

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

**MANIFESTACIONES CLINICAS DE LOS
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON LUPUS
ERITEMATOSO EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD DE:
PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA:
DR. EDGAR HUMBERTO IMAÑA CASTRO**

**TUTOR:
DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ**

MEXICO D. F. FEBRERO 2005



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.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

Por sus enseñanzas, su amor y comprensión infinitos sin los cuales no hubiera logrado nada, para ellos mi amor eterno por siempre.

A MIS HERMANOS:

Por su apoyo y cariño de siempre.

A MI ESPOSA:

Por estar a mi lado en las buenas y en las malas y hacerme el hombre más feliz de este mundo.

AL DR. ROBERTO CARREÑO:

Por sus enseñanzas y su cooperación desinteresada.

A MIS AMIGOS:

Por estar ahí en los momentos en los que los necesite.

INDICE

<u>TEMA</u>	<u>PAGINA</u>
1. INTRODUCCION.....	1
2. MARCO TEORICO.....	1
- Reseña histórica.....	2
- Lupus Eritematoso sistémico.....	3
- Síndrome Antifosfolípidos.....	6
- Asociaciones clínicas con anticuerpos Antifosfolípidos	14
- Síndrome Antifosfolípidos catastrófico.....	18
3. ANTECEDENTES.....	18
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
5. JUSTIFICACION.....	18
6. OBJETIVOS.....	18
7. HIPOTESIS.....	19
8. TIPO DE ESTUDIO.....	20
9. METODOLOGIA.....	21
10.RESULTADOS.....	21
11.ANALISIS.....	22
12.CONCLUSIONES.....	23
13.BIBLIOGRAFIA.....	25
14. ANEXOS.....	27

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LOS ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLIPIDOS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LUPUS
ERITEMATOSO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GÓMEZ

1. INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es la enfermedad reumática que mas comúnmente se asocia a morbilidad y mortalidad en niños. Es una enfermedad diseminada que afecta a varios órganos y se asocia a diversas alteraciones inmunológicas. (1) Recientemente se ha descrito el Síndrome Antifosfolípidos (SAF), que está caracterizado por la trombosis venosa y/o arterial, pérdida fetal en adultos y una serie de otras manifestaciones clínicas. Esta entidad puede presentarse tanto en forma primaria, como en forma secundaria relacionada a LES. (2) Para poder diagnosticar SAF existen pruebas laboratoriales como Anticuerpos anticardiolipinas del isotipo IgG o IgM, presencia de anticoagulante lúpico en plasma. Si bien estos pueden estar presentes en los pacientes que padecen de LES, no necesariamente dan manifestaciones clínicas en dichos pacientes que tienen los mismos. El propósito de este trabajo de investigación es la revisión de los casos de pacientes pediátricos con diagnostico de LES que tienen positividad a anticuerpos Antifosfolípidos y ver si tienen estas manifestaciones clínicas. Se valorarán la historia clínica, la evolución y los estudios paraclínicos que se realizaron para descartar o confirmar la relación con esta enfermedad.

2. MARCO TEORICO

RESEÑA HISTORICA

En 1906, Wassermann descubrió que el suero de los pacientes con sífilis que reaccionaba con extractos de tejido sifilítico. La reacción de Wasserman se atribuyó originalmente a la reactividad del anticuerpo contra antígenos derivados del *Treponema pallidum*. No fue hasta 1941 cuando Pangborn aisló cardiolipinas (difosfatidilglicerol) del corazón bovino, identificándolo como el componente del antigénico de la reacción. A continuación la combinación de cardiolipina, lecitina y colesterol formaron la base de la prueba de la floculación para sífilis llamado el laboratorio de investigación de enfermedad venérea (venereal disease research laboratory) o test de VDRL.

Con el desarrollo de pruebas más específicas para sífilis, tales como el test de inmovilización del *T. pallidum*, se observó que infecciones diferentes a la sífilis podían ser positivas a la reacción de Wassermann o VDRL. En 1952, Moore y Mohr identificaron circunstancias en las que un resultados falso-positivo para sífilis podían ocurrir, entre los pacientes que habían tenido una infección viral aguda, vacunación reciente (> 6 meses) y se asoció además a desórdenes autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico, el síndrome de Sjogren y artritis reumatoide. En el mismo año Conley y Hartmann informaron del caso de 2 pacientes con LES y desórdenes hemorrágicos que tenían tiempo de protrombina alargado además de un resultado falso-positivo para sífilis. Ésta era la descripción inicial del "anticoagulante lúpico," detectado por la prolongación de test de coagulación dependiente de fosfolípidos in-vitro (3). En 1963 se describió por primera vez trombosis en pacientes con anticoagulantes circulantes en un artículo de la Clínica Mayo por Bowie et al (4). Dos años más tarde Alarcón Segovia del mismo hospital reportaron manifestaciones vasculares periféricas del Lupus Eritematoso sistémico. Trabajos subsecuentes confirmaron que el resultado falso-positivo para sífilis era atribuible al anticoagulante lúpico y paradójicamente, era asociado con trombosis en-vivo más que a diátesis sangrante. En 1970 Feinstein y Rappaport acuñaron el termino de Anticoagulante Lúpico para denotar a los anticoagulantes circulantes encontrados en paciente con LES (4).

En 1983, Harris y colegas describieron un radioinmunoensayo para anticuerpos anticardiolipina que era considerablemente más sensible que pruebas previas de radioinmunoensayo o test de coagulación. Este desarrollo y la conversión subsecuente a una prueba de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) facilitó de gran manera estudios clínicos y epidemiológicos y con esto a la descripción del Síndrome Antifosfolípidos. La existencia de un síndrome Antifosfolípidos primario no se sospecho hasta 1988 cuando se propuso la definición, las manifestaciones clínicas y serológicas de esta nueva entidad (5). A principios de los años 90 se determino que una forma acelerada de trombosis que primariamente afectaba a la microvasculatura de varios órganos podía ser una manifestación inusual y severa del Síndrome Antifosfolípidos y se denominó a esta variante "Catastrófica" (6)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Si bien el Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune de presentación poco frecuente en pediatría, es la enfermedad reumática que más comúnmente se asocia a morbilidad y mortalidad en niños. Es una enfermedad diseminada que afecta a varios órganos y se asocia a diversos trastornos inmunitarios. La complejidad de esta enfermedad crónica en los niños y sus efectos en el desarrollo físico y psicosocial hacen de ella un reto tanto el diagnóstico tratamiento y entendimiento de la patogenicidad de la misma. (6)

Se trata de una enfermedad de evolución imprevisible, progresiva y mortal si no se trata. Puede remitir espontáneamente o permanecer de forma subclínica por varios años.

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

Se desconoce la causa, se han postulado variadas hipótesis, como la que se trata de una enfermedad en la que esta alterada la reactividad inmunitaria, quizás de forma genética. También se ha postulado que los virus podían estar involucrados. Se observan varios fenómenos inmunológicos: Los niveles séricos de inmunoglobulinas están aumentados, se encuentran anticuerpos que reaccionan con varios constituyentes nucleares (AAN), ácido ribonucleico, gammaglobulinas (factor reumatoide), eritrocitos (prueba de Coombs), plaquetas, leucocitos, antígenos usados en las pruebas para sífilis, factores de la coagulación y fosfolípidos (Antifosfolípidos, anticoagulante lúpico,

anticardiolipina). También existe una asociación entre inflamación e inmunocomplejos circulantes. Estos inmunocomplejos se depositan en los tejidos, fijan el complemento e inician una respuesta inflamatoria que produce lesiones tisulares como las nefritis en el LES. Los estudios que demuestran alteraciones en los linfocitos T y B sugieren una base inmunológica de la enfermedad con reacciones inmunitarias alteradas. (7)

En general es poco frecuente en pediatría, su frecuencia en la infancia es de 0,53 a 0,6 por 100000 (8). Afecta a cualquier raza en general, se inicia en la infancia en el 20% de los casos, generalmente en niños de mas de 8 años, se afectan preferentemente las niñas (8:1) en todos los grupos de edad, en los enfermos prepúberes la relación es de 3:1. (8) (10)

MANIFESTACIONES CLINICAS

La enfermedad puede comenzar de forma insidiosa o aguda. Algunas veces los síntomas anteceden en años al diagnostico de LES, los síntomas precoces mas frecuentes en los niños comprende fiebre, malestar, artritis o artralgias y exantema, son ademas comunes el malestar, la anorexia la pérdida de peso y la debilidad

DIAGNOSTICO

El LES puede simular cualquier enfermedad reumática y muchas más. El diagnostico es clínico y se confirma con laboratorio. Para poder hacer el diagnostico de LES el Colegio Americano de Reumatología describió 11 criterios de los que se requieren 4 o mas para realizar el diagnóstico de esta entidad y se que enumeran en la Tabla 1.

