



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA" U.M.A.E.

HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

***"MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO INICIALES EN EL SÍNDROME
DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS PRIMARIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL
LA RAZA"***

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO EN REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA VELAZQUEZ CRUZ

ASESOR DE TESIS:

DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMENEZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA



CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2016



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
UNIDAD MÉDICA DEL ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**

DRA. RAMOS
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

DRA. ADRIANA IVONNE CÉSPEDES CRUZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMENEZ.
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

**INVESTIGADORES ASOCIADOS Y PARTICIPANTES EN MI FORMACIÓN
ACÁDEMICA.**

DRA. MARITZA ZEFERINO CRUZ.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

DRA. MARIA GUADALUPE RODRIGUEZ MALDONADO.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

DRA. ALEJADRA VELÁZQUEZ CRUZ
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

INDICE:

I. Resumen.....	5
II. Marco teórico.....	6
III. Justificación.....	17
IV. Planteamiento del problema.....	18
V. Objetivos.....	19
VI. Material y métodos.....	20
VII. Definición de variables.....	21
VIII. Análisis estadístico.	24
IX. Descripción del estudio.....	25
X. Recursos.....	26
XI. Aspectos éticos.....	27
XII .Resultados.....	28
XIII. Discusión.....	66
XIV. Conclusiones.....	68
XV. Bibliografía.....	69
XVI. Anexos.....	72

I. RESUMEN

TÍTULO: "MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO INICIALES EN EL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS PRIMARIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA".

INTRODUCCIÓN: El Síndrome de Anticuerpos Anti-fosfolípido (SAAF) es una enfermedad autoinmune y las características clínicas que lo definen son la trombosis venosa y/o arterial y pérdidas fetales recurrentes asociadas a la elevación de los anticuerpos anti-fosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y $\beta 2$ – glicoproteína)¹. Se calcula una incidencia de 5 por cada 100.000 personas por año y la prevalencia de 40 a 50 casos por cada 100.000 personas por año en población general. En pacientes pediátricos la relación mujer: hombre es 2: 1 a 3: 1. Actualmente se sabe muy poco acerca de la distribución geográfica y racial de SAAF en niños^{4, 5}. Su etiología es desconocida, probablemente multifactorial (factores ambientales, hormonales y genéticos). Los principales implicados en su fisiopatología son los anticuerpos anti fosfolípido (aFL) y sus mecanismos patogénicos de los aFL son: 1) efecto sobre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes que se llevan a cabo en las membranas de algunas células y 2) activación de células blanco e inducción de la expresión y secreción de diversas moléculas⁸. Existen varios criterios clasificatorios entre los que se encuentran. Criterios diagnósticos clásicos del SAF, según Harris (1990)¹³, Criterios SAAF, según Alarcón-Segovia (1992)¹⁴, Consenso Internacional de Sapporo (1998)¹⁵, Consenso Internacional de Sídney (2006)¹⁶, ninguno actualmente aprobado para pacientes pediátricos. Presentan manifestaciones trombóticas arteriales o venosas y manifestaciones no trombóticas en las que se incluyen hematológicas, neurológicas, dermatológicas y otras menos frecuentes (cardíacas, pulmonares y renales), siendo más frecuentes las manifestaciones no trombóticas en la etapa pediátrica^{1, 1-25}. Se recomienda tratar al SAAF con anticoagulación oral a largo plazo y la combinación de aspirina y heparina en el caso de las manifestaciones trombóticas. En cuanto a las manifestaciones no trombóticas y los que no cumplen criterios serológico no hay tratamientos establecidos debido a la escasa evidencia^{1, 30}.

JUSTIFICACIÓN: El Síndrome de Anticuerpos anti-fosfolípidos incluye en sus criterios clasificatorios trombosis arterial o venosa o antecedente de pérdidas fetales recurrentes, además de la positividad de los anticuerpos anti fosfolípido (anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y $\beta 2$ glicoproteína I) en 2 ocasiones con una diferencia de 12 semanas, y pueden aplicarse en la mayoría de los pacientes adultos, ya que las manifestaciones trombóticas son las más frecuentes. En la etapa pediátrica las manifestaciones trombóticas no son comunes siendo las no trombóticas la que se presentan con mayor frecuencia. Por tal motivo la intención en este proyecto es identificar las manifestaciones clínicas y de laboratorio iniciales en pacientes pediátricos con síndrome de anticuerpos anti-fosfolípido primario para realizar un diagnóstico y manejo oportuno.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: ¿Cuáles son las características demográficas, clínicas, de laboratorio y terapéuticas iniciales de los pacientes con Síndrome de Anticuerpos anti-fosfolípido primario en pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica en el Hospital Centro Médico Nacional la Raza Dr. Gaudencio González Garza?

