



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND”

“Probabilidad de desarrollo de Lupus Eritematoso Sistémico o Síndrome de anticuerpos antifosfolípido de pacientes pediátricos con manifestaciones hematológicas y que tienen anticuerpos antifosfolípidos”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dra. Mayra Rubí Arcos Cruz
Residente de Reumatología Pediátrica
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND”
Correo electrónico: may03_05@hotmail.com
Teléfono: 5528300519

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Vicente Baca Ruiz
Jefe del Servicio de Reumatología UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI
Correo electrónico: vicbaca@prodigy.net.mx

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Miguel Ángel Villasís Kever
Jefe de Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de Evidencia
Correo electrónico: miguel.villasis@hotmail.com



Ciudad de México, Octubre 2021.



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Martes, 16 de marzo de 2021**

M.C. Vicente Baca Ruiz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Probabilidad de desarrollo de Lupus Eritematoso Sistémico o Síndrome de anticuerpos antifosfolípido de pacientes pediátricos con manifestaciones hematológicas y que tienen anticuerpos antifosfolípidos**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**

Número de Registro Institucional

R-2021-3603-020

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Cárdenas Navarrete
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su apoyo incondicional. A mis compañeras de residencia Flor y Jade con quienes compartí esta experiencia, a mis maestros de residencia que sin dudar me han brindado su apoyo, que se tomaron el trabajo de transmitirme sus diversos conocimientos y que se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro, guiándome a ser una mejor profesional. Y finalmente al Hospital de pediatría Siglo XXI por abrirme sus puertas y permitirme ser parte de su noble institución.

INDICE

Resumen.....	5
Abreviaturas.....	6
Introducción.....	7
Planteamiento del problema	14
Justificación	15
Objetivo.....	16
Hipótesis.....	16
Material y Métodos.....	17
Descripción de las variables.....	18
Descripción General del estudio.....	19
Análisis estadístico.....	22
Aspectos Éticos.....	23
Factibilidad.....	25
Resultados.....	26
Discusión.....	35
Cronograma de actividades.....	39
Anexos.....	40
Bibliografía.....	42

RESUMEN

TITULO: Probabilidad de desarrollo de Lupus Eritematoso Sistémico o Síndrome de anticuerpos antifosfolípido de pacientes pediátricos con manifestaciones hematológicas y que tienen anticuerpos antifosfolípidos.

AUTORES: Dr. Vicente Baca Ruiz, Dr. Miguel Ángel Villasís Kever, Dra. Mayra Rubí Arcos Cruz.

ADSCRIPCIÓN: Centro Medico Nacional Siglo XXI, Unidad Media de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría, "Dr. Silvestre Frenk Freund".

Introducción: Desde hace años en paciente adultos se ha observado que hay un grupo de pacientes que inician con trombocitopenia, anemia hemolítica y síndrome de Evans y, tiempos después (meses y hasta años) desarrollan síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF) o lupus eritematoso sistémico (LES), sobre todo cuando se asocia con la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aFL). Son pocos los estudios en niños que han estudiado a este grupo de pacientes.

Objetivo: Determinar la probabilidad que tienen los pacientes pediátricos con manifestaciones hematológicas y aFL persistentemente positivos para desarrollo de LES o SAF, al menos con seis meses de vigilancia.

Materiales y métodos: Tipo de estudio: observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo (serie de casos). Se incluyeron pacientes atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS que cumplieron con los siguientes criterios de selección: a) Edad menor a 16 años de edad al momento de la primera evaluación, b) Manifestación hematológica: trombocitopenia, anemia hemolítica y c) 2 o más determinaciones positivas de anticuerpos antifosfolípidos separadas por 12 semanas. **Análisis estadístico:** Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas; se utilizaron frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. **Aspectos éticos:** Se consideró un estudio sin riesgo, dado que solo se utilizaron datos de expedientes clínicos. Para realizar el presente estudio, se solicitó autorización del Comité Local de Investigación y Ética del Hospital.

Experiencia del grupo: El grupo estuvo conformado por un especialista y residente del área de reumatología así como un asesor experto en metodología.

Resultados: En un periodo comprendido entre Septiembre de 1994 a Diciembre 2019 se incluyeron un total de 31 pacientes con manifestaciones hematológicas y anticuerpos antifosfolípidos (aFL) que cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron excluidos 2 pacientes por no cumplir con el tiempo de seguimiento mínimo de 6 meses. La trombocitopenia fue la manifestación hematológica más frecuente (58%), seguida por el síndrome de Evans (24%) y la anemia hemolítica (17%). La mediana de edad al diagnóstico inicial fue de 11 años La determinación de anticoagulante lúpico (AL) y de anticuerpos anticardiolípina (aCL) se realizó en todos los casos, los anticuerpos anti-B glicoproteína (anti-β2GPI) sólo se analizaron en 11 pacientes. Los aCL se observaron en el 76% de los pacientes y el AL en el 69%. Durante el periodo de seguimiento (mediana de 48 meses), siete pacientes (24%) desarrollaron criterios para otra enfermedad reumatológica. Cinco de ellos (17%) para LES y 2 pacientes (7%) para SAF primario.

Conclusiones: Después de una mediana de 36 meses, el 24 % de nuestros pacientes evolucionaron hacia otra enfermedad autoinmune (5 Lupus, 2 SAF). En comparación con población adulta, nuestros resultados muestran que existe un bajo riesgo de desarrollar trombos (SAF) en pacientes pediátricos con manifestaciones hematológicas y aFL positivos. Por otra parte nuestros resultados sugieren que en población pediátrica existe un mayor riesgo de desarrollar LES.

Palabras claves: anticuerpos antifosfolípidos, Síndrome antifosfolípido, SAF hematológico.

ABREVIATURAS

SAF: síndrome antifosfolípido

aFL: anticuerpos antifosfolípidos

anti-B2GPI: anticuerpos anti- B2 glicoproteína

AL: anticoagulante lúpico

aCL: anticuerpos anticardiolipinas

LES: lupus eritematoso sistémico

SAFP: síndrome antifosfolípido primario

SAFS: síndrome antifosfolípido secundario

PTI: púrpura trombocitopénica idiopática

ANA: anticuerpos antinucleares

anti-ENA: anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo

ACR: American College of Rheumatology

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

1. Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un padecimiento sistémico autoinmune que se caracteriza por trombosis arterial o venosa, morbilidad obstétrica y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) persistentemente positivos (1) . Estos últimos son una familia heterogénea de inmunoglobulinas que reconocen diferentes componentes o factores proteicos, de los cuales los de mayor relevancia son los dirigidos contra la B2 glicoproteína (anti-B2GPI), el anticoagulante lúpico (AL), y las anticardiolipinas (aCL) (2) .

La asociación entre aFL y trombosis se describió por primera vez a principios de los años 60 en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y su asociación con pérdidas fetales, una década más tarde (3,4). Posteriormente, se observó que los fenómenos trombóticos se asociaban con la presencia de anticuerpos anticardiolipina circulantes, por lo que Hughes propuso el término “síndrome anticardiolipina” (5). Sin embargo, poco después se demostró que los sueros de estos pacientes reaccionaban no sólo contra cardiolipina, sino también contra otros fosfolípidos; por lo que el término se modificó a “síndrome antifosfolípido” (6). Mas tarde, se observó que en algunos pacientes, el SAF se presentaba en ausencia de LES u otra enfermedad autoinmune, por lo que se propuso el término de “síndrome antifosfolípido primario” (SAFP) para diferenciarlo del “síndrome antifosfolípido secundario” (SAFS), el cuál se presenta concomitantemente con otra enfermedad autoinmune, siendo el LES la entidad más frecuente (7).

Actualmente el mecanismo de los anticuerpos antifosfolípidos no se encuentra totalmente claro, sin embargo han sido diversas las teorías que tratan de explicar la fisiopatología de estos anticuerpos. De acuerdo con el trabajo de Espinoza et al, se propone que los posibles mecanismos patogénicos de los aFL se pueden agrupar de manera general en: 1) Efecto sobre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes que se llevan a cabo en las membranas de algunas células (alteración en las vías de la proteína C, proteína S, trombomodulina y Anexina V) y por otra parte: 2) activación de células blanco e inducción de la expresión y secreción de diversas moléculas, incluyéndose dentro de este mecanismo solo por mencionar algunos: la alteración en la agregación plaquetaria, la expresión de factor tisular a nivel de células endoteliales y monocitos, así como de moléculas de adhesión que a su vez aumentan la producción de citocinas proinflamatorias (8).

El reconocimiento de la importancia clínica de estos anticuerpos ha sido tomada en cuenta desde 1998 en la Conferencia Internacional de aFL realizada en Sapporo, Japón, donde se propusieron los criterios preliminares de clasificación del SAF en población adulta (9). Estos

criterios fueron revisados y actualizados en el 2006 en Sídney, Australia, los cuáles comúnmente son denominados como criterios de Sapporo actualizados. En estos se establece que para que un paciente pueda ser clasificado con SAF debe cumplir con al menos un criterio clínico, como trombosis o morbilidad del embarazo, y la presencia de al menos uno de los criterios de laboratorio que incluyen al anticoagulante lúpico, los anticuerpos aCL, y los anticuerpos anti-β2-glicoproteína (1).

En contraste con el trabajo extensivo en el diagnóstico y tratamiento del SAF en población adulta, los estudios en población pediátrica son escasos. La baja prevalencia y heterogeneidad del SAF en niños, dificultan su estudio de manera sistemática. Aún más, aunque los criterios de clasificación de SAF son de utilidad para la clasificación de los pacientes adultos, a la fecha, los criterios de Sapporo actualizados no han sido validados en población pediátrica y existen limitaciones importantes para su aplicación, ya que en niños los eventos trombóticos son relativamente raros y el criterio de morbilidad del embarazo no es aplicable (10). Recientemente se propusieron los criterios preliminares para la clasificación del SAF pediátrico y se definió a la trombosis vascular como único criterio clínico (11). Sin embargo, el considerar a la trombosis vascular como único criterio, podría resultar en un subdiagnóstico o en el retraso en el diagnóstico en la población pediátrica, ya que existe una serie de manifestaciones clínicas asociadas a aFL que pueden preceder a las manifestaciones trombóticas (10,12,13,14,15,16,17). Estas manifestaciones incluyen trastornos neurológicos, lesiones de válvulas cardíacas y cutáneas, nefropatía y manifestaciones hematológicas, las cuáles no pueden ser explicadas por un mecanismo trombótico, por lo que se les denomina manifestaciones “no trombóticas” (18,19). En comparación con los adultos, en la población pediátrica las manifestaciones no trombóticas se presentan con mayor frecuencia como síntoma inicial del SAF. Por esto, la iniciativa SHARE (del inglés: Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe) ha propuesto que además de la trombosis, las manifestaciones no trombóticas deberían incluirse en los nuevos criterios de clasificación del SAF pediátrico (12). Con el objetivo de definir mejor las características clínicas y de laboratorio del SAF en población pediátrica y facilitar el desarrollo de estudios clínicos controlados multicéntricos con grandes poblaciones de pacientes, en el 2004 se estableció en el Forum Europeo de Anticuerpos Antifosfolípidos (Euro aPL Forum) en Londres, Reino Unido, un Registro Internacional de pacientes Pediátricos con SAF (Ped-APS Registry). Como resultado de esta iniciativa, en el 2008 se publicaron los resultados del análisis de los primeros 121 casos pediátricos con SAF confirmado en el Ped-APS Registry. En este estudio se observó que los

niños con trombosis relacionada a aFL mostraron una alta frecuencia de manifestaciones no trombóticas, siendo las manifestaciones hematológicas las más frecuentemente (38%). De estas, el síndrome de Evans fue la más común (12%), seguidas por la trombocitopenia (8%), leucopenia (8%), anemia hemolítica (7%) y los trastornos hemorrágicos (2%) (15).

Desde los reportes iniciales relacionados con SAF, se ha documentado que las manifestaciones hematológicas, tales como trombocitopenia y anemia hemolítica, se encuentran en forma frecuente en pacientes con esta entidad (20). En el caso de la PTI (purpura trombocitopénica idiopática) esta puede preceder tanto al diagnóstico de SAF como de LES reportándose en este último con porcentajes entre el 3% y 16% de los pacientes, ocurriendo hasta 10 años antes de que el LES se vuelva clínicamente evidente (21).