TABLA 1

CRITERIOS DIAGNOSTICOS LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) se basa en 11 criterios, de los cuales se requieren 4 o más de estos criterios, ya sea en secuencia o simultáneamente, durante cualquier intervalo de la observación. Estos criterios fueron publicados en 1982 por el comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del American College of Rheumatology (ACR), y fueron revisados en 1992.

Los criterios son los siguientes:

1. **Erupción malar:** Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. **Erupción discoide:** Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. **Fotosensibilidad:** Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. **Úlceras bucales:** Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. **Arteritis:** Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. **Serositis:**
 - a. Pleuritis: Claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien
 - b. Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
7. **Trastorno renal:**
 - a. Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ sino se ha cuantificado, o bien
 - b. Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. **Trastorno neurológico:**
 - a. Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por Ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o bien
 - b. Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.
9. **Trastorno hematológico:**
 - a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o bien
 - b. Leucopenia: menos de 4.000/mm³ en dos o en más ocasiones
 - c. Linfopenia: menos de 1.500/mm³ en dos o más ocasiones, o bien
 - d. Trombocitopenia: menos de 100.000/mm³ en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. **Trastorno inmunitario:**
 - a. Preparación de células LE-positivas (Este ítem fue eliminado de los criterios diagnósticos en la revisión realizada en 1992), o bien
 - b. Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien
 - c. Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.
Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolípidicos (AFL) basado en:
 1. Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolopina IgG o IgM,
 2. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o
 3. Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de *Treponema pallidum* o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).
11. **Anticuerpo antinuclear:** Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Los criterios de actividad de la enfermedad en el LES se basan en marcadores serológicos que se realizan mediciones seriadas cada mes, y los cambios en los niveles de anticuerpos anti-DNA aparecen como el mejor predictor de actividad clínica. Los anticuerpos C1q son útiles para el seguimiento de compromiso proliferativo renal. Los niveles de factores del complemento C3 like, C4, y funcionalmente, CH50 remanente son parámetros útiles para el monitoreo de la enfermedad (9).

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS

El espectro del Síndrome Antifosfolípidos (SAF) en los niños abarca desde ser una entidad secundaria cuando se relaciona al LES o primaria, ya sea de forma idiopática, o desencadenada por infección viral. La enfermedad en si se caracteriza por la trombosis venosa y/o arterial, a cualquier nivel corporal y pérdida fetal en adultos y una serie de otras manifestaciones clínicas y laboratoriales como trombocitopenia y una variedad de complicaciones neurológicas. El SAF, aunque en menor proporción que en adultos, es una importante causa de trombofilia en niños (10). Aunque etiológicamente se dirigen a la unión los auto anticuerpos con especificidad para suero que liga a proteínas fosfolípídicas como la glicoproteína I β 2, los mecanismos patogénicos precisos de este síndrome permanecen aun inciertos.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de esta entidad son similares a las que se presentan en los adultos se incluyen trombosis del sistema nervioso central, corea, trombosis del seno sagital superior, dolor de cabeza del tipo migraña, síndrome de Bud Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis arterial y venosa de varios órganos incluyendo riñón, glándulas adrenales , pulmones, corazón y trombocitopenia. También se ha descrito el SAF después una variedad de procesos infecciosos incluyendo varicela, hepatitis C, mononucleosis infecciosa, VIH. (1). También últimamente se ha descrito este padecimiento en pacientes con infección por parvovirus B19 (11).

DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS Y ESPECIFICIDAD ANTIGÉNICA

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Las cardiolipinas son lípidos presentes en altas concentraciones en el interior de la membrana mitocondrial y es el antígeno que reacciona en la prueba de VDRL.

Basados en la analogía de la dependencia del ACL a los fosfolípidos Harris et al desarrollaron un radioinmunoensayo y posteriormente la prueba de ELISA para anticuerpos anticardiolipinas. Actualmente estos son descubiertos rutinariamente por ELISA que usa pozos de plástico cubiertos con fosfolípidos cargados negativamente (Ej. cardiolipina). Aunque esto detecta un grupo heterogéneo de anticuerpos, son de interés aquéllos asociados con manifestaciones clínicas. En tales casos, la reactividad predominante está

contra suero que liga proteínas con fosfolípidos (inicialmente llamados "cofactores") más que la reactividad contra los fosfolípidos per se. La proteína más es la glicoproteína I β 2 que se asocia con fosfolípidos negativamente cargados a través de interacciones eléctricas. El rol fisiológico de la glicoproteína I β 2 es aún desconocido, pero se ha sugerido que sea un anticoagulante natural en-vivo en parte debido a su habilidad ligar fosfolípidos negativamente cargados y a su vez inhibir la vía de activación intrínseca de la coagulación. (12) Aunque la glicoproteína I β 2 es el blanco predominante de los anticuerpos autoinmunes Antifosfolípidos, se han descrito otras proteínas ligadoras de fosfolípidos que juegan un papel similar. Éstos incluyen la protrombina, la proteína C, la proteína S y la anexina V.

ANTICOAGULANTE LÚPICO

El anticoagulante lúpico (ACL) es mejor definido como inmunoglobulinas que inhiben las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos en ausencia de un factor de inhibición específico. La presencia de ACL se sospecha cuando en el test de coagulación el tiempo de tromboplastina parcial activada está alargado, y no corrige con la administración de plasma. Los efectos del ACL se debe a la inhibición de los ligadores Calcio dependientes de protrombina y factores de coagulación de los fosfolípidos. El comité científico de estandarización de la Sociedad Internacional de trombosis y hemostasia indica que para el diagnóstico de la presencia de ACL se tienen los siguientes criterios: 1. Prolongación de uno o más test de coagulación dependientes de fosfolípidos (Ej. test de dilución de veneno de víbora de Russell), 2. Fracaso en la corrección de test al añadir un volumen igual de plasma normal y 3. Ausencia de actividad inhibitoria específica contra cualquier factor específico de la coagulación (3).

El test de dilución de veneno de víbora de Russell (TDVVR) se reportó por primera vez en 1986. el veneno de Russell activa el factor X en ausencia del factor VII. Este test es normal en pacientes con deficiencia de factor VIII o con inhibidores del factor VIII.

El test de inhibición de tromboplastina tisular es utilizado desde los años 50, diluciones seriales de la tromboplastina tisular prolonga el tiempo de coagulación en plasma con ACL de forma desproporcionada en comparación

con el plasma normal y esta prueba se ha optimizado recientemente con el uso de activador de tromboplastina recombinante.

Tiempo de coagulación de Kaolín (TCK) se realiza sin la adición de fosfolípidos, en realidad se procede a remover los fosfolípidos que se encuentran en el plasma y en las plaquetas, lo que hace de esta una prueba más sensible a la contaminación de las plaquetas. Si bien es muy sensible, no es muy específica y se prolonga en presencia de anticoagulantes circulantes, por lo que se debe realizar una prueba confirmatoria.