OBJETIVO GENERAL: Determinar las características demográficas, clínicas, de laboratorio y terapéuticas iniciales de los pacientes con Síndrome de anti-fosfolípido primario atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza

MATERIAL Y MÉTODO:

Tipo de estudio. Estudio descriptivo, Observacional, Retrospectivo, Transversal. **Población de estudio.** Pacientes de 0 a 16 años de edad con diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos anti-fosfolípidos primario atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza. **Criterios de selección.** *Criterios de inclusión.* 1. Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos anti-fosfolípidos primario atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza. 1. Pacientes de 0 a 16 años de ambos sexos. Pacientes con expediente clínico completo. *Criterios de exclusión.* 1. Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos anti-fosfolípidos secundario. 2. Pacientes mayores de 16 años. 3. Pacientes con expediente clínico incompleto. **Muestreo.** No probabilístico y por conveniencia. **Variables de estudio.** Se incluyeron variables demográficas, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio y tratamiento iniciales. **Descripción del estudio** Del registro de hospitalización y consulta externa del servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza se identificaron los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos anti-fosfolípido primario y aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión se realizó la revisión del expediente clínico y se recabaron en la hoja de recolección de datos (anexo 1). **Análisis estadístico:** Se utilizara estadística descriptiva con cálculo de media, frecuencias y porcentajes. Se usara el programa Microsoft Excel 2010 para la captura de datos. Con el programa SPSS versión 15 se realizara el análisis estadístico.

RESULTADOS: Se revisaron 19 expedientes con diagnóstico de SAAF primario. La edad media al diagnóstico fue de 11,1 años, relación hombre: mujer 1: 3.75. Tiempo de evolución al diagnóstico promedio 6.53 meses. Las manifestaciones trombóticas se presentaron en el 26.3% de los pacientes, la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores fue la más frecuente en 21.1% de los casos y la arterial el 5.3%. Las manifestaciones no trombóticas fueron el 78.9% de los casos, de estas las manifestaciones hematológicas fueron las más frecuentes y predomina la trombocitopenia con un 73.7% de los casos, las segunda livedo reticularis en 26.3% y 5.3% neurológicas no trombóticas, otras manifestaciones clínicas menos comunes fueron sangrado uterino anormal en 10.5% y Síndrome de Anticoagulante lúpico – Hipoprotrombinemia 5.3%. Laboratorio prolongación TTPA en el 100%, Positividad para el anticoagulante lúpico en el 78.9%, positividad para ACL IgG 78.9%, positividad para ACL IgM 78.9% y VDRL 21,1%. La terapia de anticoagulación se usó en el 23.6% de los pacientes, la warfarina la más utilizada en 15.8%, el antiagregante plaquetario se usó en el 68.4%, la terapia inmunosupresora en el 78.9% de los pacientes, principalmente ciclofosfamida 31.6%, y la terapia biológica solo se utilizó en 5.3% de los pacientes. Mayor riesgo de trombocitopenia para pacientes con ACL IgG positiva, a mayores niveles de ACL IgM con una media de 189.260 MPL U/ml menor riesgo de desarrollo de trombocitopenia; menor riesgo de desarrollar anemia hemolítica autoinmune con niveles elevados de ACL IgG con una media de 222.53 GPL U/ml y pacientes con trombocitopenia con un conteo plaquetario medio de 101500/mm³; menor riesgo de desarrollar anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos con niveles altos de ACL IgG con una media de 200.84 GPL U/ml.

CONCLUSIONES: Las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos son las manifestaciones no trombóticas y de estas las principales son las hematológicas manifestada por trombocitopenia. Las manifestaciones trombóticas más frecuentes son la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. Pacientes con manifestaciones trombóticas, menor tiempo de evolución. Mayor riesgo de trombocitopenia con ACL IgG positiva. Menor riesgo para trombocitopenia con niveles altos de ACL IgM. Menor riesgo de anemia hemolítica autoinmune con trombocitopenia y niveles altos de ACL IgG. Menor riesgo de desarrollar anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos con niveles altos de ACL IgG. Menor frecuencia en uso de terapia anticoagulante y mayor uso de inmunosupresores es menos frecuente en pacientes pediátricos con SAAF primario, debido a que se presentan menos eventos trombóticos que los pacientes adultos. Criterios actuales de clasificaron para SAAF no aplicables a pacientes pediátricos.

II. MARCO TEÓRICO

El Síndrome de Anticuerpos Anti-fosfolípido (SAAF) es una enfermedad autoinmune, sistémica, que dentro de sus características clínicas que lo definen se encuentran la trombosis venosa y/o arterial y pérdidas fetales recurrentes asociadas a la elevación de los anticuerpos anti-fosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y $\beta 2$ – glicoproteína)¹

Es importante destacar que en los niños se ha informado que los eventos tromboticos son menos frecuentes que en los adultos, siendo las manifestaciones hematológicas las que se reportan con mayor frecuencia².