En el caso de los pacientes con SAF primario y secundario la trombocitopenia se encuentra descrita en el 20-53% (22,23), aunque algunos autores muestran incidencias mayores en pacientes con SAF secundario a LES (13). Cabe aclarar que la trombocitopenia asociada a SAF habitualmente se presenta de forma leve a moderada, con cifras de plaquetas mayores a 50,000, que no requiere intervención terapéutica en la mayoría de los casos (23).

Diversos estudios reportan que los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) presentan aFL con una frecuencia que varía entre un 25-75% (20,24,25,26,27,28,29,30). Sin embargo, sólo en cuatro de ellos se analiza si los aFL confieren riesgo a desarrollar trombosis en los pacientes con PTI (24,25,27,30). Uno de estos, es un estudio prospectivo de 149 pacientes con PTI, donde 69 de ellos (46%) fueron positivos para aFL (24). Estos autores encontraron que ninguno de estos pacientes desarrolló trombosis ni manifestaciones clínicas de alguna otra enfermedad autoinmune en un seguimiento promedio de aproximadamente 2.5 años, esto a pesar de la alta frecuencia de aFL encontrada en estos pacientes en comparación con los controles sanos (1.7%). Estos resultados contrastan con los observados por Diz-Küçükkaya et al (27), quienes en un estudio prospectivo de 82 pacientes con PTI con un seguimiento de 6 años, encontraron que 14 de 31 pacientes (45%) con aFL desarrollaron SAF. Estos autores también reportaron que sólo el 39.9% de los pacientes con aFL permanecieron libres de trombosis a 5 años de seguimiento, en comparación con el 97.7% de los pacientes con aFL negativo ($p=0.0004$). Por otra parte se encontró que la prevalencia de AL positivo era significativamente mayor en los pacientes del grupo que desarrollaron SAF contra aquellos que No ($p < 0.0036$; RR= 7.15; IC del 95%, 1-47.6), concluyendo que la persistencia de AL positivo es un factor de riesgo para el desarrollo de SAF en paciente con PTI. Igualmente, Pierrot-Deseilligny et al en un

estudio retrospectivo en 215 pacientes con PTI, encontraron que 14 de 55 (25%), pacientes con aFL positivos desarrollaron trombosis después de una mediana de seguimiento de 2.5 años. Así mismo, estos autores encontraron que el AL fue un factor de riesgo independiente para desarrollar trombosis (30). Finalmente, Funauchi et al, en un estudio de 27 pacientes con PTI, encontraron que 3 de 7 pacientes (43%) desarrollaron SAF, presentándose 5 eventos de trombosis en estos pacientes comparado con solo 3 eventos en pacientes sin antifosfolípidos (25). De estos 4 estudios, que suman un total de 473 pacientes con PTI se concluyen que 33 de 48 (69%) pacientes con trombosis tuvieron aFL positivos, con una sensibilidad de 0.69 y especificidad de 0.72 para trombosis en PTI (OR = 5.71; IC 95%, 2.90-11.34 $p < 0.0001$) (22).

Recientemente, Comellas-Kirkerup et al estudiaron retrospectivamente 55 pacientes (80% mujeres) con manifestaciones hematológicas y aFL positivos, 35 de ellos (64%) con trombocitopenia, 14 (25%) con anemia hemolítica y 6 (11%) con ambas (síndrome de Evans). Después de una mediana de seguimiento de 13.2 años, 25 (45%) de ellos desarrollaron un criterio clínico de SAF, mientras que los 30 pacientes restantes, no desarrollaron ningún evento trombótico o morbilidad obstétrica después de una mediana de seguimiento de 5.4 años. Los pacientes que desarrollaron SAF definido fueron más frecuentemente positivos para AL (63%) que los pacientes que no desarrollaron SAF (30%; OR = 3.5; IC 95% 1.07-11.4; $p < 0.02$). De la misma manera a lo mencionado previamente en pacientes con PTI (25,27,30), en este estudio se muestra que los pacientes con trombocitopenia, que posteriormente desarrollan SAF, tienen más frecuentemente AL positivo que aquellos que no lo desarrollan, independientemente de la manifestación hematológica (OR = 4.46, IC 95% = 1.11–17.90; $p < 0.04$). Pareciera, entonces, que algunos pacientes con manifestación hematológica y aFL pertenecen a un subgrupo de pacientes con SAF y dependiendo del perfil de aFL algunos serán más propensos a desarrollar trombosis durante el seguimiento, mientras que otros permanecerán con trombocitopenia o anemia hemolítica aislada como única manifestación clínica. Por lo que se ha propuesto el término “SAF hematológico” para este subgrupo de pacientes, incluyendo a aquellos que no presentan manifestaciones clínicas y serológicas de LES (31).

Por otra parte en la práctica clínica, no es infrecuente encontrar pacientes con aFL con o sin trombosis con manifestaciones clínicas como artralgiyas, livedo reticularis, trombocitopenia y serológicas como anticuerpos antinucleares (ANA) positivos que no cumplen con los criterios de clasificación para LES u otra enfermedad autoinmune. Algunos autores han propuesto que estos pacientes podrían agruparse como enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (32). Hoy en día, la relación entre el SAF y LES aún no está claramente establecida. Asherson definió

inicialmente al SAFP como una entidad en la cual “los pacientes no tenían ninguna característica de lupus” (7). No obstante, él consideraba que los ANA podrían estar presentes en algunos pacientes, pero no así la presencia de anticuerpos anti-DNA o anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo (ENA) (33). Así mismo, él propuso el término de “lupus like” para definir a un grupo intermedio de pacientes que presentaban menos de 4 criterios de clasificación del ACR (American College of Rheumatology) para LES. Sin embargo, en algunos casos, la distinción entre SAFP, SAF asociado a LES y LES aislado asociado a aFL puede ser difícil, debido a que ambas entidades comparten importantes manifestaciones clínicas y de laboratorio. En este mismo sentido, en 1999 Weber et al introdujeron el término de SAF “intermedio” para definir a un subgrupo de pacientes con SAF y “lupus like”. Ellos incluyeron un total de 108 pacientes con SAF: 22 con SAFP, 17 con SAF “intermedio” y 69 con SAF secundario. De los 17 pacientes con SAF “intermedio”, 5 (29.5%) tenían 2 criterios y 12 (70.5%) 3 criterios de clasificación para LES. Interesantemente, en este estudio el 88% tuvieron ANA positivos. Estadísticamente, los pacientes de SAF intermedio se parecían más a SAFP que a SAFS cuando se comparó la prevalencia de criterios clínicos y de laboratorio como prueba de Coombs positiva, erupción malar, fotosensibilidad y artralgias / artritis. En el caso de pacientes con SAFS estos tenían más probabilidades de tener leucopenia, linfopenia e hipocomplementemia. Estos hallazgos llevan a los autores a concluir que los pacientes con SAF “intermedio” deben ser integrados en el SAFP más que en el SAFS (34).

En 1992 Piette et al (35), destacan que con base a los criterios de clasificación del ACR, algunos pacientes con SAFP podrían erróneamente clasificarse como LES y subrayan que ciertos criterios como lupus cutáneo o artritis son específicos para LES, de tal manera que su presencia descartaría SAFP, mientras que otros, tales como trombocitopenia y crisis convulsivas son inespecíficos y se pueden encontrar tanto en SAFP como LES. De hecho, ellos señalan que 6 de los 11 criterios de clasificación para LES podrían estar presentes en un momento dado en los pacientes con SAFP. Por tal motivo, estos autores propusieron de manera empírica criterios de exclusión para SAFP a fin de integrar a todos los pacientes que cumplen con los criterios de clasificación para LES como SAFS (36). Por otro lado, desde los primeros reportes del SAFP se sabe que durante el seguimiento, algunos pacientes con SAFP evolucionan a “lupus like” o LES definido, o de “lupus like” a LES con una incidencia aproximada del 4-10% (33,37,38). Este conocimiento ha conducido a algunos autores a proponer que el SAFP, “lupus like” y el LES, representan tres etapas diferentes de un espectro clínico único de enfermedad (38,39).

En un estudio retrospectivo, Zamora-Ustaran et al analizaron las características clínicas y de

laboratorio de 32 pacientes pediátricos mexicanos con SAF, de los cuáles, 19 (59%) tenían SAF secundario a LES, 12 (38%) SAF primario y uno (3%) PTI (40). De total de pacientes, 17 (53%) presentaban alguna manifestación hematológica al momento del evento trombótico inicial. Esto concordando con el Ped-APS Registry, en el que también las manifestaciones hematológicas fueron las manifestaciones no trombóticas más frecuentemente observadas. Sin embargo, en los niños mexicanos su frecuencia fue aún mayor que la reportada en niños europeos (53 vs 38%). Así mismo, en esta serie también se observó un predominio del síndrome de Evans (16%), seguida de trombocitopenia (9%) y anemia hemolítica (9%), a diferencia de los adultos donde la trombocitopenia fue la manifestación no trombótica más común (20-53 %) (22), seguida de la anemia hemolítica (4-26 %) (41) y el síndrome de Evans (10%) (33,35).

Por otra parte Giordano et al, evaluaron prospectivamente las características clínicas y de laboratorio de una cohorte de niños positivos para anticuerpos antifosfolípidos (AL, aCL, anti- β 2GPI). El estudio incluyó 44 pacientes entre 6 meses y los 18 años de edad (media de edad 8 años), a los cuales se les realizó un seguimiento clínico y de laboratorio de al menos 60 meses. Treinta y tres pacientes (75%) tuvieron los aFL positivos sólo en una ocasión y se asignaron al grupo I (“positivo transitorio”), mientras que 11 pacientes (25%) tuvieron aFL positivos en dos o más determinaciones con al menos 12 semanas de diferencia y fueron asignados al grupo II (“persistentemente positivos”). Durante el seguimiento, 4 de los 11 (36%) pacientes del grupo II desarrollaron eventos trombóticos. De los 4 pacientes, dos tuvieron SAFP y dos SAFS asociado a LES. Los pacientes con SAFP desarrollaron los eventos trombóticos al mes y 36 meses de la detección de los aFL, mientras que los dos pacientes con SAFS asociado a LES, los presentaron después de los 60 meses. Siete de los niños (64%) que tuvieron los aFL persistentemente positivos no desarrollaron eventos trombóticos. Interesantemente, 3 de ellos tenían trombocitopenia (42).

Hasta donde nosotros sabemos, existen solo dos estudios en población pediátrica donde se investiga la prevalencia y la importancia clínica de los aFL en pacientes con PTI. En el primer estudio se incluyeron un total de 40 pacientes recién diagnosticados con PTI (edades 2-13 años) que fueron estudiados prospectivamente. En todos ellos se investigó la presencia de AL y sólo 11 (27.5%) fueron positivos al momento del diagnóstico de PTI. Después de un seguimiento de 6 meses, 5 de los pacientes con AL inicialmente positivo, fueron persistentemente positivos. Sin embargo, en este corto periodo de seguimiento ninguno de ellos desarrolló eventos trombóticos, aunque los mismos autores concluyen que se requiere un seguimiento a largo plazo de esta población, con base en los estudios en pacientes adultos con PTI en los cuales se ha mostrado

que los aFL persistentemente positivos pueden ser un factor de riesgo para desarrollar SAF (43). Por otra parte también se encuentra el realizado por El-Bostany et al en el que se incluyeron un total de 42 pacientes, estos fueron divididos en 2 grupos de acuerdo al tiempo de presentación de la purpura trombocitopenia: el grupo I incluyó a 15 pacientes con PTI aguda, con una edad media al momento del examen de 9.7 ± 4.25 años (rango de 4 a 18 años). El grupo II incluyó a 27 pacientes con PTI crónica (definida por la persistencia de la trombocitopenia durante > 6 meses), con una edad media de 12.2 ± 5.07 años (rango 4 - 20 años). Se observó que un total de 76.1% de los casos de PTI tenían aFL positivos (todos los casos de PTI crónica y solo cinco casos de PTI aguda). Al evaluar las características de laboratorio aproximadamente el 78% de los casos de PTI crónica tenían aCL IgG elevada frente al 26.7% en los casos de PTI aguda ($P < 0,001$), en el caso de las concentraciones séricas de anti-b2-GP1 isotipo IgG estas de igual forma se encontraban con un porcentaje superior en los casos de PTI crónica 100% frente al 13.3% de PTI aguda ($P < 0,000$). Se realizó un seguimiento durante un periodo de 4 años, tiempo durante el cual 16.7% (7/42) de los casos desarrollaron LES, de estos 6 pacientes pertenecían al grupo de PTI crónica. Se encontraron concentraciones elevadas de aCL IgG en los 7 casos (100%) que demostraron tener enfermedad de LES. En 6 de estos (85,8%) también se encontró aumento de los niveles de anti-B2 glicoproteína IgG. Siendo diferente en el caso de aCL IgM la cual se encontró solo en dos pacientes (28,6%). Concluyendo que en el caso de los isotipos IgG tanto de aCL como de anti-B2-GPI estos pueden ser cofactores de riesgo determinantes para el desarrollo de síndrome antifosfolípido o enfermedades autoinmunes en pacientes con PTI ((44)).