Test de neutralización de plaquetas La confirmación de la presencia de anticoagulante lúpico se realiza utilizando altas concentraciones de fosfolípidos o membranas plaquetarias para atenuar el efecto de los anticuerpos Antifosfolípidos. Este test utiliza plaquetas lavadas congeladas y liofilizadas como fuente de fosfolípidos (3).

En contraste con los anticuerpos que apuntan a las proteínas ligadoras de fosfolípidos, existen también anticuerpos Antifosfolípidos que ligan directamente a fosfolípidos cargados negativamente. Esto ocurre en pacientes con infecciones como sífilis, mononucleosis infecciosa, SIDA, y la exposición frecuente a ciertos medicamentos. Estos anticuerpos normalmente no tienen ninguna secuela clínica. Sin embargo, los ensayos rutinarios no distinguen prontamente entre estos subconjuntos del anticuerpo mayores.

La especificidad antigénica de los autoanticuerpos responsables para el anticoagulante lúpico incluyen la protrombina y la glicoproteína I B₂.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Criterios para la clasificación de pacientes con Síndrome Antifosfolípidos se desarrollaron en 1998, y proporcionan una base para incluir a los pacientes con este síndrome en protocolos de investigación en lugar de ser una guía a diagnosticar el síndrome en pacientes individuales. Para cumplir los criterios de Sapporo (Tabla 2) (13), los pacientes deben tener ya sea trombosis vascular o pérdida fetal y deben demostrar la presencia de anticuerpos Antifosfolípidos ya sea por detección de anticuerpos anticardiolipina o un anticoagulante lúpico. Los autoanticuerpos deben descubrirse en por lo menos 2 ocasiones en el

curso de 6 semanas, esto para distinguir respuestas de anticuerpos autoinmunes persistentes transitorias causadas por infección o exposiciones a droga. Estos criterios de clasificación han sido evaluados y tienen una sensibilidad del 71% y una especificidad del 98% y sugiere que el umbral para la inclusión es alto y que en la mayoría de los casos tiene se puede definir el síndrome Antifosfolípidos.

De esta manera, comparando con los criterios de la American College of Rheumatology (ACR) para el Lupus Eritematoso Sistémico con los cuales algunos pacientes con un diagnóstico de LES no cuentan con los criterios de la ACR, existen pacientes con el síndrome Antifosfolípidos que reúnen los criterios de Sapporo debido a la presencia de manifestaciones clínicas raras del síndrome.

Por ejemplo, las manifestaciones clínicas asociadas al síndrome Antifosfolípidos que no son parte de los criterios de la clasificación incluyen a livedo reticularis, enfermedades de las válvulas cardíacas e isquemia cerebral transitoria, además de expresiones laboratoriales que incluyen anemia hemolítica y trombocitopenia.

TABLA 2.

CRITERIOS DE SAPPORO

Se considera que definitivamente el Síndrome Antifosfolípidos está presente si al menos está presente un criterio clínico y un criterio laboratorial.

Criterios clínicos.

1. *Trombosis vascular:*

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial o venosa de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe ser confirmada por imagen, estudios Doppler o histopatología, con la excepción de trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica la trombosis debe estar presente sin inflamación importante de la pared vascular.

2. *Morbilidad en el embarazo:*

- a) una o mas muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales alrededor de la 10ma semana de gestación, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o por examen directo del feto o,
- b) uno o mas nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales en o alrededor de la 34 semana de gestación debido a pre eclampsia severa o eclampsia o insuficiencia placentaria severa, o
- c) Tres o más abortos consecutivos inexplicables antes de la décima semana de gestación, con anomalías maternas anatómicas u hormonales con exclusión de causas cromosomales paternas y maternas.

En estudios de población fe pacientes que tienen más de un tipo de morbilidad en el embarazo, los investigadores están en grupos estratificados de sujetos de acuerdo a los criterios a, b o c antes descritos.

Criterios laboratoriales.

- 1. Anticuerpos anticardiolipinas del isotipo IgG o IgM en sangre, en 2 o más ocasiones, por lo menos con 6 semanas de diferencia, medidos mediante un examen de ELISA estandarizado para anticuerpos anticardiolipinas de glicoproteínas I B2 dependientes
- 2. Presencia de anticoagulante lúpico en plasma en 2 o más ocasiones con una diferencia de por lo menos 6 semanas entre si, detectados de acuerdo a las guías de la Asociación Internacional de la Trombosis y Hemost33asia con los siguientes pasos:
 - a) Coagulación prolongada fosfolípido dependiente demostrada con examen como por ejemplo el tiempo de tromboplastina activada, tiempo de kaolin, tiempo de dilución en el veneno de serpiente, tiempo de protrombina diluida y tiempo de Textalin.
 - b) Fracaso en la corrección del tiempo de coagulación en los tests con mezcla de plaquetas normales pobres en el plasma.
 - c) Acortamiento o corrección de los tiempos de coagulación prolongados en los tests con adición del exceso de fosfolípidos.
 - d) Exclusión de otras coagulopatías por ejemplo inhibición del factor VIII inhibidor de la heparina, apropiado.(13)

Así, en práctica clínica, un taller de diagnóstico para los anticuerpos Antifosfolípidos debe ser considerado en todos los pacientes con trombosis

venosa o arterial y la pérdida fetal para los que no hay ninguna explicación alternativa, particularmente en la presencia de manifestaciones recurrentes. Igualmente, la trombocitopenia idiopática, la anemia hemolítica y la prolongación de cualquier prueba de coagulación de fosfolípidos deben llevar a la determinación del estado de los anticuerpos Antifosfolípidos.

PATOGENIA

Los mecanismos en-vivo responsables para la trombosis y en adultos la pérdida fetal en pacientes con Síndrome Antifosfolípidos permanecen desconocidos, aunque se han identificado varios mecanismos patogénicos potenciales. Entre estos tenemos un primer mecanismo que implica la activación de las células endoteliales. La unión de los anticuerpos Antifosfolípidos induce la activación de las células endoteliales como una suprarregulación de la expresión de adhesión molecular, la secreción de citoquinas y el metabolismo de las prostaciclina (13). Una segunda teoría se centra en las lesiones del endotelio vascular mediadas por oxidantes. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas son atrapadas por macrófagos, esto lleva a la activación de los macrófagos que a su vez daña al endotelio vascular. Los auto anticuerpos contra los LDL oxidados ocurren en asociación con anticuerpos anticardiolipinas, y algunos anticuerpos anticardiolipinas tienen reacción cruzada con LDL oxidados. Una tercera teoría propone que los anticuerpos Antifosfolípidos interfieren o modulan las funciones de las proteínas ligadoras de fosfolípidos que participan en la cascada de la coagulación. También se ha propuesto mecanismos en los que los anticuerpos Antifosfolípidos interfieren en las funciones reguladoras de la proteína C, anexina V y el factor tisular. (12)

Entre los hechos que ya se tienen bien estudiados tenemos a los siguientes: Primero, los anticuerpos Antifosfolípidos pueden interferir con la cascada de la coagulación que lleva a un estado procoagulante. Por ejemplo se produce inhibición de la proteína activada C y la antitrombina III, la inhibición de la fibrinólisis y la regulación de la actividad de factor endotelial. Como previamente se mencionó la glicoproteína I β 2 puede funcionar como un anticoagulante in-vivo y, así, anticuerpos que se dirigen a las moléculas pueden interferir con este papel. Otras proteínas que son importantes en la regulación de la coagulación, como la protrombina, las proteínas C y S, y la anexina V,

también pueden ser blanco de los anticuerpos Antifosfolípidos, existe evidencia que la unión de la anexina V a las superficies procoagulantes puede ser inhibida por anticuerpos Antifosfolípidos.

