients presenting with dermatologic symptoms. *American Academy of Dermatology* 2007; 57: 112-5.
4. AvcinTadej, Cimaz Rolando, Silverman Earl D. *et, al.* Pediatric Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Features of 121 Patients in an International Registry. *Pediatrics* 2008;122; e 1100-e1107.
5. Male Christoph, MD, Lechner Klaus, MD, Eighinger Sabine, MD, *et al.* Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *The Journal Of Pediatrics* 1999; 134; 2: 199-204.
6. Avein T, Rozman B and ThePed-APS Registry Collaborative Group. The Ped-APS Registry: The antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2009; 18: 894-899.
7. Ostrowski Rochella A, MD, Robinson John A, MD. Antiphospholipid Antibody Syndrome and Autoimmune Diseases. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2008; 22: 53–65.
8. Pasquali Jean-Louis, Poindron Vincent, Korganow Anne-Sophie. The antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008;22 (5): 831-845.
9. Myones Barry L. Update on Antiphospholipid Syndrome in Children. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13: 86-89.
10. González Pascual Enrique. Síndrome antifosfolípido en Pediatría. *An Pediatric (Barc)* 2005;62 (4): 361-364.
11. George Diane, ErkanDoruk. Antiphospholipid Syndrome. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2009; 52: 115-125.
12. Male Christoph, MD, Lechner Klaus, MD, Eighinger Sabine, MD, *et al.* Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *The Journal Of Pediatrics* 1999; 134; 2: 199-204.
13. Shoenfeld Yehuda, Twig Gilad, Katz Uriel, *et al.* Autoantibody explosion in antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity* 2008; 30: 74-83.
14. CerveraRicard, Asherson Ronald A. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics. *Immunobiology* 2005; 210: 735–741.
15. Sene Damien, Piette Jean-Charles, Cacoub Patrice. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmunity Reviews* 2008; 7: 272–277.
16. Baker William F, Bick Rodger. The Clinical Sectrum of Antiphospholipid Syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2008;22 33–52.
17. Levine Jerrold S, MD, Branch Ware d, MD, Rauch Joyce,Ph D. The Antiphospholipid Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2002; 364 (10): 752-761.

18. Muscal E, Brey R.L. Antiphospholipid Syndrome and the Brain in Pediatric and Adult Patients. *Lupus* 2010;19 (4): 406-411.
19. Dale Russell, Yin Katie, Ding Alice, *et al.* Antibody binding to neuronal surface in movement disorders associated with lupus and antiphospholipid antibodies. *Developmental/Medicine & Child Neurology* 2011; 53: 522-528.
20. Mayer Miroslav, Cerovec Mislav, Rados Marko, *et al.* Antiphospholipid syndrome and central nervous system. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010; 112: 602-608.
21. Rodriguez Vilmarie, MD, Reed Ann M, MD, Kuntz Nancy L, MD, *et al.* Antiphospholipid Syndrome With Catastrophic Bleeding and Recurrent Ischemic Strokes as Initial Presentation Of Systemic Lupus Erythematosus. *J.Pediatric Hematology/Oncology* 2005;22: 403-407.
22. Diz-KüçükayaReyhan, Hacıhanefioglu Abdullah, Yenerel Mustafa, *et al.* Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura prospective cohort study. *Blood* 2001; 98(6) 1760-1764.
23. Uthman Imad, Godeau Bertrand, Taher Ali, *et al.* The Hematologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome. *Blood Reviews* 2008; 22: 187-194.
24. Ljudmila Stojanovich. Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2006; 5: 344-348.
25. Uthman Imad, MD, Khamashta Munter, MD. Antiphospholipid Syndrome and The Kidneys. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2006; 01: 360-365.
26. Daugas Eric, Nochy Dominique, Huong Du Le Thi, *et al.* Antiphospholipid Syndrome Nephropathy in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of the American Society of Nephrology* 13: 42–52, 2002.
27. Cervera Ricard, Espinosa Gerard, Cordero Aida. Intestinal Involvement Secondary to the Antiphospholipid Syndrome (APS): Clinical and Immunologic Characteristics of 97 Patients: Comparison of Classic and Catastrophic APS. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2007; 36:287-296.
28. Cervera Ricard. Estrategias terapéuticas en el síndrome antifosfolípidos. *Reumatología Clínica* 2010;6(1): 37-42.
29. Espinosa Gerard, Cervera Ricard. Management of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Highlights* 2010; 1: 15-22.