2. Planteamiento de problema

Después de más de tres décadas de la introducción del término “síndrome antifosfolípidos”, su clasificación sigue siendo tema de debate. Los aFL persistentes han sido reconocidos como un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis o morbilidad obstétrica, y constituyen los únicos criterios clínicos reconocidos por los criterios actualizados de Sapporo. La presencia de aFL se asocia a una gran variedad de manifestaciones no trombóticas, incluyendo datos hematológicos, de nefropatía, livedo reticularis, enfermedad valvular cardíaca y manifestaciones neurológicas. Por otro lado, se sabe que en pacientes que tienen aFL persistentes durante el seguimiento, algunos desarrollarán SAF, “lupus like” o LES definido. Este conocimiento ha conducido a algunos autores a proponer que estas tres condiciones, representan etapas diferentes de un espectro clínico de una única enfermedad.

En adultos se ha mostrado que existen subgrupos de pacientes con aFL que pueden tener desenlaces diferentes. Uno de estos, son pacientes que presentan manifestaciones hematológicas (principalmente trombocitopenia) y serológicas (ANA positivos). De hecho, algunos autores han considerado que estos pacientes deberían ser incluidos dentro del SAF, mientras que otros sugieren que este subgrupo podrían representar una condición de puente entre el SAF y el LES, o agruparse bajo el término de “SAF hematológico”, particularmente para aquellos pacientes que no presentan manifestaciones clínicas y serológicas de LES, sin embargo, se requieren más estudios (en especial en niños) para determinar cuál es su pronóstico. Por lo anterior surge la siguiente **pregunta de investigación**:

¿Cuál es la probabilidad de que los pacientes pediátricos con manifestaciones hematológicas y que tienen aFL persistentemente positivos desarrollen SAF o LES después de 6 meses de seguimiento?

3. Justificación

En pacientes pediátricos existe una gran variedad de manifestaciones no trombóticas asociadas a aFL. De estas, las manifestaciones hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica y síndrome de Evans) se encuentran muy frecuentemente en niños con Síndrome Antifosfolípido y en algunos casos, éstas pueden preceder a los eventos trombóticos. Hoy en día, los estudios disponibles sobre la importancia clínica de los aFL en población pediátrica son limitados en comparación con la gran cantidad de estudios en sujetos adultos.

Por otra parte el síndrome antifosfolípido en niños no se encuentra completamente definido y los criterios de clasificación utilizados para población adulta no se han validado en esta población. Por lo tanto, se ha sugerido que estas manifestaciones hematológicas, deben ser incluidas dentro de los criterios de clasificación del SAF en niños. Es por ello que evaluar el comportamiento clínico de pacientes pediátricos con manifestaciones no trombóticas (hematológicas) asociadas a aFL, podrían contribuir en el conocimiento de esta entidad, estableciendo una mejor vigilancia de estos pacientes, a fin de favorecer un tratamiento más adecuado y oportuno.

4. Objetivos

Objetivo general

Determinar la probabilidad que tienen los pacientes pediátricos con manifestaciones hematológicas y aFL persistentemente positivos, para desarrollo de LES o SAF, al menos con seis meses de vigilancia.

Objetivo específicos

- Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con manifestaciones hematológicas y con aFL.
- Identificar el tiempo para el desarrollo de LES o SAF en pacientes pediátricos con manifestaciones hematológicas y aFL persistentemente positivos.

5. Hipótesis

Aproximadamente, el 30% de los pacientes pediátricos con manifestaciones hematológicas y aFL persistentemente positivos desarrollarán LES o SAF, después de al menos seis meses de vigilancia.

6. Material y Métodos

Lugar de realización del estudio:

Servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Tipo de estudio:

Estudio observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo: serie de casos

Población de estudio:

Pacientes pediátricos con trastornos hematológicos (anemia hemolítica, trombocitopenia) y con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL).

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes menores de 16 años de edad, al momento de la primera evaluación
- b) Pacientes masculinos y femeninos
- c) Pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses.
- d) Pacientes con dos o más determinaciones positivas de aFL (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti B-2 glicoproteína) en al menos dos ocasiones con diferencia de 12 semanas entre cada una.
- e) Pacientes con alguna de las siguientes manifestaciones hematológicas: anemia hemolítica o trombocitopenia inmune.

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes que, al momento de la identificación de anemia hemolítica o trombocitopenia inmune, ya hubieran cumplido con los criterios para clasificarlos con LES o SAF.
- b) Datos incompletos en el expediente clínico para análisis o expediente no disponible al momento de la captura de datos.

Tamaño de muestra:

Para el presente estudio no se calculó tamaño de muestra. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes atendidos en el servicio de Reumatología que cumplieron con los criterios de selección. Tipo de muestreo: No probabilístico, de casos consecutivos

7. Definición de variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición	Unidad de medida
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde la fecha de su nacimiento.	Edad cumplida en el momento de la primera evaluación en el servicio de Reumatología, tomada del expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Años y meses
Sexo	Categoría de un individuo basada en las características fenotípicas de que lo distinguen en mujer u hombre,	Designado como masculino o femenino de acuerdo con lo descrito del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Antecedente familiar de enfermedad autoinmune	Antecedente de enfermedad de base autoinmune en algún familiar del paciente.	De acuerdo con lo descrito del expediente clínico	Cualitativa nominal	Ausente Presente
Tipo de manifestación hematológica	Trombocitopenia: < 100 000 plaquetas. Anemia hemolítica: anemia en presencia de prueba indirecta de Coombs positiva, reticulocitos > 2%, elevación de bilirrubina indirecta, de enzima lactato deshidrogenasa y disminución de haptoglobinas. A la coexistencia de ambas manifestaciones las llamamos síndrome de Evans.	Manifestación hematológica presente en la primera evaluación del paciente.	Cualitativa nominal	Trombocitopenia Anemia hemolítica Síndrome de Evans
Tipo de anticuerpo anti fosfolípido	Grupo heterogéneo de autoanticuerpos de tipo IG, IgM e IgA dirigidos contra diferentes tipos de antifosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos. -Anticoagulante lupico: Inmunoglobulinas de tipo IgG o IgM los cuales prolongan las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. -Anticuerpos anticardiolipinas: Anticuerpos IgG o IgM dirigidos contra la cardiolipina, fosfolípido cargado negativamente localizado en las membranas. -Anti-B2 glicoproteína: Inmunoglobulina IgA, IgG e IgM dirigidos contra la glicoproteína, la cual es un factor de unión de cardiolipina.	Tipo de anticuerpo antifosfolípido presente al momento del inicio del cuadro clínico, determinado en al menos 2 ocasiones separadas por 12 semanas, tomando el valor de corte positivo de acuerdo al laboratorio, como se describe en la descripción del estudio	Cualitativa nominal	Anticoagulante lupico Anticardiolipinas Anti-B2glicoproteína
Presencia de Anticuerpos antinucleares	Inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes componentes nucleares y citoplásmicos detectado por inmunofluorescencia	Valor de antinucleares positivo definido como un título $\geq 1: 80$	Cualitativa Nominal	Ausente Presente
Presencia de anticuerpos anti-DNA	Anticuerpos por lo general de tipo IgG, dirigidos contra el DNA	Tomando el valor de corte positivo de acuerdo al laboratorio.	Cualitativa Nominal	Ausente Presente
Presencia de Hipocomplementemia	Disminución en la concentración plasmática de los componentes del sistema de complemento (C3 y/o C4).	Valor de complemento Bajo Tomando un valor de complemento de C3 <90	Cualitativa Nominal	Ausente Presente

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición	Unidad de medida
		mg/dl y <10 mg/dl para C4.		
Leucopenia	Descenso del número de leucocitos en sangre.	Menos de 4.000/mm ³ leucocitos.	Cualitativa Nominal	Ausente Presente
Linfopenia	Descenso del número de linfocitos en sangre.	Menos de 1.500/mm ³ linfocitos	Cualitativa Nominal	Ausente Presente
Tiempo de evolución al diagnóstico	Tiempo transcurrido previo al inicio de la manifestación hematológica.	De acuerdo con lo registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Meses
Diagnostico final	Diagnóstico del paciente al término del seguimiento.	Tomado del expediente clínico, de la nota del servicio de Reumatología	Cualitativa nominal	Lupus SAF
Tratamiento	Plan terapéutico utilizado para curar una enfermedad.	Tratamiento utilizado para el manejo de la manifestación hematológica. Tomado del expediente clínico	Cualitativa Nominal	Azatioprina Danazol Gammaglobulina Cloroquina Aspirina Ciclofosfamida Prednisona Rituximab Esplenectomia
Tiempo de seguimiento	Tiempo transcurrido entre la primera y la última cita médica.	Tomado del expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Años y Meses

8. Descripción general del estudio

1. Previa aprobación del proyecto por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación, se procedió a realizar el estudio mediante la siguiente metodología:
2. Se identificó a todos los pacientes menores de 16 años de edad que iniciaron con las siguientes manifestaciones hematológicas: trombocitopenia, anemia hemolítica o síndrome de Evans y que presentarán por lo menos un anticuerpo antifosfolípido positivo (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti B-2 glicoproteína) en al menos dos determinaciones con 12 semanas de diferencia:
 - Anticoagulante Lúpico: Positivo en plasma, detectado según las guías de la Sociedad Internacional de trombosis y hemostasia (45).

- Anticuerpos anticardiolípina: Isotipos IgG y/o IgM en suero o en plasma, detectados por una prueba estandarizada de ELISA.
 - Anticuerpos anti B-2 glicoproteína I: Isotipos IgG y/o IgM en suero o en el plasma detectados por una prueba estandarizada de ELISA.
3. Los pacientes fueron elegidos conforme a los criterios de inclusión y exclusión anteriormente establecidos por un reumatólogo o el residente capacitado (Ver Flujograma en anexos). En este punto es conveniente señalar que se identificaron las características de los pacientes en el momento de la primera evaluación del servicio de Reumatología para determinar que no cumplieran en ese momento con los criterios de LES o SAF que se señalan más adelante en el inciso 8 y 9.
 4. La información de los expedientes seleccionados se obtuvo tanto del expediente clínico en físico como del electrónico.
 5. La puntos de corte de los anticuerpos antifosfolípidos (AL, aCL, anti-B2GPI), fueron considerados positivos según los valores de referencia del laboratorio de inmunología y reumatología de nuestra institución (Anticoagulante lúpico Ratio normalizado >1.2; anticardiolipina tomando como positivo un valor de IgG >10 GPL U/ml e IgM > 7 MPL U/ml ; anti-B2 glicoproteína IgA= Positivo Bajo: 20-40 SAU, Positivo moderado: 40-70 SAU , Positivo Alto: >70 SAU; IgG= Positivo bajo: 20-40 SGU, Positivo moderado: 40-70 SGU , Positivo alto: >70 SGU e IgM= Positivo Bajo: 20-40 SMU, Positivo moderado: 40-70 SMU , Positivo Alto: >70 SMU.
 6. El seguimiento se realizó en forma individualizada de acuerdo al criterio del médico tratante, en promedio cada 3 ó 4 meses hasta que el paciente cumpliera criterios para otra enfermedad reumatológica o en su caso fuera dado de alta del servicio por mayoría de edad (17 años). Se evaluaron las notas del expediente buscando los datos clínicos así como estudios de laboratorio (anticuerpos, biometría hemática, complemento).
 7. Para identificar a los pacientes que desarrollaron LES o SAF se tomó únicamente en cuenta los pacientes que cumplieron con los criterios después de al menos seis meses de vigilancia en el servicio de Reumatología de la unidad médica.
 8. Los criterios para definir LES, fueron los criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología 1997 (46) debido a que estos son los más utilizados en la mayoría de los estudios publicados, además de que su utilidad ha sido también demostrada en población pediátrica con una especificidad mayor en relación a los criterios de SLICC (47).
 9. Los criterios para SAF fueron los propuestos por el Ped-APS registry en el que se excluyen las pérdidas fetales recurrentes. Se consideró que el síndrome antifosfolípido

pediátrico está presente si se cumple el criterio clínico y al menos uno de los criterios de laboratorio. Considerando como:

- Criterio clínico: Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños, en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse mediante métodos validados (es decir, hallazgos inequívocos de estudios de imagen o histopatología apropiados).
- Criterio de Laboratorio:
 - a) Anticardiolipina isotipo IgG y / o IgM en suero o plasma: debe estar presente en un título medio o alto (es decir, > 40 GPL o MPL, o > percentil 99) en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, determinado por ELISA.
 - b) Anticuerpo anti- β 2 glicoproteína isotipo IgG y / o IgM en suero o plasma: un título > percentil 99, en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, determinado por ELISA.
 - c) Anticoagulante lúpico en plasma: presente en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, detectado de acuerdo con las pautas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

10. Los datos obtenidos de cada una de las variables fueron captados en una hoja de recolección de datos (Anexo número 2), a partir de esta se contruyó una base de datos electrónica para posteriormente realizar el análisis correspondiente y elaboración del informe de los resultados.