Muchos estudios han examinado la interacción específica entre los anticuerpos y la glicoproteína I β 2 y la función de célula endotelial en-vitro. La unión directa entre la glicoproteína I β 2 con la superficie de la célula endotelial es facilitada por la carga negativo de la superficie de las células del endotelio, lo que expresa fosfatidilserina cargada negativamente durante la apoptosis, el hecho que la anexina II actúe como un receptor para la unión de la glicoproteína I β 2 a las células endoteliales. Así, los anticuerpos Antifosfolípidos que se ligan a la superficie de las células endoteliales de una manera glicoproteína I β 2 dependiente, llevan a la activación de las células endoteliales que se manifiesta por la desregulación en la adherencia de las moléculas de superficie y la secreción aumentada de interleucina-6 y prostaglandinas. Debido a que la activación las células endoteliales promueven la coagulación, puede ser uno de los mecanismos patogénicos más importantes. Existe también evidencia que los anticuerpos Antifosfolípidos promueven la activación y agregación plaquetaria.

Los datos en animales experimentales apoyan un rol patogénico de los autoanticuerpos Antifosfolípidos, particularmente en aquéllos con especificidad para la glicoproteína I β 2, en ambos casos se genera trombosis y son la causa de la pérdida de fetal. Existe también evidencia que péptidos virales y bacterianos pueden inducir a la producción de anticuerpos Antifosfolípidos en animales y pueden promover trombosis y pérdidas fetales.

Recientes trabajos han hecho pensar que los mecanismos inmunes celulares juegan un rol importante en el síndrome Antifosfolípidos. Las células mononucleares de sangre periférica proliferan en respuesta a glicoproteína I β 2 nativa, y que la línea celular mononucleares de sangre periférica es estimulada con la glicoproteína I β 2 y muestran un predominio en la producción de interferón γ que tiene el potencial para activar células endoteliales directamente.

Finalmente, es probable que otros factores jueguen un papel determinando si los pacientes desarrollan manifestaciones clínicas de síndrome Antifosfolípidos. Por ejemplo, un "segundo golpe" puede requerirse para que ocurra la trombosis y la pérdida fetal. Aunque es especulativo, esto puede incluir lesiones

traumáticas al lecho vascular, factores procoagulantes no inmunológicos o la presencia de infecciones que llevan a la producción de citoquinas y la activación de células de endoteliales. Recientes datos también han sugerido que la presencia de anticuerpos contra la lamina nuclear B1 anulan el riesgo protrombótico asociado con el anticoagulante lúpico en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, aunque el mecanismo por el cual estos autoanticuerpos confieren este efecto protector aun no está bien explicado. También permanece incierto que fosfolípidos celulares y que proteínas ligadoras de fosfolípidos están dirigidos contra anticuerpos Antifosfolípidos in vivo (15)

RIESGO Y FACTORES PREDICTORES

El riesgo de trombosis asociado a anticuerpos Antifosfolípidos se ha estudiado más en poblaciones con Lupus Eritematoso Sistémico de quienes del 12% al 30% tienen anticuerpos anticardiolipina y 15% a 34% tienen anticoagulante lúpico. En pacientes con anticuerpos Antifosfolípidos, 38% tienen anticardiolipinas y anticoagulante lúpico. Otras fuentes basadas en varios estudios indican que la prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas en la población normal es del 5%. Por otra parte, la prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas (AAC) en pacientes con LES es del 50 a 60%. La prevalencia de anticoagulante lúpico en la población normal se reporta del 3,6% y en la población con LES se ha reportado con una variabilidad de 10 a 50%. (16)

En general, aproximadamente el 50% de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que tienen anticuerpos Antifosfolípidos tienen una historia de trombosis arterial o venosa. En un estudio norteamericano prospectivo, se encontró la incidencia de trombosis del 2 por 100 persona.

Un estudio europeo informó que más del 7% de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico desarrollan un nuevo evento trombótico en el curso de 5 años. Episodios recurrentes tienden a imitar el evento vascular original, con trombosis venosa que sigue la oclusión venosa y la trombosis arterial que siguen a la oclusión arterial, aunque hay excepciones cuando los pacientes desarrollan ocasionalmente patología venosa y arterial a la vez. (17)

Factores asociados con un riesgo más alto de trombosis incluyen una historia anterior de trombosis y la presencia de anticoagulante lúpico. Mientras más alto es el nivel de anticuerpos anticardiolipina, mayor es el riesgo de trombosis. Los factores de riesgo tradicionales para la trombosis, tales como el embarazo y los

procedimientos quirúrgicos también incrementan el riesgo en pacientes con anticuerpos Antifosfolípidos. Intuitivamente se podría inferir que la presencia de factores procoagulantes genéticamente determinados tales como el Factor V de la mutación de Leiden, podría elevar el riesgo de trombosis, pero los datos relacionados a esto son aún inconsistentes. (16)

ASOCIACIONES CLINICAS CON ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS Y ANTICOAGULANTE LUPICO

Se han descrito trombosis arterial, venosa y en la microvasculatura. En pacientes con LES la presencia de anticoagulante lupico es un alto predictor de fenómenos tromboembólicos. El ACL es un predictor de trombosis tanto arterial como venosa mayor que las AAC.

A este respecto un tiempo prolongado de TDVVR puede ser mejor predictor de trombosis arterial que otras pruebas. El valor predictivo de las pruebas de AAC se incrementa de forma directamente proporcional al valor de los títulos de esta. Los AAC del tipo IgG e IgM conllevan un riesgo aunque la correlación con trombosis es mayor con IgG.

La presencia de AAC se considera factor de riesgo para “stroke” en pacientes con LES o cualquier otra enfermedad autoinmune y no así en pacientes saludables. (3)

MANIFESTACIONES OBSTETRICAS

El riesgo de aborto en mujeres con anticuerpos Antifosfolípidos es más alto a partir de la 10ª semana de gestación (periodo fetal). Esto está en contraste con el aborto de la población en general que es mas frecuente durante las primeras 9 semanas de gestación. Estos hechos se reconocen en los criterios de Sapporo (Tabla 1) para las manifestaciones obstétricas del Síndrome Antifosfolípidos, en el que el paciente debe tener 1 o más abortos inexplicables entre el periodo fetal a las 34 semanas de gestación, o 3 o más pérdidas en las primeras 9 semanas de gestación.

Hay también evidencia que las mujeres con anticuerpos Antifosfolípidos tienen un riesgo incrementado de dar a luz a un infante prematuro debido a la hipertensión asociada al embarazo y a la insuficiencia uteroplacentaria.

SINDROME ANTIFOFOLIPIDOS CATASTROFICO

Aunque la mayoría de los pacientes con síndrome Antifosfolípidos desarrolla trombosis venosa o arterial en un solo sitio anatómico, una minoría presenta implicación multiorgánica de rápida instalación que es asociado a una alta mortalidad. En reconocimiento de la naturaleza dramática de la presentación clínica, se la ha llamado "catastrófica", y algunos han atribuido el nombre de "tormenta trombótica" (18). Debido a la relativa infrecuencia de esta presentación, estimadas en un 0.8%, en la experiencia clínica basada en la serie de casos. Los pacientes arbitrariamente deben tener por lo menos 3 órganos de sistemas involucrados, con síntomas que se desarrollan de unos días a un periodo de semanas. Aunque pueden afectarse vasos de gran calibre, típicamente existe una microangiopatía trombótica aguda en los vasos sanguíneos de pequeño calibre en múltiples órganos: 50% de casos incluyeron a los riñones, pulmones, sistema nervioso central, corazón y piel.