ANEXO 1

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES	ITEM
Características Demográficas	Datos propios de una población que ayudan a definirla y clasificarla	1. Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la enfermedad expresado en años.	Cuantitativa Continua	Edad: En años	1
		2. Género: Características biológicamente determinadas por los genes, relativamente invariables del hombre y la mujer. Ligado a la carga cromosómica	Cualitativa nominal	Masculino Femenino	2
Tiempo de evolución al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el momento del estudio	Se contará el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico registrado en el expediente, hasta el momento de la recolección de datos	Cuantitativa Continua	Tiempo en años	3
VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES	ITEM
Modo de presentación	Manifestaciones de una patología	SAAF Primario: Se denomina así cuando no se evidencia ninguna otra enfermedad SAAF Secundario: Cuando se asocia a otras enfermedades principalmente Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	Cualitativa nominal	SAAF Primario SAAF Secundario	4
Manifestaciones clínicas	Signos y síntomas que presenta un paciente a causa de una patología	Sistema afectado: 1. Hematológico: Se considerará afección hematológica cuando se presenta trombocitopenia o anemia hemolítica. 2. Cutáneo: Se considerará afección cutánea si se presenta livedo reticularis, úlceras, necrosis cutánea. 3. Cardiovascular: Se considerará afección cardiovascular si se presenta valvulopatía, endocarditis, vegetaciones, regurgitación o estenosis valvular 4. Sistema Nervioso: Se considerará afección de sistema nervioso si se presenta infarto, ataque isquémico transitorio, trombosis del seno venoso, corea o disfunción cognitiva. 5. Otros sistemas: Si presenta afección renal, pulmonar o intestinal.	Cualitativa nominal	Sistema afectado: - Hematológico - Cutáneo - Cardiovascular - Sistema nervioso - Otros sistemas	5

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES	ITEM
<p>1. Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado</p> <p>2. Anticoagulante Lúpico</p> <p>3. Anticuerpos Anticardiolipina</p> <p>4. VDRL</p>	<p>1. Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa): Examen que mide la capacidad de coagulación sanguínea, específicamente la vía intrínseca (que implica al factor IX) y la vía común (factores X,II, y cofactores).</p> <p>2. Anticoagulante Lúpico (AL): Inmunoglobulina que se une a los fosfolípidos y proteínas asociadas a la membrana celular.</p> <p>3. Anticuerpos Anticardiolipina (ACL): Son anticuerpos dirigidos contra la cardiolipina</p> <p>4. VDRL: (por su siglas en inglés, <i>Venereal Disease Research Laboratory</i> Es una técnica de floculación que utiliza el antígeno de cardiolipina para detectar anticuerpos antitreponémicos</p>	<p>1. Tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) Se considerará normal si el TTPa del paciente es igual o menor al reportado para el testigo. Anormal si el TTPa es mayor al reportado para el testigo, y que no corrige a la adición de plasma o con la dilución con solución salina.</p> <p>2. Anticoagulante Lúpico Si es detectado en el plasma en 2 o más ocasiones en un periodo mínimo de 6 semanas.</p> <p>3. Anticuerpos Anticardiolipina Positivo: Se considerarán positivas cuando se determine isotipo IgG y/o IgM presente en sangre con títulos moderados o altos en 2 o más ocasiones en un lapso mínimo de 12 semanas, obtenido por método estandarizado ELISA para anticardiolipina dependiente de B2-GPI. IgG: Altamente positivas: >80U Moderadamente positivas: 20-80 U Positivo bajo: <20U</p> <p>2. VDRL: Se considerará positiva cuando el resultado de método estandarizado ELISA resulte positivo.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1. Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada - Normal - Anormal: *Corrección con Plasma *Corrección con Sol. Salina *No corrigió</p> <p>2. Anticoagulante Lúpico: - Positivo - Negativo</p> <p>3. Anticardiolipinas - Positivas - Negativas</p> <p>4. VDRL: - -Positivo -Negativo</p>	6
<u>VARIABLE</u>	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES	ITEM
Tratamiento	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad	Tratamiento Actual recibido para el Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos expresado en los expedientes	Cualitativa Nominal	<p>SI / NO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiagregante plaquetario • Anticoagulación oral • Esteroide • Inmunosupresor • Terapia biológica 	7

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____

AFILIACIÓN: _____

1. Edad al diagnóstico (años) _____
2. Género a: masculino b: femenino
3. Tiempo de evolución al diagnóstico : _____
4. Tipo de presentación :
a: Primario b) Secundario Especificar enfermedad asociada _____
5. Manifestaciones Clínicas

Sistema afectado	Manifestación Clínica Especificar
Hematológico	<ul style="list-style-type: none">• Anemia Hemolítica• Plaquetopenia• Otra
Cutáneas	<ul style="list-style-type: none">• Livedo reticular• Úlceras cutáneas• Otra
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none">• Valvulopatía• Trombosis venosa *• Trombosis Arterial * *Especificar localización _____ <ul style="list-style-type: none">• Otra
Sistema Nervioso	<ul style="list-style-type: none">• Corea• Crisis convulsivas• Enfermedad vascular cerebral Especificar sitio _____• Otra
Otras Sistemas	

Pruebas diagnósticas realizadas

Prueba	Reporte	Observaciones
TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA	<ul style="list-style-type: none">• Normal• Anormal	Corrección con plasma Si / No Corrección con solución salina Si /No
ANTICOAGULANTE LUPICO	<ul style="list-style-type: none">• Negativo• Positivo	
ANTICARDIOLIPINA IgG	<ul style="list-style-type: none">• Negativo• Positivo	
ANTICARDIOLIPINA IgM	<ul style="list-style-type: none">• Negativo• Positivo	
VDRL	<ul style="list-style-type: none">• Negativo• Positivo	

6. Terapéutica empleada

Fármaco	Si	No
Anticoagulación oral		
Antiagregante plaquetario		
Esteroides		
Inmunosupresores		
Terapia biológica		