11. Al término de la recolección de la información, se procedio a la redacción del documento final.

9. Análisis estadístico

Exclusivamente fue de tipo descriptivo. Las variables con escala cualitativa se presentaron con números absolutos y porcentajes; mientras que las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo al tipo de distribución.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados por el paquete estadístico comercial JMP11 de SAS Institute, Inc.

10. Consideraciones éticas

El presente protocolo se apegó a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se consideró sin riesgo, debido a que solamente se emplearon técnicas y métodos de investigación retrospectivos al hacer una revisión de expedientes clínicos, sin identificar a los sujetos ni tratar aspectos sensitivos de su conducta. Por todo lo anterior, se solicitó la exención de la carta de consentimiento informado.

Estudio en población vulnerable

Si bien, los potenciales participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad, dada la naturaleza retrospectiva del estudio, no se requiere el consentimiento informado.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad

No existe ningún beneficio directo para los pacientes incluidos; sin embargo, los beneficios serán para futuros pacientes que tengan las características de los participantes de este estudio.

Confidencialidad

Para conservar la privacidad y confidencialidad de las pacientes, la información fue manejada en una base de datos. Los datos que pudieran ser utilizados para la identificación precisa del paciente (Nombre, número de seguridad social, dirección, teléfono) no se registraron en este estudio, sino que fueron substituidos por un sistema de codificación mediante folio por lo cual se mantuvo la confidencialidad y la privacidad de cada paciente. La información recopilada será resguardada en una USB por 5 años por el Dr. Vicente Baca, Jefe del servicio de Reumatología Pediátrica y, posteriormente será eliminada. Solamente los investigadores principales tendrán acceso a esta información. Por otro lado, en caso que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de los participantes no serán divulgados.

Forma de selección de los pacientes

Se incluyó todos los expedientes de los pacientes que cumplieron los criterios de selección, sin distinción de su nivel económico, antecedentes culturales o religiosos.

Folio de aceptación: R-2021-3603-020

Factibilidad

El estudio se consideró factible, ya que se conto con los siguientes:

- **Recursos humanos:**

Residente de Reumatología Pediátrica

Médico adscrito del servicio de Reumatología Pediátrica

- **Recursos materiales:**

Expedientes clínicos y Material necesario para la elaboración de documentos, hoja de recolección de datos y procesamiento de la información. Se cuenta con el resguardo en el archivo clínico de expedientes de pacientes que iniciaron seguimiento por nuestro servicio a partir del año 1994 hasta la edad de 17 años, fecha en la que fueron dados de alta por mayoría de edad.

RECURSO MATERIAL	DESCRIPCIÓN
Expediente Clínico	Para obtención de datos personales
Hoja de recolección de datos	Hoja para obtención de datos de los pacientes incluidos en el estudio.
Software estadístico	SPSS para análisis de datos

- **Recursos financieros:**

Este trabajo no requirió financiamiento para su realización.

RESULTADOS

En un periodo comprendido entre Septiembre de 1994 a Diciembre 2019 se incluyeron un total de 31 pacientes con manifestaciones hematológicas y anticuerpos antifosfolípidos (aFL) que cumplieron con los criterios de inclusión. De estos, dos pacientes fueron excluidos por no cumplir con el tiempo de seguimiento mínimo de 6 meses (Figura 1).

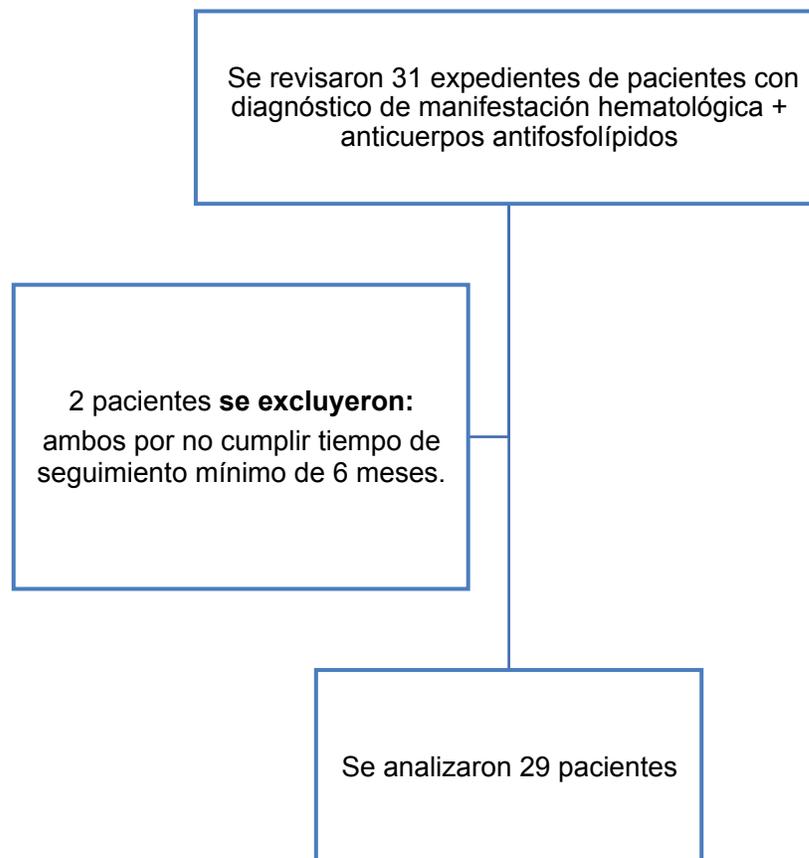
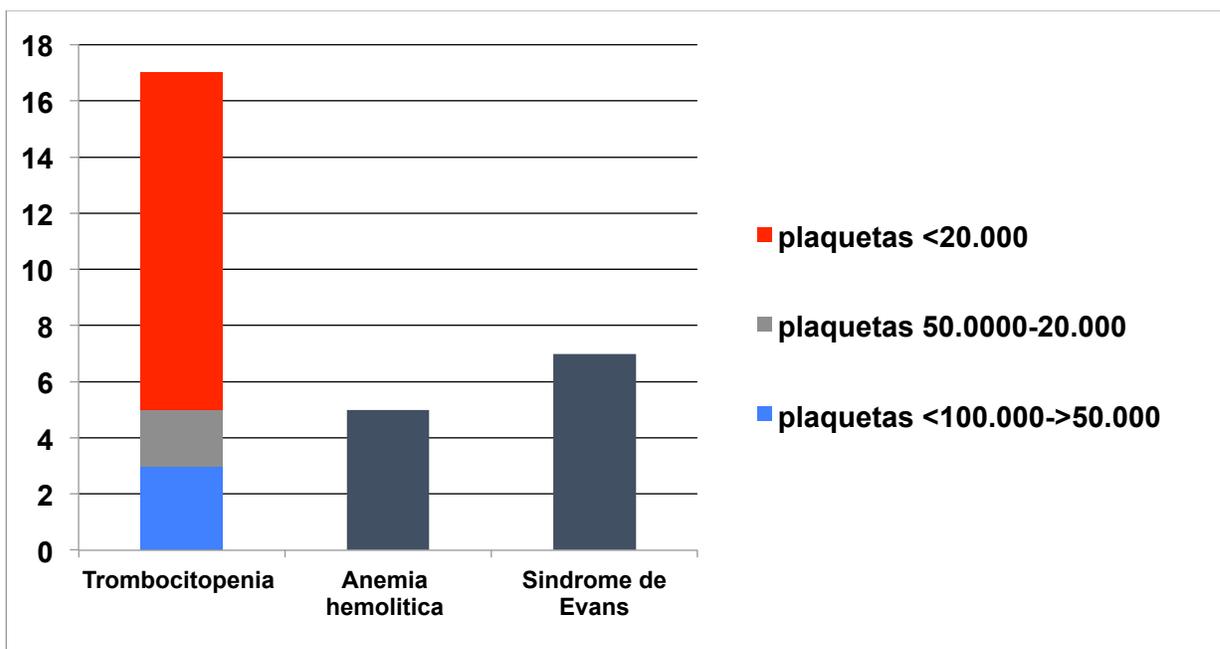


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes analizados en el estudio

En los 29 pacientes incluidos en el estudio, la trombocitopenia fue la manifestación hematológica más frecuente (n = 17: 58%), seguida por el síndrome de Evans (n = 7: 24%) y la anemia hemolítica (n = 5: 17%) (Fig. 2). Como se muestra en la Figura, la mayoría de los pacientes con trombocitopenia (70%), la manifestaron de forma grave (plaquetas <20,000 cel/mL).

Figura 2. Manifestación hematológica presente al inicio de la enfermedad.



En la Tabla 1 se muestran las características clínico-demográficas de los pacientes con manifestaciones hematológicas asociadas a aFL. En el grupo total, el 86% de los pacientes correspondieron al sexo femenino, similar al porcentaje de pacientes con trombocitopenia y síndrome de Evans (82 y 86% respectivamente), mientras que, en los pacientes con anemia hemolítica, el 100% fue del sexo femenino. La mediana de edad al diagnóstico inicial fue de 11 años (rango 6-15) y el tiempo de evolución al momento del diagnóstico tuvo una variación de uno a 60 meses.

En siete pacientes se identificaron 14 familiares con enfermedad autoinmune, de los cuales, cuatro correspondieron a familiares de primer grado (madres): dos con hipotiroidismo, una con psoriasis y una con púrpura de Henoch Schonlein. En los familiares de segundo y tercer grado, siete presentaban artritis reumatoide (tres abuelos, cuatro tíos), uno LES (tía), uno lupus cutáneo (tía) y uno artritis idiopática juvenil (prima hermana). Cabe señalar que ningún paciente con síndrome de Evans refirió antecedentes heredofamiliares de autoinmunidad.

Tabla 1. Características clínico-demográficas de los pacientes con manifestación hematológica y anticuerpos antifosfolípidos.

Variables	Total n=29 (%)	Trombocitopenia n=17 (%)	Anemia hemolítica n= 5 (%)	Síndrome de Evans n= 7 (%)
Mujeres	25 (86)	14 (82)	5 (100)	6 (86)
Hombres	4 (14)	3 (18)	0	1 (14)
Edad al diagnóstico (años)				
Mediana	11	11	9	12
Rango	(6-15)	(6-14)	(7-12)	(8-15)
Tiempo de evolución al diagnóstico inicial (meses)				
Mediana	12	12	12	12
Rango	(1-60)	(1-60)	(2-60)	(1-48)
Antecedente familiar de enfermedad autoinmune	7 (24)	6 (35)	1 (20)	0

En todos los pacientes se investigó la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-DNA, así como los niveles de complemento. Como se muestra en la Tabla 2, 20 pacientes (69%) tuvieron ANA positivos, siendo más frecuentes en los pacientes con síndrome de Evans (86%), seguido de la anemia hemolítica (80%) y trombocitopenia (59%). El 40% de los casos presentaron títulos <1:160, en el 50% los títulos se encontraron entre 1:160 y 1:320, y sólo dos casos tuvieron títulos >1:320; del total, el patrón homogéneo fue el más frecuente.