Aunque hay similitudes con la púrpura trombocitopénica trombótica, existen varias diferencias. Por ejemplo en la PTT generalmente hay un prodromos viral, fiebre, trombocitopenia moderada o profunda, esquizontes en un frotis de sangre periférica, deterioro renal leve, púrpura y evidencias histopatológicas de agregación plaquetaria. Además existe recurrencia en un 64% de los casos con PTT pero esto es muy raro en síndrome Antifosfolípidos catastrófico. Una diferencia importante en el manejo de estas 2 condiciones es que la anticoagulación es esencial para el síndrome Antifosfolípidos pero es impropio para la PTT. Ambas condiciones pueden ser complicadas por coagulación intravascular diseminada en aproximadamente 25% de los casos. La coagulación del intravascular diseminada puede ser silente, causar trombosis o sangrando, y se caracteriza a través de varias anormalidades del laboratorio, incluyendo la prolongación del tiempo del protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial, niveles bajos de fibrinógeno, antitrombina III y proteína C, así como concentraciones elevadas de dímero D. La mortalidad normalmente es una consecuencia de disfunción multiorgánica y es tan alto como 50% en pacientes con Síndrome Antifosfolípidos catastrófico. (19)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El síndrome antifosfolípidos es uno de varios estados protrombóticos en el que ocurre la trombosis el lecho vascular tanto venoso como arterial

TRATAMIENTO

La piedra angular de la terapia en pacientes con Síndrome Antifosfolípidos es la anticoagulación, esta no está indicada en ausencia de manifestaciones clínicas significantes del síndrome, particularmente de trombosis. Así, cuando se consideran las opciones del tratamiento para la profilaxis en pacientes con anticuerpos Antifosfolípidos pero sin historia de trombosis, hay sólo 1 estudio que sugiere que ASA (325 mg/día) puede bajar el riesgo de trombosis en mujeres con una historia de pérdida fetal. (20) Hay evidencias que indican que la hidroxicloroquina que frecuentemente se usa en el tratamiento de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico también puede proporcionar además, alguna protección de la trombosis en Síndrome Antifosfolípidos secundario. En pacientes conocidos por tener anticuerpos del Antifosfolípidos, es adecuado evitar la exposición a factores procoagulantes como anticonceptivos orales y para minimizar factores de riesgo para la arteriosclerosis que por sí mismos puede promover trombosis intravascular. (21)

La existencia de tan solo un evento trombótico en un paciente con anticuerpos Antifosfolípidos indica la anticoagulación de por vida, como el riesgo de repetición varía entre 20% y 70% el tratamiento inicial es con heparina o heparina de bajo peso molecular seguidos por Warfarina. Sí bien, ningún estudio aleatorizado placebo-control que evalúa el papel de la anticoagulación en pacientes con síndrome Antifosfolípidos, se ha publicado, los datos de varios estudios retrospectivos han indicado que la warfarina reduce significativamente la proporción de recurrencia de trombosis arterial y venosa cuando se mantiene el índice normatizado internacional (international normalized ratio INR) sobre 2.0. (22) Permanece incierto si la anticoagulación más agresiva con un INR mayor a 3.0 es más eficaz que una proporción de 2.0-2.9, lo que es un punto importante debido al mayor el riesgo de complicaciones hemorrágicas asociadas a este nivel de anticoagulación. Bajas dosis de ASA no han demostrado ser efectivos previniendo la trombosis recurrente causada por anticuerpos Antifosfolípidos, pero algunos expertos han recomendado agregarlo a la terapia de la warfarina cuando hay evidencia de isquemia. Pacientes con Síndrome Antifosfolípidos catastrófico normalmente se tratan con anticoagulación completa, y los datos de los estudios sugieren que la plasmaferesis puede mejorar la supervivencia. Existe evidencia para apoyar el

uso de anticoagulación en la prevención de complicaciones obstétricas del Síndrome Antifosfolípidos. La mayoría de los estudios prospectivos indican que heparina más una baja dosis de ASA es más eficaz que ASA sola para prevenir pérdida de embarazo en pacientes con anticuerpos Antifosfolípidos. La dosis de heparina normalmente es de 5000 IU dos veces al día a menos que exista historia de tromboembolismo, en cuyo caso se recomienda anticoagulación total. La dosis recomendada de heparina para prevenir abortos durante el periodo fetal de gestación, es diferente a las primeras 9 semanas de gestación, es más alta (7500–10 000 U dos veces al día), debido al riesgo de tromboembolismo materno atribuible al embarazo. Generalmente se está de acuerdo que la heparina puede ser reemplazada por heparina de bajo peso molecular que tiene la ventaja de la conveniencia de administración una vez diaria y disminuye los riesgos de trombocitopenia inducida por heparina y de la probable osteoporosis. Las infusiones de inmunoglobulina intravenosa no son más eficaces que la dosis bajas de ASA y heparina en la prevención de pérdida de embarazo atribuida a los anticuerpos Antifosfolípidos, aunque algunos han defendido el uso de infusiones de inmunoglobulinas intravenosas (1–2 g/Kg. en dosis divididas de 2–5 días dados en forma mensual) en pacientes con anticuerpos Antifosfolípidos que continúan perdiendo embarazos a pesar de dosis bajas de ASA y heparina. Altas dosis de Prednisona no previenen pérdida fetal y son asociadas con aumento en la morbilidad materna, incluyendo diabetes gestacional, hipertensión y sepsis. La Warfarina debe evitarse, particularmente entre las semanas 6–12 de gestación, debido a sus efectos teratogénicos, y se debe cambiar en pacientes antecedentes de trombosis anterior a heparina o a heparina de bajo peso molecular. (23) En resumen, el Síndrome Antifosfolípidos es caracterizado por la trombosis venosa y arterial, pérdida fetal y una serie de otras manifestaciones clínicas. Aunque etiológicamente se dirigen a la unión de los autoanticuerpos con especificidad para suero que liga a proteínas fosfolípídicas como la glicoproteína I β 2, los mecanismos patogénicos precisos de este síndrome permanecen inciertos. Actualmente el soporte principal de terapia es anticoagulación en lugar de la inmunosupresión que es ineficaz. Mejorías en el tratamiento se lograrán con el conocimiento de los mecanismos patogénicos exactos.

3. ANTECEDENTES

Existe un trabajo de revisión de casos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez sobre Síndrome Antifosfolípidos y trombosis que se publicó en el año 1999 en el que se estudiaron a todos los pacientes que tuvieron en algún momento trombosis a algún nivel del cuerpo, dentro de este estudio también se incluyeron a los pacientes que tenían diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

El resultado de dicho estudio indicó, que del total de la población estudiada con algún evento de trombosis, el 16,35% correspondía al diagnóstico de Síndrome Antifosfolípidos, este a su vez tuvo una incidencia del 29,4% en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Las causas más frecuentes de trombosis en la edad pediátrica son secundarios a sepsis, cardiopatías congénitas, colocaciones de catéteres y lesiones vasculares.

No existe ningún trabajo que plantee la relación de los anticuerpos Antifosfolípidos con algún tipo de manifestación clínica.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome Antifosfolípidos es una enfermedad de reciente descripción, es poco frecuente en niños, y generalmente se asocia a LES. Dentro de sus características tenemos la presencia de anticuerpos Antifosfolípidos, que en ocasiones pueden estar presentes sin dar ningún tipo de manifestaciones clínicas. En México existen escasos trabajos que describan la relación entre SAF y LES en pediatría. Y no existe ningún trabajo que plantee la relación de los anticuerpos antifosfolípidos con manifestaciones clínicas.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez al ser un Hospital de tercer nivel y de referencia nacional constituye un lugar en el que se centra la mayoría de estos casos por lo que se puede realizar un trabajo al respecto y tratar de extrapolarlo para determinar la situación actual en México y de cierta manera en Latinoamérica.

5. JUSTIFICACIÓN

Es importante la realización de este trabajo de investigación para determinar las características de las manifestaciones clínicas de los anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes que padecen de LES y de esta manera poder establecer parámetros de estudio, diagnóstico oportuno y en cierta manera evitar las potenciales complicaciones que estos pueden llevar consigo.