Por otra parte, el 59% de los pacientes mostraron niveles bajos de complemento, presentándose con mayor frecuencia en el síndrome de Evans (71%). Así mismo, nueve pacientes (31%) cursaron con linfopenia y sólo cuatro (14%) con leucopenia, siendo ambas manifestaciones más frecuentes en pacientes con síndrome de Evans (57 y 29%, respectivamente).

Tabla 2. Características de los anticuerpos antinucleares y complemento en pacientes con manifestación hematológica.

Variables		Todos n=29 (%)	Trombocitopenia n=17 (%)	Anemia hemolítica n=5 (%)	Síndrome de Evans n=7 (%)
ANA		20 (69)	10 (59)	4 (80)	6 (86)
Anti-DNA		2 (7)	1 (6)	0	1 (14)
Complemento	Normal	12 (41)	8 (46)	2 (40)	2 (29)
	C3 bajo	4 (14)	3 (18)	1 (20)	0
	C4 bajo	3 (10)	3 (18)	0	0
	C3 y C4 bajo	10 (35)	3 (18)	2 (40)	5 (71)
Linfopenia		9 (31)	4 (23)	1 (20)	4 (57)
Leucopenia		4 (14)	1 (6)	1 (20)	2 (29)

ANA: anticuerpos antinucleares, Anti-DNA: anticuerpos anti-DNA.

La determinación de anticoagulante lúpico (AL) y de anticuerpos anticardiolípina (aCL) se realizó en todos los casos, mientras que los anticuerpos anti-B glicoproteína (anti- β 2GPI) sólo se analizaron en 11 pacientes. Como se muestra en la Tabla 3, los aCL se observaron en el 76% de los pacientes y el AL en el 69%. De los 11/29 (38%) pacientes en los que se midió la presencia de anti- β 2GPI, sólo dos fueron positivos (18%). Además, estos dos pacientes tuvieron tanto aCL como AL positivos, es decir fueron triple positivo.

Trece pacientes (45%) fueron positivos tanto para AL como para aCL (dobles positivo). La doble positividad se observó con mayor frecuencia en los pacientes con anemia hemolítica (60%) que en los pacientes con trombocitopenia y síndrome de Evans (41 y 43%, respectivamente).

De los pacientes con trombocitopenia que tuvieron anticuerpos aCL positivos, el 100% tuvieron aCL del isotipo IgG; 6/11 (55%) como único isotipo y 5/11 (45%) asociado a aCL IgM, mientras que en los pacientes con anemia hemolítica y síndrome de Evans, el 100% tuvieron aCL del isotipo IgM y sólo el 80 y 50%, respectivamente, presentaron además, el aCL del isotipo IgG.

Tabla 3. Perfil de antifosfolípidos

Variables		Total n=29 (%)	Trombocitopenia n=17 (%)	Anemia Hemolítica n=5 (%)	Síndrome de Evans n=7 (%)
Anticoagulante lúpico		20 (69)	13 (77)	3 (60)	4 (57)
Anticardiolipinas		22 (76)	11 (65)	5 (100)	6 (86)
Isotipo	IgG	6 (27)	6 (55)	0	0
	IgM	4 (18)	0	1 (20)	3 (50)
	IgG e IgM	12 (55)	5 (45)	4 (80)	3 (50)
Anti-B2 glicoproteína		2 (18) *	0	1 (20)	1 (14)
Isotipo	IgG e IgM	2	0	1 (100)	1 (100)
AL + aCL *		13 (45)	7 (41)	3 (60)	3 (43)
AL + aCL * + anti-B2GPI		2 (7)	0	1 (20)	1 (14)

* solamente hubo determinación en 11 pacientes

AL: anticoagulante lúpico, aCL*: anticardiolipinas (cualquier isotipo), Anti-B2GPI: anti-B2glicoproteína.

El tratamiento de cada paciente se prescribió de acuerdo al criterio clínico y la experiencia del médico tratante. Como se muestra en la Tabla 4, todos los pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides y el 76% (n=22) algún tratamiento inmunosupresor. La ciclofosfamida fue el tratamiento inmunosupresor más frecuentemente utilizado, sin embargo, en los pacientes con trombocitopenia, se utilizó con menor frecuencia (24%), comparado con los casos de anemia hemolítica (100%) y síndrome de Evans (86%). La aspirina se prescribió en el 45% (n=13) de los casos, su distribución fue muy similar en los tres grupos; pero la indicación fue en los casos en quienes se corrigió la alteración hematológica y los aFL fueron persistentemente positivos.

Ocho pacientes (28%) recibieron más de un tratamiento inmunosupresor por falla terapéutica o recaída. Tres pacientes con trombocitopenia tratados inicialmente con danazol, gammaglobulina o ciclofosfamida, presentaron mala respuesta terapéutica. Los pacientes tratados con danazol o con gammaglobulina, tuvieron buena respuesta al tratamiento con azatioprina y el paciente con falla a la ciclofosfamida, mostró buena respuesta a danazol y gammaglobulina. En el grupo de pacientes con anemia hemolítica, dos casos tuvieron mala respuesta a la ciclofosfamida, por lo que en ambos se realizó el cambio a azatioprina, con buena respuesta.

En tres pacientes (uno de cada grupo) hubo recaída en un lapso promedio de 2.5 años, con mala respuesta a diferentes inmunosupresores por lo que recibieron terapia biológica con anti-CD20 (Rituximab), obteniéndose buena respuesta en dos de ellos. Un caso con síndrome de Evans no respondió a la terapia biológica por lo que fue necesario la realización de esplenectomía por trombocitopenia severa.

Tabla 4. Tratamiento de primera línea en pacientes con manifestación hematológica y anticuerpos antifosfolípidos.

Tratamiento	Trombocitopenia n=17 (%)	Anemia Hemolítica n=5 (%)	Síndrome de Evans n=7 (%)
Azatioprina	1 (6)	0	1 (14)
Danazol	4 (24)	0	3 (43)
Gammaglobulina	6 (35)	0	0
Cloroquina	13 (76)	2 (40)	2 (29)
Aspirina	8 (47)	2 (40)	3 (43)
Ciclofosfamida	4 (24)	5 (100)	6 (86)
Prednisona	17 (100)	5 (100)	7 (100)

Durante el periodo de seguimiento (mediana de 48 meses; rango de 8 a 74 meses), siete pacientes (24%) desarrollaron criterios para otra enfermedad reumatológica. Cinco de ellos (17%), cumplieron con al menos cuatro criterios del ACR para LES y dos pacientes (7%) para SAF primario (Tabla 5). De los 17 pacientes con trombocitopenia, dos (12%) evolucionaron a LES en un lapso de 36 y 48 meses, respectivamente, y ninguno de ellos desarrolló trombosis. De los 5 pacientes con anemia hemolítica, uno evolucionó a LES y el otro desarrolló SAF primario en un periodo de 24 y 60 meses, respectivamente. De los 7 pacientes con Síndrome de Evans, tres (43%) desarrollaron criterios para alguna otra entidad reumatológica; dos de ellos (29%) desarrollaron LES y uno (14%) SAF primario en un periodo de 15, 36 y 12 meses, respectivamente.

Tabla 5. Desarrollo de criterios para otras enfermedades reumatológicas en pacientes con alteraciones hematológicas asociadas a aFL

Diagnóstico	Total 29	AF hematológico n=22	LES n=5	SAF n=2
Trombocitopenia n (%)	17 (59)	15 (88)	2 (12)	0
Anemia hemolítica n (%)	5 (17)	3 (60)	1 (20)	1 (20)
Síndrome de Evans n (%)	7 (24)	4 (57)	2 (29)	1 (14)
Tiempo de seguimiento (meses):				
Mediana	48	48	36	36
Rango	(8-74)	(8-74)	(15-48)	(12-60)

AF hematológico: antifosfolípido hematológico (pacientes que permanecieron con la manifestación hematológica aislada al final del seguimiento), SAF: síndrome antifosfolípido, LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

En el caso de los pacientes que desarrollaron SAF primario, se reportó positividad sólo para un aFL (uno para AL y el otro para aCL). El 80% de los pacientes que evolucionaron a LES, desarrollaron nefritis lúpica como criterio agregado (Tabla 6).

Tabla 6. Descripción de los pacientes con alteraciones hematológicas asociadas a aFL que cumplieron criterios para LES.

Num.	Edad al diagnóstico inicial (años)	Manifestación hematológica	Tiempo de evolución al diagnóstico de LES (meses)	Criterios de ACR
1	11	Anemia hemolítica	24	Anemia hemolítica, leucopenia, nefritis, ANA+, aCL +.
2	11	Síndrome de Evans	36	Anemia hemolítica, trombocitopenia, ANA+, aCL+, nefritis.
3	15	Síndrome de Evans	15	Anemia hemolítica, trombocitopenia, nefritis, ANA+, leucopenia, linfopenia, Nefritis, aCL+.
4	11	Trombocitopenia	36	Trombocitopenia, Linfopenia, ANA+, anti-DNA+, artritis, AL +.
5	6	Trombocitopenia	48	Trombocitopenia, nefritis, ANA+, AL+.

ANA: anticuerpos antinucleares, AL: anticoagulante lúpico, aCL: anticardiolipinas, LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

Como se muestra en la Tabla 7, los pacientes que evolucionaron a LES tuvieron mayor frecuencia de ANA + y niveles bajos de complemento y leucopenia, que el grupo de pacientes que se mantuvo con la manifestación hematológica asociada a aFL. Los pacientes que desarrollaron SAF primario también tuvieron una mayor frecuencia de ANA + e hipocomplementemia que el grupo que permaneció con las manifestaciones hematológicas asociadas a aFL.

De los pacientes que presentaron anti-DNA positivo (uno con trombocitopenia y otro con síndrome de Evans), ninguno de ellos desarrolló LES o criterios para otra enfermedad autoinmune durante el seguimiento. No hubo diferencias en la prevalencia de los aFL en los pacientes que desarrollaron LES o SAF primario, sin embargo, cuando se compararon con el grupo que permaneció con las alteraciones hematológicas en forma aislada, la frecuencia de AL y aCL fue menor en los pacientes que desarrollaron LES y SAF.

Tabla 7. Características de laboratorio en pacientes con manifestación hematológica de acuerdo a evolución.

Variables	AF hematológico N=22 (%)	LES N=5 (%)	SAF N=2 (%)
ANA	14 (64)	4 (80)	2 (100)
Anti-DNA	2(9)	0	0
C3 y C4 bajo	11 (50)	4 (80)	2 (100)
Linfopenia	8 (36)	1 (20)	0
Leucopenia	2 (9)	2 (40)	0
AL	17 (77)	2 (40)	1 (50)
aCL*	18 (82)	3 (60)	1 (50)
Anti-B2 GPI	2 (9%)	0	0

AF hematológico: antifosfolípido hematológico (pacientes que permanecieron con la manifestación hematológica aislada al final del seguimiento), ANA: anticuerpos antinucleares, AL: anticoagulante lúpico, aCL*: anticardiolipinas (cualquier isotipo), Anti-B2GPI: anti-B2glicoproteína, SAF: síndrome antifosfolípido, LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

Durante el período de seguimiento (8-74 meses) de los pacientes no se presentaron defunciones. Al evaluar el comportamiento de los anticuerpos aFL se observó que en 7/20 pacientes (35%), el AL se llegó a negativizar al término del seguimiento.

Con relación al tratamiento, en ocho pacientes fue posible suspender el esteroide, dos pacientes se mantuvieron con una dosis de 15 mg/día y en 12 se continuó con una dosis baja (< 7 mg/día).

La mayoría de los pacientes (n=13) fueron dados de alta por mayoría de edad, cuatro pacientes perdieron seguimiento en la unidad y actualmente sólo cinco pacientes continúan en vigilancia por el servicio de Reumatología (4 pacientes con diagnóstico de trombocitopenia asociada a aFL y 1 anemia hemolítica).

DISCUSION

Los aFL persistentemente positivos han sido reconocidos como un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis o morbilidad obstétrica, lo que conlleva al diagnóstico de SAF (1). Sin embargo, existe una gran variedad de manifestaciones clínicas distintas a trombosis y morbilidad obstétrica que se encuentran asociadas a aFL y que no se encuentran incluidas en los criterios de clasificación del SAF. Estas manifestaciones, comúnmente denominadas como “criterios-adicionales” o “no trombóticas”, incluyen a las manifestaciones hematológicas (trombocitopenia y anemia hemolítica), neurológicas (corea, mielitis transversa y migraña), livedo reticularis, enfermedad valvular cardíaca y a la nefropatía relacionada con aFL (18). Debido a que algunas manifestaciones “no trombóticas”, tales como trombocitopenia, anemia hemolítica, migraña, corea y epilepsia, pueden preceder a los eventos trombóticos (48), la iniciativa SHARE ha propuesto que algunas de éstas deberían de incluirse en los nuevos criterios de clasificación del SAF pediátrico (12).

Desde los primeros reportes del SAF en población adulta, se ha reconocido que las manifestaciones hematológicas se presentan con una frecuencia alta y que en la población pediátrica estas son aún más frecuentes (15,40). De las manifestaciones hematológicas, la trombocitopenia se describe en el 20–53% de los pacientes adultos con SAF (20,23), en cambio, en la AH y el síndrome de Evans tienen una frecuencia de 4% y 10%, respectivamente (49,50,51).

Diversos estudios reportan que los pacientes con PTI presentan aFL con una frecuencia que varía entre un 25-75% (20,24,25,26,27,28,29,30). Sin embargo, aunque se considera que estos anticuerpos confieren riesgo de trombosis (OR = 5.71; IC 95%, 2.90-11.34 $p < 0.0001$), el significado clínico de los aFL aún es controversial (22). En contraste con los múltiples estudios en población adulta, sólo existen dos estudios en población pediátrica con PTI, en el primero, se reporta una frecuencia de aFL del 27% (43) y en el segundo del 76% (44), y a diferencia de lo reportado en pacientes adultos con PTI y aFL, en ninguno de ellos se observó progresión a SAF (43,44).

En el presente estudio nosotros evaluamos la probabilidad de desarrollar SAF clínico y/o LES en un grupo de pacientes pediátricos con aFL positivos y manifestaciones hematológicas. En nuestra población, el 58% tenían PTI, el 24% síndrome de Evans, y el 17% anemia hemolítica. A diferencia de los adultos (25,27,30,31), ninguno de nuestros pacientes con PTI y aFL desarrolló

trombosis después de una mediana de 47 meses de seguimiento, a pesar de tener una alta frecuencia de AL (77%). Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Dash et al. (43) y el de El-Bostany et al. (44), en donde tampoco ninguno de sus pacientes pediátricos con PTI y aFL desarrolló trombosis durante un seguimiento de 6 meses y 4 años, respectivamente.

Un alto porcentaje de nuestros pacientes tuvieron ANA positivo (69%) y consumo de complemento (59%), mientras que sólo el 7% mostró anti-DNA positivo. Interesantemente, nuestra población muestra características clínicas y de laboratorio similares a las reportadas por Sciascia et al (19) en un subgrupo de pacientes adultos con aFL que se caracterizan por tener un riesgo menor de desarrollar trombosis y una mayor frecuencia de ANA positivos y citopenias (principalmente trombocitopenia). Estos autores consideran que este subgrupo pudiera corresponder a una forma sistémica del SAF, y representar una condición de puente entre el SAF primario y el LES definido (30). De hecho, el 17% (5/29) de nuestros pacientes evolucionaron a LES; 2/17 (12%) pacientes tenían PTI, 1/5 (20%) AH y 2/7 (29%) síndrome de Evans. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por El-Bostany et al. (44) en 42 pacientes pediátricos con PTI y aFL, donde 7/42 (16.7%) desarrollaron LES y ninguno SAF. Por otra parte, la población de estudio de Comellas-Kirkerup et al (31) presenta similitudes al nuestro. De los 55 pacientes adultos incluidos en ese estudio, el 64% tenían PTI, el 25% AH y el 11% síndrome de Evans, mientras que en el nuestro (29 pacientes), el 59% tenían PTI, el 24% síndrome de Evans, y el 17% AH. Comellas-Kirkerup et al (31) reporta que 25/55 (45%) de sus pacientes desarrollaron SAF (13 trombosis (24%) y 12 enfermedad obstétrica), frecuencia casi 7 veces mayor a la observada en este estudio (7%). Esto en parte podría deberse a que en la población pediátrica no existen factores de riesgo de trombosis asociados, como en los adultos, como lo son la hipertensión arterial, el tabaquismo, el uso de anticonceptivos hormonales, el embarazo y las dislipidemias entre otros. Notablemente, en el trabajo de Comellas-Kirkerup et al, ninguno de sus pacientes desarrolló LES (31) a diferencia del presente trabajo donde el 17% de los pacientes progresaron a LES. Sin embargo, cabe destacar que en nuestro estudio, el 100% de los casos debutaron con las alteraciones hematológicas y aFL positivos, mientras que en el de Comellas-Kirkerup et al (31), sólo 36/55 (65.4%). En este último estudio, 15/55 (27.3%) pacientes tenían SAF a su ingreso al estudio y posteriormente desarrollaron las manifestaciones hematológicas, y 4/55 (7.3%) las desarrollaron simultáneamente al diagnóstico de SAF. Por lo tanto, sólo en 6/25 (24%) de los pacientes que tuvieron SAF, la manifestación hematológica precedió al desarrollo de SAF y en la mayoría (15/25; 60%) las alteraciones hematológicas aparecieron 4.4 años (rango, 0.1-32 años) después del diagnóstico de SAF. De tal manera que sólo 6/36 (17%) de los pacientes que inicialmente tenían alteraciones

hematológicas y aFL positivos desarrollaron SAF. Cabe subrayar que en el presente trabajo, todos los pacientes que desarrollaron LES o SAF, tuvieron aFL persistentemente positivos hasta el momento del diagnóstico. Algunos estudios han tratado de identificar factores que puedan predisponer al desarrollo de LES en pacientes con SAF. Gómez Puerta y cols (52) encontraron que el antecedente familiar de LES, la presencia de AH y los niveles bajos de C3 y C4 incrementaban el riesgo de desarrollar Lupus en pacientes con SAF ($p < 0.05$). Así mismo, se ha considerado que el AL es un factor de riesgo para el desarrollo SAF en pacientes adultos con PTI y aFL positivos (27).

Por otra lado, desde los primeros reportes del SAFP se sabe que algunos de estos pacientes evolucionan a “lupus like” o LES definido, o de “lupus like” a LES con una frecuencia aproximada del 4-10% (33,37,38). Este conocimiento ha conducido a algunos autores a proponer que el SAFP, “lupus like” y el LES, representan tres etapas diferentes de un espectro clínico único de enfermedad (38,39). Como se menciona previamente, aunque un alto porcentaje de nuestros pacientes tuvieron ANA + y consumo de complemento, sólo el 7% tuvieron anti-DNA positivos, y ninguno cumplía con los criterios de clasificación del ACR para LES. Por lo tanto, nuestros pacientes podrían clasificarse como “lupus like” o lupus incompleto y apoyar la teoría de que el SAFP, “lupus like” y el LES, representan tres etapas diferentes de un espectro clínico único de enfermedad (38,39) o representan una condición de puente entre el SAF primario y el LES definido (30). Sin embargo, la mayoría de nuestros pacientes con aFL (76%) continuaron con trombocitopenia y/o anemia hemolítica como única manifestación, incluso después de un seguimiento prolongado (mediana 48, rango 8-74 meses). Por lo tanto, es probable que también en la población pediátrica exista un subgrupo de pacientes con “SAF hematológico”, término propuesto por Comellas-Kirkerup et al para designar a aquellos pacientes con manifestaciones hematológicas y aFL que se mantienen sin desarrollar criterios de SAF o LES a través del tiempo (31). Cabe destacar, que con base en el diseño de nuestro estudio, no es posible establecer si el tratamiento a base de corticosteroides, inmunosupresores, anti-maláricos y antiagregantes plaquetarios que recibieron la mayoría de nuestros pacientes, impide la progresión de la enfermedad hacia LES y/o SAF y favorece el estancamiento de la enfermedad como “SAF hematológico”. Históricamente, los criterios del ACR (46) han sido los más ampliamente utilizados para clasificar a los pacientes con LES. Sin embargo, los nuevos criterios de clasificación de LES propuestos por el SLICC (Clínicas de Colaboración Internacional contra el Lupus Sistémico) y el EULAR/ACR (Liga Europea en Contra del Reumatismo/ACR) han mostrado una mayor sensibilidad y/o especificidad que los criterios del ACR, así como una mayor capacidad para detectar casos tempranos de la enfermedad (47,53,54,55). Por lo tanto,

la aplicación de estos criterios en nuestra población sería de utilidad para intentar detectar casos tempranos de la enfermedad y poder distinguir los pacientes que tienen LES de los que no lo tienen y de los que podrían desarrollarlo.

Este estudio presenta varias limitaciones, la principal de ellas es el diseño retrospectivo del mismo, debido a esto no fue posible realizar la determinación de anti- β 2GPI en todos los pacientes, además, a través del tiempo se utilizaron diferentes “Kits” comerciales para la determinación de aCL y AL, con puntos de corte diferentes. De igual forma, el tamaño de muestra es pequeño y no se incluyeron pacientes con alteraciones hematológicas sin aFL como controles. A pesar de esto, nuestro estudio es de gran utilidad clínica, ya que a la fecha los datos en población pediátrica a nivel mundial son muy limitados.

En conclusión, el 24 % de nuestros pacientes evolucionaron hacia otra enfermedad autoinmune (5 LES, 2 SAF) después de una mediana de 36 meses (3 años). En comparación con población adulta, nuestros resultados muestran que existe un bajo riesgo de desarrollar trombosis (Síndrome antifosfolípido) en pacientes pediátricos con manifestaciones hematológicas y aFL positivos. Sin embargo si sugieren que en población pediátrica existe un mayor riesgo de desarrollar LES.

Hasta el momento no existen cohortes prospectivas de trabajos en población pediátrica que evalúen el comportamiento y la evolución de estos pacientes, por lo que se propone la realización de un estudio de tipo prospectivo y multicéntrico que incluya un tamaño de muestra mayor y que tome en cuenta la medición de otras variables clínicas denominadas como manifestaciones “no tromboticas” (livedo reticularis, fenómeno de Raynaud, alteraciones valvulares, entre otras) que también se encuentran asociadas a aFL y que son más frecuentes en población pediátrica que en adultos. Considerando además el incluir la determinación de algunos otros anticuerpos antifosfolípidos no tan frecuentes como fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilcolina, entre otros.