6. OBJETIVOS

General:

Determinar las manifestaciones clínicas de los Anticuerpos Antifosfolípidos en pacientes pediátricos diagnosticados con LES

Específicos:

- Determinar la prevalencia de la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos en pacientes pediátricos diagnosticados con LES.
- Determinar la prevalencia de la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos en pacientes pediátricos diagnosticados con LES según sexo.
- Determinar la prevalencia de la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos en pacientes pediátricos diagnosticados con LES según edad.
- Determinar la prevalencia de la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos en pacientes pediátricos diagnosticados con LES.
- Determinar los si los criterios laboratoriales para el diagnostico de LES tienen alguna relación con las manifestaciones clínicas de la presencia de los anticuerpos Antifosfolípidos.
- Determinar si una cuantificación elevada de anticuerpos Antifosfolípidos tiene alguna relación con las manifestaciones clínicas de estos.
- Determinar el tipo de manifestaciones clínicas que se dan con anticuerpos Antifosfolípidos.

7. HIPÓTESIS

La presencia de los anticuerpos Antifosfolípidos en los pacientes con LES produce manifestaciones clínicas.

8. TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio del tipo descriptivo, retrospectivo, transversal.

9. METODOLOGÍA

Se revisó sistemáticamente los expedientes clínicos de todos los pacientes en edad pediátrica de ambos sexos que acudieron a la consulta de CEDI del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el año 2003. Se incluyeron para el estudio a todos los pacientes en edad pediátrica de ambos sexos con diagnóstico de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología corroborado por reumatólogo pediatra con expediente clínico completo. Se excluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de LES incompleto, a los pacientes con diagnóstico de LES sobrepuesto ya todos los pacientes con expediente incompleto.

De todos los pacientes que se ingresaron a dicho estudio se recolectó los datos de los diferentes resultados de laboratorio para LES y se vio y analizó la presencia anticuerpos Antifosfolípidos en dichos pacientes y se procedió al análisis de que si la positividad para anticuerpos antifosfolípidos tenía alguna relación con las manifestaciones clínicas de los pacientes.

Se hizo el análisis estadístico mediante el uso del programa de estadística "SPSS 10.0 For Windows".

10. RESULTADOS

Se revisaron 63 expedientes de los pacientes con diagnóstico de LES que acudieron a CEDI, de estos excluyeron 7 expedientes por no contar los con todos los criterios de inclusión. Se analizaron 56 expedientes para el presente estudio.

De los expedientes que se analizaron 8 eran de pacientes del género masculino (14,28%) y 48 del género femenino (85,71%). Con una relación 1:6 a favor del sexo femenino. *Gráfica 1*

En la distribución según edad 67% eran adolescentes, 18% eran escolares y tan 5% solo eran preescolares, no se vieron neonatos ni lactantes. *Gráfica 2.*

La edad de los pacientes promedio de los pacientes al diagnóstico de LES fue de 11 años, con un máximo de 16 años y un mínimo de 2 años, con una desviación estándar de 2,86 años. La edad promedio al momento del estudio fue de 13,45 años con una moda de 16 años y un desvío estándar de 2,6 años. *Gráfica 3*

De los 56 pacientes con diagnóstico de LES 15 tenían titulaciones positivas para anticuerpos Antifosfolípidos lo que corresponde al 26,8%. *Gráfica 4*

De los 15 pacientes con presencia de anticuerpos Antifosfolípidos 13 eran del sexo femenino y 2 del sexo masculino, lo que corresponde a 86,6% y 13,3% respectivamente que indica nuevamente una relación de 6:1 en favor de las mujeres. *Gráfica 4*

A su vez de los 15 pacientes que tenían anticuerpos Antifosfolípidos tan solo 3 desarrollaron manifestaciones clínicas relacionadas a estos, es decir un síndrome Antifosfolípidos, lo que corresponde al 20%. *Gráfica 5.*

Del total de los pacientes con diagnóstico de LES tan solo a un 5,35% tiene manifestaciones clínicas de algún tipo siempre y cuando tenga la presencia de anticuerpos Antifosfolípidos. Las manifestaciones clínicas se tradujeron como trombosis vascular, mismas que se dieron en 2 de los pacientes en miembros inferiores y en uno de los pacientes a nivel de la vena cava inferior. *Gráfica 6*

No se observó ninguna relación en cuanto a la cuantificación de los anticuerpos Antifosfolípidos y las manifestaciones clínicas que se dieron de trombosis vasculares.

11. ANALISIS.

Con este trabajo de investigación se vio que los pacientes pediátricos mas afectados por el LES son los del genero femenino como era de esperarse por la alta incidencia de esta enfermedad en el sexo femenino. Con una relación de 1 paciente masculino por cada 6 femeninos que correlacionado con lo que indica la literatura internacional es de 1 : 8 que de alguna manera es similar a lo encontrado es nuestro estudio (8). En el estudio previo que se realizó en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" la relación femenino masculino fue de 5,2 a 1.(25)

La edad en la que se presentaron los anticuerpos Antifosfolípidos varió entre los 2 y los 16 años. Esto coincide con lo que se reporta en la literatura internacional al respecto, en esta se indica que la edad de presentación se encuentra entre 1 año y los 16 años. Esto se correlaciona de alguna manera con lo encontrado en este estudio.

Mediante este estudio se determinó que la prevalencia de la presencia de anticuerpos Antifosfolípidos en los pacientes con LES fue del 26,8%. La literatura extranjera indica al respecto una fluctuación entre el 40% (24) y 75% (16). Aunque en la mayoría de los estudios realizados al respecto hay una prevalencia del 10 al 20% de los casos, por lo que se tiene una prevalencia casi igual a la reportada en la literatura internacional. De esta manera podemos indicar que la presencia de estos anticuerpos en la población pediátrica mexicana que acude al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" guarda relación con lo que se reporta en otros estudios a nivel internacional.

En el estudio realizado en 1999 en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" la prevalencia de SAF, que se constituiría en un tipo de manifestación clínica, fue del 29,5% (25), constituyéndose este en un valor muy cercano al 26,8% que se encontró en esta ocasión.

El Síndrome Antifosfolípidos como manifestación clínica se dio en el 3% de los pacientes que ingresaron a este estudio, lo que constituye un porcentaje mucho menor del esperado y reportado por los trabajos de investigación previos que se realizaron en otras instituciones internacionales, que indican un 14% de pacientes que fueron diagnosticados de Síndrome Antifosfolípidos (16). Sin embargo coincide exactamente a lo reportado en el trabajo "Síndrome Antifosfolípidos y trombosis, experiencia en el Hospital Infantil de México de

Noviembre de 1999” en el que se reportó de igual forma un 3% de incidencia de Síndrome Antifosfolípidos. La relación de sexo en este grupo de pacientes se mantuvo 6:1 como en la relación que se tiene para el LES.

Si bien el 26,8% de los pacientes estudiados tenían positividad para los anticuerpos Antifosfolípidos tan solo 3 pacientes (20%) desarrollaron manifestaciones clínicas relacionadas al Síndrome Antifosfolípidos que consistieron en trombosis vascular a algún nivel del cuerpo, la relación en cuanto a sexo fue de de 6:1 en favor de las mujeres al igual que la relación que se dio en le diagnostico del Lupus Eritematoso Sistémico.

La manifestación mas común fue trombosis en miembros inferiores en 2 de los 3 pacientes y una trombosis a nivel de vena cava inferior. *Gráfica 9*

No se vio ninguna relación en cuanto la positividad de los anticuerpos Antifosfolípidos ni a la cuantificación de los mismos con las manifestaciones clínicas que se dieron en los pacientes estudiados lo que se correlaciona de manera perfecta con lo descrito en la literatura que indica que no existe una correlación directa entre la presencia de anticuerpos Antifosfolípidos y las manifestaciones clínicas que producen estos.

12. CONCLUSIONES.

Dentro de las conclusiones que se pueden obtener de este trabajo de investigación podemos indicar que los pacientes pediátricos mas afectados por el LES son los del genero femenino con una relación de 6:1 con respecto a los pacientes masculinos tal como se reporta en la literatura internacional y trabajos previos.