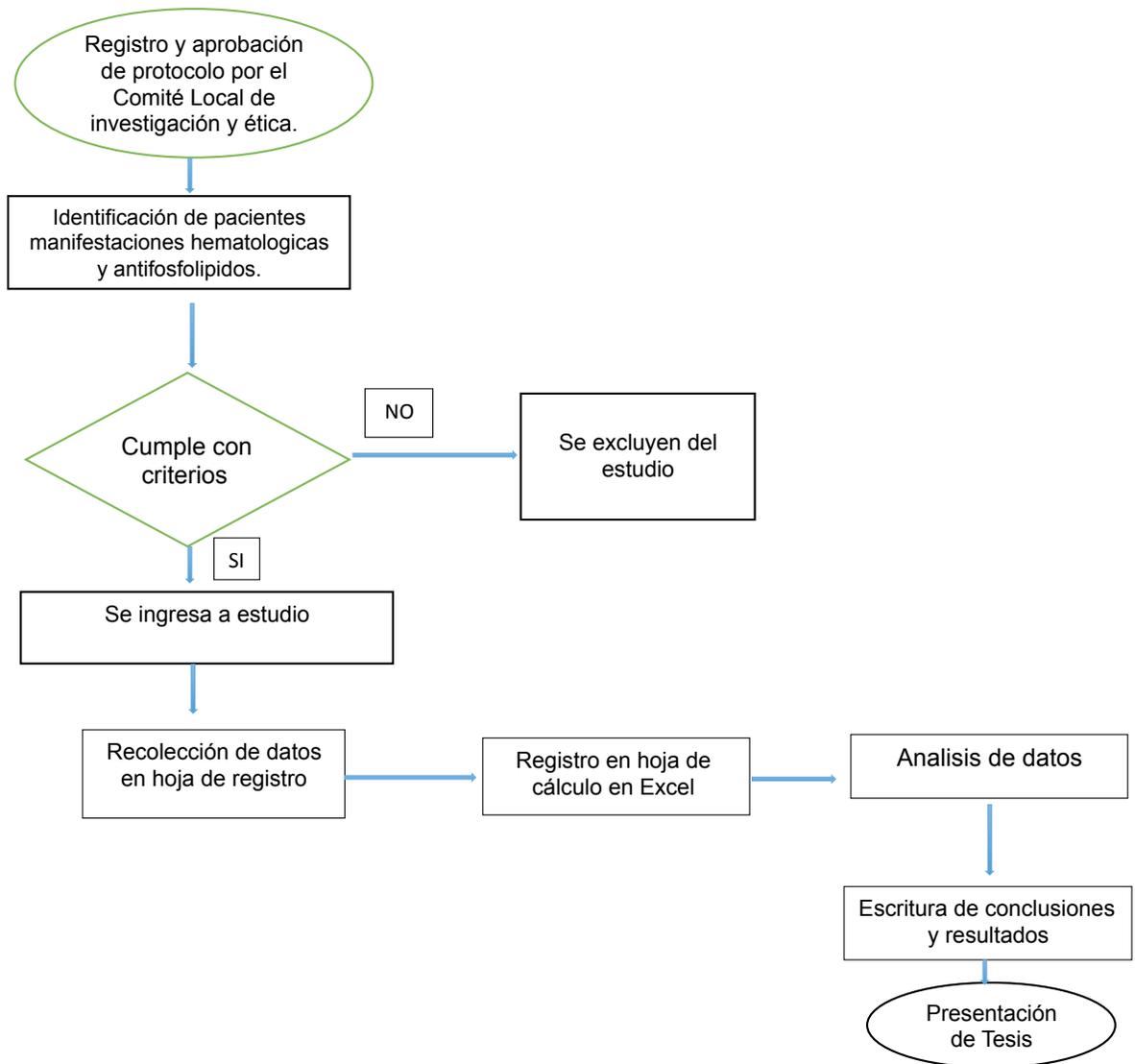
Además, es necesario considerar la realización de un estudio en el que se aplique a la población estudiada los criterios de SLICC y EULAR/ACR, debido a que estos criterios han demostrado una mayor sensibilidad para clasificar a los pacientes con LES temprano que los criterios del ACR (46).

1. Cronograma de actividades.

Actividad	2020				2021							
	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
Búsqueda y recopilación de antecedentes y referencias documentales.												
Elaboración Protocolo												
Presentación y revisión del protocolo al comité												
Recolección de información de datos												
Organización y análisis de resultados												
Elaboración de discusión y conclusiones												
Presentación de resultados del proyecto.												

Anexos

ANEXO 1: Flujograma



ANEXO 2: Hoja de Captación de Datos

HOJA DE CAPTACION DE DATOS	
Folio :	
Sexo : Fem () Masc ()	
Antecedente familiar enfermedad autoinmune: SI () NO () Especificar:	
Edad al momento de la primera valoración:	
Manifestación hematológica al inicio del cuadro:	
1. Anemia hemolítica () 2. Trombocitopenia () 3. Síndrome de Evans ()	

Anticuerpos	SI	NO	TIPO	valor al inicio del cuadro clínico:	Seguimiento				
AL									
aCL			IgA () IgG () IgM ()						
aB2G			IgA () IgG () IgM ()						
Núm. De antifosfolípidos	1 antifosfolípido () 2 antifosfolípidos () 3 antifosfolípidos ()								

Otros estudios:	SI	NO		SI	NO
ANA			Leucopenia		
Complemento Bajo			Linfopenia		
Anti-DNA					

Diagnostico Final:

Tiempo de evolución al diagnóstico final:

Tratamiento utilizado:

Tiempo de vigilancia:

Bibliografía

1. Mikakis S, Lockshin M, Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification. .
2. Nuñez -Alvarez C, Cabiedes J. Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípidos. *Reumatol Clin*. 2011; 7(1): p. 72-6.
3. Bowie E, Thompson J, Pascuzzi C. Thrombosis in systemic lupus erithematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med*. 1983; 62: p. 416-30.
4. Nilsson I, Astedt B, Hedner U. Intrauterine Death and Circulating Anticoagulant ("Antithromboplastin"). *Acta Med Scand*. 1975; 197(1-6): p. 416-30.
5. Rand J, Wolgast L. The Antiphospholipid Syndrome. *Hematol Basic Princ Pract*. 2018;: p. 2088-101.
6. Harris E, Boey M, Mackworth-Young C, Gharavi A. Anticardiolipin Antibodies: Detection By Radioimmunoassay and Association with Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet*. 1983; 322(8361): p. 1211-4.
7. Asherson R. A `primary´antiphospholipid syndrome ?. *J Rheumatol*. 1988; 15: p. 1742-6.
8. Espinosa G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: Pathogenic mechanisms. *Autoimmune Rev*. 2003; 2(2): p. 86-93.
9. Branch D, Piette J, Brey. International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for definite Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(7): p. 1309-11.
10. Avcin T, Cimaz R, Meroni P. Do we need an international consensus statement on classification criteria for the antiphospholipid syndrome in the paediatric population? *Lupus J Rheumatol*. 2001; 10(12): p. 897-898.
11. Avcin T, Cimaz R, Rozman B, Cervera R, Ravelli A, et al. The Ped-APS registry: The antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus*. 2009; 18(10): p. 894-9.
12. Groot N, Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(10): p. 1637-41.
13. Cervera R, Piette J, Font J, Khamashta M, Shoenfeld Y, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(4): p. 1019-27.
14. Angelini L, Zibordi F, Zorzi G, Ravelli A. Neurological disorders, other than stroke, associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics*. 1996; 27(3): p. 149-53.
15. Avcin T, Cimaz R, Cervera R. Pediatric antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. 2008; 122(5).

16. Avcin T, Cimaz R, Meroni P. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric populations. *Lupus*. 2002; 11(1): p. 4-10.
17. Congress LU. Paediatric Rheumatology European Society (PreS). *J Pediatr Rheumatol*. 2008; 6(1): p. 34-5.
18. Abreu M, Danowski A, Wahl D. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(5): p. 401-14.
19. Sciascia S, Amigo M, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: "extra-criteria" manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(9): p. 548-60.
20. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The Hematologic manifestations of the Antiphospholipid Syndrome. *Blood Rev*. 2008; 22(4): p. 187-94.
21. Velo-García A, Castro S, Isenberg D. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016; 74: p. 139-60.
22. Cervera R, Tektonidou M, Espinosa G, Cabral A, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and No-criteria APS Manifestations (II): Thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus*. 2011; 20(2): p. 174-81.
23. Cuadrado M. Thrombocytopenia in the Antiphospholipid Syndrome. *Handb Syst Autoimmune Dis*. 1997; 12: p. 121-30.
24. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1994; 84(12): p. 4203-8.
25. Funachi M, Hamada K, Enomoto H, Ikoma S, et al. Characteristics of the Clinical Findings in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Who are positive for Anti-phospholipid Antibodies. *Intern Med*. 1997; 36(12): p. 882-5.
26. Lipp E, Von Felten A, Sax H, Müller D, Berchtold P. Antibodies against platelet glycoproteins and antiphospholipid antibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 1998; 60(5): p. 283-8.
27. Diz-Küçükaya R, Hacıhanefioglu A, Yerenel M, Turgut M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: A prospective cohort study. *Blood*. 2001; 98(6): p. 1760-4.
28. Bidot C, Jy W, Horstman L, Ahn E, Jimenez J, et al. Antiphospholipid antibodies in immune thrombocytopenic purpura tend to emerge in exacerbation and decline in remission. *Br J Haematol*. 2005; 128(3): p. 366-72.
29. Bidot C, Jy W, Horstman L, et al. Antiphospholipid antibodies (APLA) in immune

- thrombocytopenic purpura (ITP) and antiphospholipid syndrome (APS). *Am J Hematol.* 2006; 81(6): p. 391-6.
30. Pierrot- Deseilligny Despujol C, Michel M, Khelifa M, Gouault M, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2008; 142(4): p. 638-43.
 31. Comellas-Kirkerup L, Hernández-Molina G, Cabral A. Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: A 6 -years follow-up study. *Blood.* 2010; 116(16): p. 3058-63.
 32. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Bertolaccini M, Bertero M, Rubini E, et al. Identifying phenotypes of patients with antiphospholipid antibodies: results from a cluster analysis in a large cohort of patients. *Rheumatology.* 2019;; p. 1-7.
 33. Asherson R, Buguley E, et al. Antiphospholipid syndrome: five years follow up. *Annals of the Rheumatic Disease.* 1991; 50: p. 805-810.
 34. Weber M, Hayem G, De Bandt M, Seifert B, Palazzo E, Roux S, et al. Classification of an intermediate group of patients with antiphospholipid syndrome and lupus -like disease: Primary or secondary antiphospholipid syndrome?. *J Rheumatol.* 1999; 26(10): p. 2131-6.
 35. Piette J, Wechsler B, Francis C, Godeau P. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflections about the relevance of ARA criteria. *J Rheumatol.* 1992; 19: p. 1835-7.
 36. Piette J, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1993; 20: p. 1802-4.
 37. Alarcon S, Sanchez G. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1989; 16: p. 482-8.
 38. Shoenfeld Y, Meroni P, Toubi E. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: Are they separate entities or just clinical presentations on the same scale? *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21(5): p. 495-500.
 39. Mackworth-Young C. Primary antiphospholipid syndrome: A distinct entity? *Autoimmun Rev.* 2006; 5(1): p. 70-5.
 40. Zamora-Ustaran A, Escarcega-Alarcón R, García-Carrasco M, Faugier E, et al. Antiphospholipid syndrome in Mexican children. *Isr Med Assoc J.* 2012; 14(5): p. 286-9.
 41. Satoh M, Hamamoto T, Shibata T, Katoh M, Ashihara M, Takahashi M, et al. Evaluation on the 1982 Revised criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Japanese J Clin Immunol.* 1987; 10(2): p. 186-93.
 42. Giordano P, Tesse R, Lassandro G, Fracchiolla D, et al. Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transfus.* 2012; 10(3): p. 296-301.