La edad de presentación del LES en la población mexicana varia entre los 2 y los 16 años en la edad pediátrica.

Se determinó además que la prevalencia de la presencia de anticuerpos Antifosfolípidos en los pacientes con LES es del 26,8%. Y, dentro de estos pacientes, las manifestaciones clínicas se dan en tan solo el 3%, esto indica que el hecho de tener positividad para los anticuerpos Antifosfolípidos no significa necesariamente que el paciente vaya a desarrollar algún tipo de traducción clínica o que vaya a desarrollar, a la larga, Síndrome Antifosfolípidos.

La relación de sexo en este grupo de pacientes se mantuvo 6:1 como en la relación que se tiene para el LES. Sin embargo creemos conveniente que se dé un seguimiento a dichos pacientes ya que existe la posibilidad que en un momento determinado desarrollen las manifestaciones típicas del SAF que consistiría en la trombosis vascular. En el presente estudio tan solo 3 tuvieron manifestaciones de este tipo lo que constituye el 5% del total.

Otra de las conclusiones consistió en que no hubo relación alguna entre la positividad de los anticuerpos Antifosfolípidos ni a la cuantificación de los mismos con las manifestaciones clínicas.

Los resultados que se obtuvieron en este trabajo y en el realizado en 1999 (Síndrome Antifosfolípidos y trombosis, experiencia en el Hospital Infantil de México.) son muy parecidos lo que de alguna manera nos indicaría que el comportamiento del Lupus Eritematoso Sistémico, el Síndrome Antifosfolipidos, y las manifestaciones clínicas de los anticuerpos antifosfolípidos pueden seguir un patrón que podría tener relación con características raciales, medioambientales u otro elemento que podría investigarse a futuro.

Como conclusión final podemos decir que si bien existe un porcentaje significativo de positividad para anticuerpos Antifosfolípidos en los pacientes que padecen Lupus Eritematoso Sistémico en la edad pediátrica, esto no

significa que todos estos pacientes lleguen a tener, en algún momento, alguna traducción clínica, sin embargo se debe dar un seguimiento estricto por la posibilidad que se produzca este hecho.

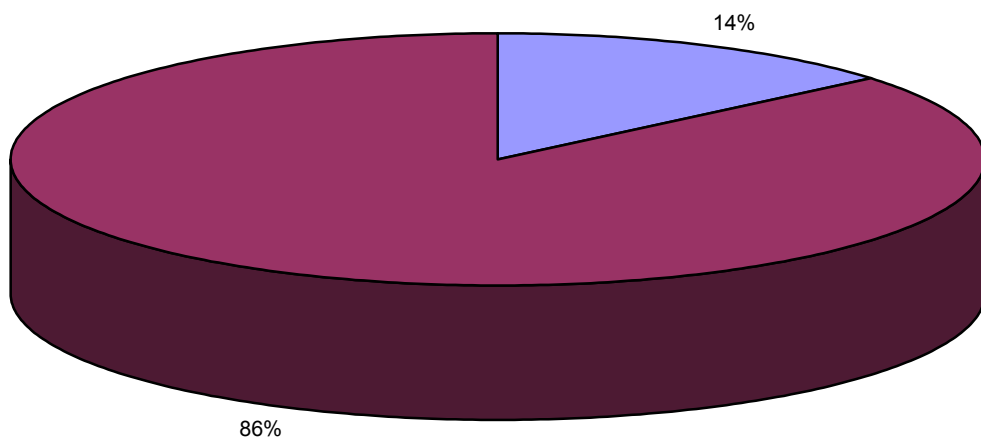
Se debe dar seguimiento a dichos pacientes por periodos más largos para poder determinar exactamente la posibilidad de desarrollo de algún tipo de manifestaciones clínicas o de traducción patológica de dichos hallazgos como el desarrollo de un Síndrome Antifosfolípidos.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tzian Lee MD, Emily von Scheven MD et al, Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome in Children and Adolescents. *Curr opinion in Rheum* 2001, 13 : 415- 421
2. Jerrold S, Levine MD, D Ware Branch, MD and Joyce Rauch PhD. The Antiphospholipid Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2002 Mar; 346 (10)
3. Soltész P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegedi G. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus*. 2003;12(4):302-7.
4. Asherson RA A “primary” antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998; 15: 1742 – 1746
5. Asherson R, Cervera R. Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Aug;25(1):61-78.
6. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, Lockshin MD; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jun;62(6):530-3
7. Bertolacci Maria, Atasumi Tatsuya et al, The Value of IgA Antiphospholipid Testing for Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2001; 28:12.
8. Behrman R, MD Kliegman R. *Tratado de Pediatría McGrawe Hill Interamericana* 15 Ed. 1997 pags 842-848.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
10. Mauricio Pons, Mauro Mendibil et al. Lupus Eritematoso Sistémico y síndrome Antifosfolípídico. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99 (4).
11. Von Landenberg P, Lehmann HW, Knoll A, Dorsch S, Modrow S. Antiphospholipid antibodies in pediatric and adult patients with rheumatic disease are associated with parvovirus B19 infection. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul; 48 (7):1939-47.
12. Meroni PL, Rashi E. Endothelial activation by a pL: a potential pathogenic mechanism for the clinical manifestations of de syndrome. *J Autoimmun* 2000;15: 163-72
13. Galli M, Barbui T. Antiphospholipid syndrome: definition and treatment. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Apr;29(2):195-204.
14. Aron AL, Gharavi AE, Shoenfeld Y. Mechanisms of action of antiphospholipid antibodies in the antiphospholipid syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995 Jan;106(1):8-12.
15. Perumal Thiagarajan MD MRCP, Sandor S Shapiro MD Lupus Anticoagulants and Antiphospholipid Antibodies. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998 Dec 12 (6).
16. Campos LMA, Kiss MH, DA Amico EA, Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid síndrome 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2003) 12, 820-825.
17. Martini A, Ravelli A. The clinical significance of antiphospholipid antibodies. *Ann Med*. 1997 Apr;29(2):159-63.
18. Douglas A, Triplett and Ronald Asherson. Pathophysiology of the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Am J of Haem* 2000 65. 154-159
19. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, Lockshin MD; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jun;62(6):530-3.

20. Chamley LW. Antiphospholipid antibodies: biological basis and prospects for treatment. *J Reprod Immunol.* 2002 Oct-Nov;57(1-2):185-202.
21. Michael D.Lockshin,M.D.,and Doruk Erkan,M.D. Treatment of the Antiphospholipid Syndrome *N Engl J Med* 349;12 sept 18,2003
22. Mark A.Crowther,M.D.,M.Sc.,Jeff S.Ginsberg,M.D.,Jim Julian,M.Math., Judah Denburg,M.D.,Jack Hirsh,M.D.,A Comparison of Two Intensities of Warfarin for the Prevention of Recurrent Thrombosis in Patients with the Antiphospholipid Antibody Syndrome, *N Engl J Med* 349;12 september 18,2003
23. Bernd Jilma, Sridhar Kamath, Gregory Y H Lip. Antithrombotic therapy in special circumstances. II—In children, thrombophilia, and miscellaneous conditions *BMJ* 2003;326:93-96 (11 January).
24. Bertolacci Maria, Atasumi Tatsuya et al, The Value of IgA Antiphospholipid Testing for Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2001; 28:12
25. González Claudia, Maldonado Rocío, Gamboa José, Síndrome Antifosfolípidos y trombosis, experiencia en el Hospital Infantil de México, Noviembre 1999.