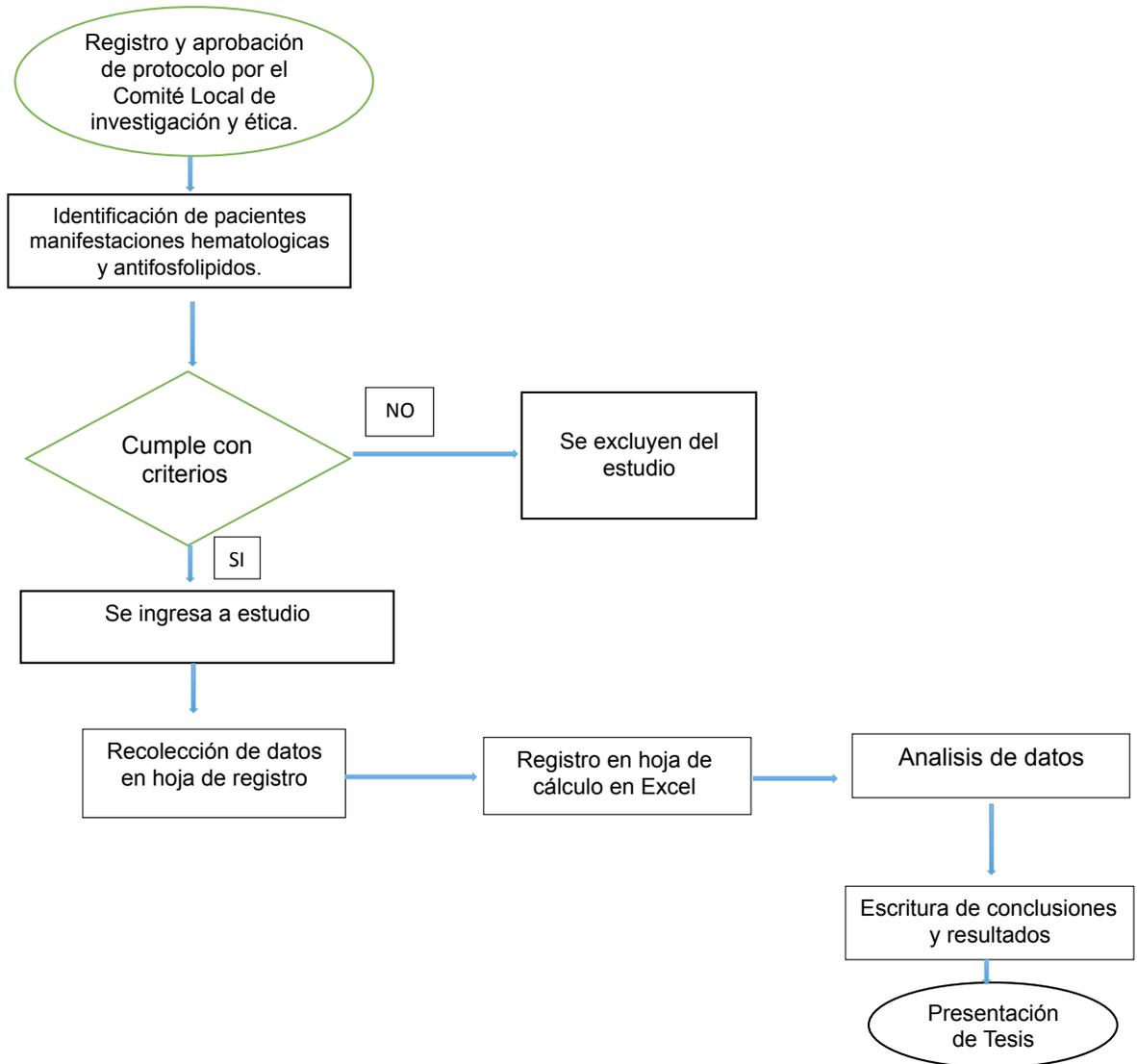
43. Dash S, Marwaha R, Mohanty S. Lupus anticoagulant in immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr.* 2004; 71(6): p. 505-7.
44. El-Bostany E, El-Ghoroury E, El-Ghafar E. Anti-B2-Glycoprotein I in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008; 19(1): p. 26-31.
45. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand J, Ortel T, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(10): p. 1737-40.
46. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: p. 1725.
47. Petri M, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheuma.* 2012; 64: p. 2677-86.
48. Avcin T, Soybilgic A. Pediatric APS: State of the Art. *Curr Rheumatol Rep.* 2020; 22: p. 9.
49. Rottem M, Krause I, Fraser A, Stojanovich L, Rovensky J, et al. Autoimmune hemolytic anaemia in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2006; 15: p. 473-477.
50. Mackworth-Young C, Loizou S, Walport M. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48(5): p. 362-367.
51. Asherson R, Khamashta M, Ordi-Ros J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome : major clinical and serological features. *Medicine.* 1989; 68(6): p. 366-374.
52. Gomez- Puerta , Martin H, Amigo M, Aguirre M, Camps M, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore).* 2005; 84(4): p. 225-230.
53. Hartman E, Royen-Kerkhof A, Johannes W, Welsing P, et al. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018; 17: p. 316-22.
54. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: p. 1400-12.
55. Johnson S, Brinks R, Costenbader K, Daikh D, Mosca M, et al. Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for Systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. *Ann Rheum Dis.* 2020.

1. Cronograma de actividades.

Actividad	2020				2021							
	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
Búsqueda y recopilación de antecedentes y referencias documentales.												
Elaboración Protocolo												
Presentación y revisión del protocolo al comité												
Recolección de información de datos												
Organización y análisis de resultados												
Elaboración de discusión y conclusiones												
Presentación de resultados del proyecto.												

Anexos

ANEXO 1: Flujograma



ANEXO 2: Hoja de Captación de Datos

HOJA DE CAPTACION DE DATOS	
Folio :	
Sexo : Fem () Masc ()	
Antecedente familiar enfermedad autoinmune: SI () NO () Especificar:	
Edad al momento de la primera valoración:	
Manifestación hematológica al inicio del cuadro:	
1. Anemia hemolítica () 2. Trombocitopenia () 3. Síndrome de Evans ()	

Anticuerpos	SI	NO	TIPO	valor al inicio del cuadro clínico:	Seguimiento			
AL								
aCL			IgA () IgG () IgM ()					
aB2G			IgA () IgG () IgM ()					
Núm. De antifosfolípidos	1 antifosfolípido () 2 antifosfolípidos () 3 antifosfolípidos ()							

Otros estudios:	SI	NO		SI	NO
ANA			Leucopenia		
Complemento Bajo			Linfopenia		
Anti-DNA					

Diagnostico Final:

Tiempo de evolución al diagnóstico final:

Tratamiento utilizado:

Tiempo de vigilancia:

Bibliografía

1. Mikakis S, Lockshin M, Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification. .
2. Nuñez -Alvarez C, Cabiedes J. Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípidos. *Reumatol Clin*. 2011; 7(1): p. 72-6.
3. Bowie E, Thompson J, Pascuzzi C. Thrombosis in systemic lupus erithematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med*. 1983; 62: p. 416-30.
4. Nilsson I, Astedt B, Hedner U. Intrauterine Death and Circulating Anticoagulant ("Antithromboplastin"). *Acta Med Scand*. 1975; 197(1-6): p. 416-30.
5. Rand J, Wolgast L. The Antiphospholipid Syndrome. *Hematol Basic Princ Pract*. 2018;: p. 2088-101.
6. Harris E, Boey M, Mackworth-Young C, Gharavi A. Anticardiolipin Antibodies: Detection By Radioimmunoassay and Association with Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet*. 1983; 322(8361): p. 1211-4.
7. Asherson R. A `primary´ antiphospholipid syndrome ?. *J Rheumatol*. 1988; 15: p. 1742-6.
8. Espinosa G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: Pathogenic mechanisms. *Autoimmune Rev*. 2003; 2(2): p. 86-93.
9. Branch D, Piette J, Brey. International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for definite Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(7): p. 1309-11.
10. Avcin T, Cimaz R, Meroni P. Do we need an international consensus statement on classification criteria for the antiphospholipid syndrome in the paediatric population? *Lupus J Rheumatol*. 2001; 10(12): p. 897-898.
11. Avcin T, Cimaz R, Rozman B, Cervera R, Ravelli A, et al. The Ped-APS registry: The antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus*. 2009; 18(10): p. 894-9.
12. Groot N, Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(10): p. 1637-41.
13. Cervera R, Piette J, Font J, Khamashta M, Shoenfeld Y, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(4): p. 1019-27.
14. Angelini L, Zibordi F, Zorzi G, Ravelli A. Neurological disorders, other than stroke, associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics*. 1996; 27(3): p. 149-53.
15. Avcin T, Cimaz R, Cervera R. Pediatric antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. 2008; 122(5).

16. Avcin T, Cimaz R, Meroni P. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric populations. *Lupus*. 2002; 11(1): p. 4-10.
17. Congress LU. Paediatric Rheumatology European Society (PreS). *J Pediatr Rheumatol*. 2008; 6(1): p. 34-5.
18. Abreu M, Danowski A, Wahl D. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(5): p. 401-14.
19. Sciascia S, Amigo M, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: "extra-criteria" manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(9): p. 548-60.
20. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The Hematologic manifestations of the Antiphospholipid Syndrome. *Blood Rev*. 2008; 22(4): p. 187-94.
21. Velo-García A, Castro S, Isenberg D. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016; 74: p. 139-60.
22. Cervera R, Tektonidou M, Espinosa G, Cabral A, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and No-criteria APS Manifestations (II): Thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus*. 2011; 20(2): p. 174-81.
23. Cuadrado M. Thrombocytopenia in the Antiphospholipid Syndrome. *Handb Syst Autoimmune Dis*. 1997; 12: p. 121-30.
24. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1994; 84(12): p. 4203-8.
25. Funachi M, Hamada K, Enomoto H, Ikoma S, et al. Characteristics of the Clinical Findings in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Who are positive for Anti-phospholipid Antibodies. *Intern Med*. 1997; 36(12): p. 882-5.
26. Lipp E, Von Felten A, Sax H, Müller D, Berchtold P. Antibodies against platelet glycoproteins and antiphospholipid antibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 1998; 60(5): p. 283-8.
27. Diz-Küçükaya R, Hacıhanefioglu A, Yerenel M, Turgut M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: A prospective cohort study. *Blood*. 2001; 98(6): p. 1760-4.
28. Bidot C, Jy W, Horstman L, Ahn E, Jimenez J, et al. Antiphospholipid antibodies in immune thrombocytopenic purpura tend to emerge in exacerbation and decline in remission. *Br J Haematol*. 2005; 128(3): p. 366-72.
29. Bidot C, Jy W, Horstman L, et al. Antiphospholipid antibodies (APLA) in immune

- thrombocytopenic purpura (ITP) and antiphospholipid syndrome (APS). *Am J Hematol.* 2006; 81(6): p. 391-6.
30. Pierrot- Deseilligny Despujol C, Michel M, Khelifa M, Gouault M, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2008; 142(4): p. 638-43.
 31. Comellas-Kirkerup L, Hernández-Molina G, Cabral A. Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: A 6 -years follow-up study. *Blood.* 2010; 116(16): p. 3058-63.
 32. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Bertolaccini M, Bertero M, Rubini E, et al. Identifying phenotypes of patients with antiphospholipid antibodies: results from a cluster analysis in a large cohort of patients. *Rheumatology.* 2019;; p. 1-7.
 33. Asherson R, Buguley E, et al. Antiphospholipid syndrome: five years follow up. *Annals of the Rheumatic Disease.* 1991; 50: p. 805-810.
 34. Weber M, Hayem G, De Bandt M, Seifert B, Palazzo E, Roux S, et al. Classification of an intermediate group of patients with antiphospholipid syndrome and lupus -like disease: Primary or secondary antiphospholipid syndrome?. *J Rheumatol.* 1999; 26(10): p. 2131-6.
 35. Piette J, Wechsler B, Francis C, Godeau P. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflections about the relevance of ARA criteria. *J Rheumatol.* 1992; 19: p. 1835-7.
 36. Piette J, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1993; 20: p. 1802-4.
 37. Alarcon S, Sanchez G. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1989; 16: p. 482-8.
 38. Shoenfeld Y, Meroni P, Toubi E. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: Are they separate entities or just clinical presentations on the same scale? *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21(5): p. 495-500.
 39. Mackworth-Young C. Primary antiphospholipid syndrome: A distinct entity? *Autoimmun Rev.* 2006; 5(1): p. 70-5.
 40. Zamora-Ustaran A, Escarcega-Alarcón R, García-Carrasco M, Faugier E, et al. Antiphospholipid syndrome in Mexican children. *Isr Med Assoc J.* 2012; 14(5): p. 286-9.
 41. Satoh M, Hamamoto T, Shibata T, Katoh M, Ashihara M, Takahashi M, et al. Evaluation on the 1982 Revised criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Japanese J Clin Immunol.* 1987; 10(2): p. 186-93.
 42. Giordano P, Tesse R, Lassandro G, Fracchiolla D, et al. Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transfus.* 2012; 10(3): p. 296-301.

43. Dash S, Marwaha R, Mohanty S. Lupus anticoagulant in immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr.* 2004; 71(6): p. 505-7.
44. El-Bostany E, El-Ghoroury E, El-Ghafar E. Anti-B2-Glycoprotein I in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008; 19(1): p. 26-31.
45. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand J, Ortel T, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(10): p. 1737-40.
46. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: p. 1725.
47. Petri M, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheuma.* 2012; 64: p. 2677-86.
48. Avcin T, Soybilgic A. Pediatric APS: State of the Art. *Curr Rheumatol Rep.* 2020; 22: p. 9.
49. Rottem M, Krause I, Fraser A, Stojanovich L, Rovensky J, et al. Autoimmune hemolytic anaemia in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2006; 15: p. 473-477.
50. Mackworth-Young C, Loizou S, Walport M. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48(5): p. 362-367.
51. Asherson R, Khamashta M, Ordi-Ros J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome : major clinical and serological features. *Medicine.* 1989; 68(6): p. 366-374.
52. Gomez- Puerta , Martin H, Amigo M, Aguirre M, Camps M, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore).* 2005; 84(4): p. 225-230.
53. Hartman E, Royen-Kerkhof A, Johannes W, Welsing P, et al. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018; 17: p. 316-22.
54. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: p. 1400-12.
55. Johnson S, Brinks R, Costenbader K, Daikh D, Mosca M, et al. Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for Systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. *Ann Rheum Dis.* 2020.