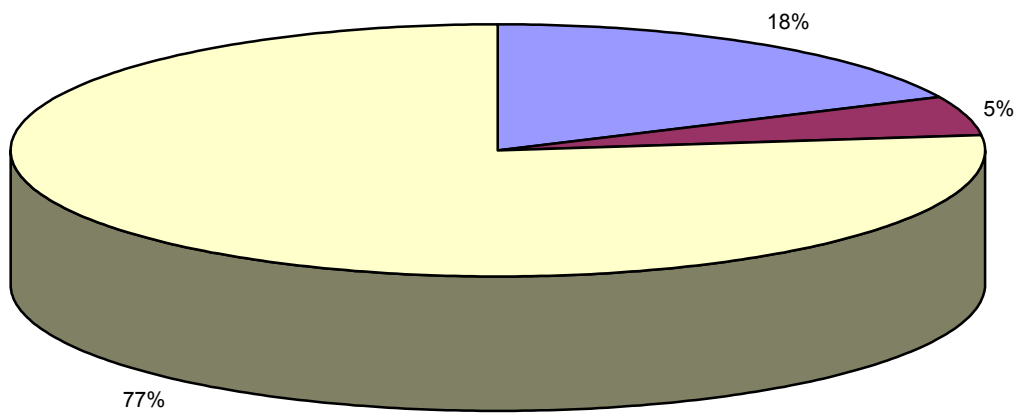
DISTRIBUCION SEGUN SEXO



■ MASCULINO ■ FEMENINO

MASCULINO	14
FEMENINO	86

DISTRIBUCION SEGUN EDAD

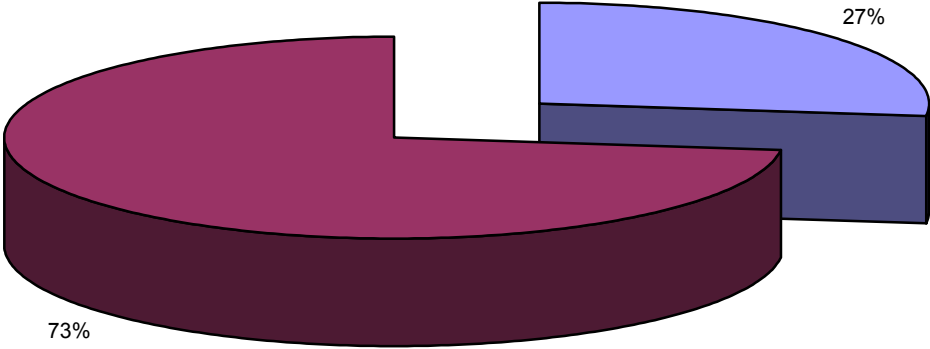


■ ESCOLARES ■ PREESCOLARES ■ ADOLESCENTES

DISTRIBUCION SEGÚN EDAD

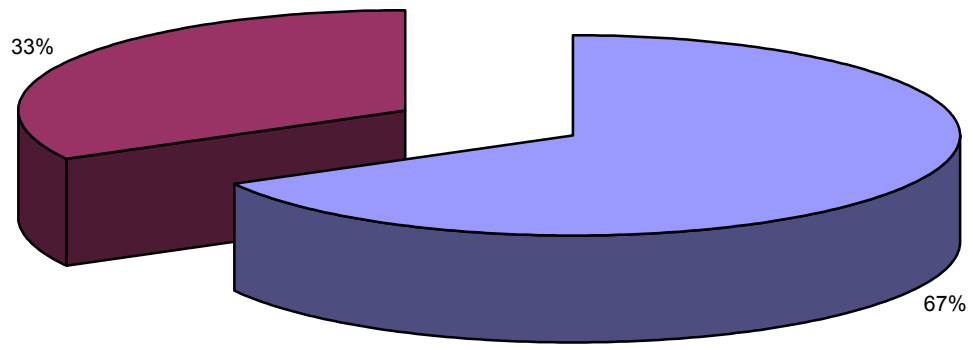
ESCOLARES	18
PREESCOLA	5
ADOLESCEN	77

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS



■ POSITIVOS ■ NEGATIVOS

LUGAR DE TROMBOSIS



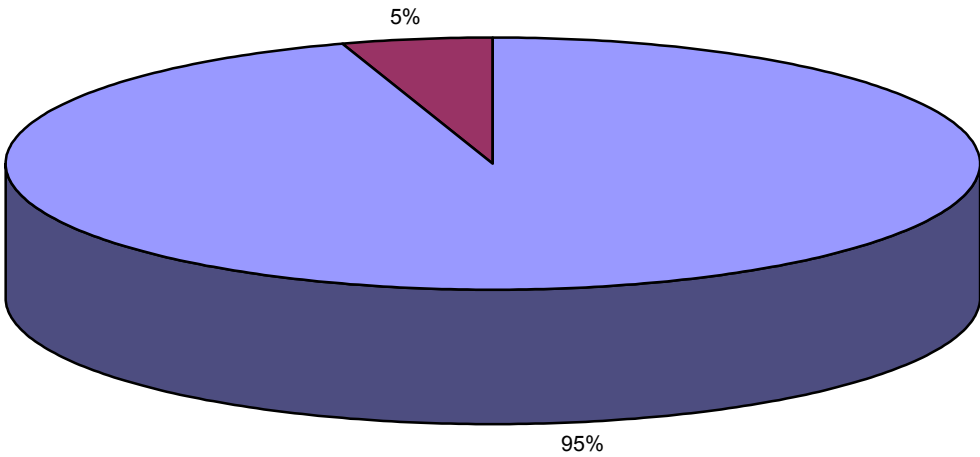
■ MIEMBROS INFERIORES ■ VENA CAVA INFERIOR

LUGAR DE LA TROMBOSIS

MIEMBROS II 67

VENA CAVA I 33

**MANIFESTACIONES CLINICAS DE LOS PACIENTES CON LES DE
LOS CUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS**

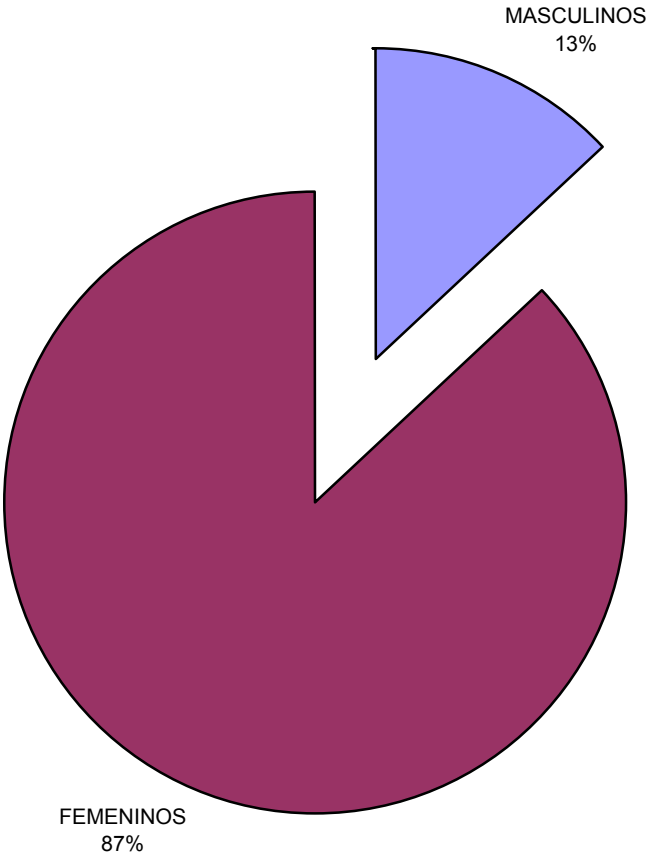


■ LES ■ SAF

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LOS PACIENTES CON LES DE LOS CUERPOS ANTIFOSFO	
LES	95
SAF	5

LIPIDOS

**DISTRIBUCION SEGUN SEXO EN PACIENTES CON LES
CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS POSITIVOS**



MASCULINOS	13
FEMENINOS	87

POSITIVOS
NEGATIVOS

27
73