Fue descrito al inicio de la década de los 80's luego de varios reportes de anticuerpos específicos en personas con lupus eritematoso sistémico y trombosis. Este síndrome a veces es referido en alguna literatura de los años 80s por su epónimo "Síndrome Hughes", en honor al reumatólogo Dr. Graham R.V. Hughes quien fue uno de los primeros en describirlo³.

En el caso de pacientes pediátricos la asociación entre anticuerpos anti-fosfolípidos y trombosis vascular se hizo por primera vez en 1979 por Olive y colaboradores y en 1981 por St. Clair³. Actualmente esta asociación se ha descrito con mayor frecuencia, al igual que sus manifestaciones clínicas y de laboratorio en pacientes pediátricos.

Debido a esta diferencia en la presentación clínica entre la etapa adulta y la pediátrica es importante reconocer las manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos para dar un diagnóstico y tratamiento oportuno.

- Epidemiología

El SAAF es el estado protrombótico adquirido más común de etiología autoinmune. Se calcula una incidencia de 5 por cada 100.000 personas por año y la prevalencia de 40 a 50 casos por cada 100.000 personas por año en población general. No existen datos confiables sobre la incidencia y prevalencia de SAAF en niños debido a que actualmente no existen criterios validados para pacientes pediátricos y el diagnóstico se basa en lo observado en pacientes adultos y el juicio clínico del médico. En una cohorte de 1.000 pacientes con diagnóstico de SAAF de 13 países europeos, solo 2.8% de los pacientes fueron diagnosticados antes de los 15 años de edad. En pacientes pediátricos la relación mujer: hombre es 2: 1 a 3: 1, a diferencia de los pacientes adultos en donde la relación mujer: hombre es de más de 5:1. Actualmente se sabe muy poco acerca de la distribución geográfica y racial de SAAF en niños^{4, 5}.

En cuanto a la población pediátrica mexicana con diagnóstico de SAAF, en el año 2012 se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Infantil Federico Gómez, donde se revisaron expedientes de 32 pacientes con diagnóstico de SAAF primario o secundario reportando como evento tromboticos más común trombosis de vasos pequeños en 44% de sus pacientes y como manifestación no trombotica más común las hematológicas en el 53% de sus pacientes, resultados similares a los obtenidos en otros estudios de pacientes pediátricos^{6, 7}.

- Fisiopatología.

El Síndrome de anticuerpos anti-fosfolípido (SAAF) es una patología autoinmune de etiología desconocida, probablemente multifactorial (factores ambientales, hormonales y genéticos).

Dentro de la fisiopatología del SAAF juega un papel importante la presencia de los anticuerpos anti-fosfolípido (aFL), los cuales son el anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anti- β_2 glicoproteína I (anti- β_2 GP-I), cobrando importancia en los últimos años dentro de la fisiopatología de esta entidad los anti- β_2 GP-I.⁸

Los posibles mecanismos patogénicos de los aFL se pueden agrupar en: 1) efecto sobre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes que se llevan a cabo en las membranas de algunas células y 2) activación de células blanco e inducción de la expresión y secreción de diversas moléculas⁸.

Pacientes con SAAF tienen anticuerpos que reconocen proteína C, proteína S y trombomodulina, esto altera el sistema de coagulación/anticoagulación produciendo un estado protrombótico. Se ha demostrado que la β_2 GP-I inhibe la unión de la proteína C a fosfolípidos, favoreciendo el estado protrombótico. La anexina V es una proteína trombomoduladora de la circulación placentaria y tiene una alta afinidad por fosfolípidos de carga negativa. Se reporta la presencia de anticuerpos dirigidos contra anexina V21 en pacientes con SAAF. La unión de a β_2 GP-I a la β_2 GP-I aumenta la afinidad de esta a los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares; compiten la β_2 GP-I libre con el complejo a β_2 GP-I/ β_2 GP-I por los fosfolípidos con carga negativa, alterando las reacciones hemostáticas⁹.

El factor tisular (FT), activa la cascada de coagulación, formando complejos con el factor VIIa y fosfolípidos, activando a los factores IX y X. Cuando se pierde la integridad del endotelio vascular se expresa el FT en las células endoteliales y en los monocitos circulantes. In vitro hay aumento en la expresión de FT en monocitos en presencia de aCL de isotipo IgG y de anticuerpos a β_2 GP-I lo que favorece un estado procoagulante. Las células endoteliales ante la presencia de a β_2 GP-I de isotipo IgG expresen mayor cantidad de moléculas de adhesión, E-selectina, ICAM-2 y VCAM-1; que también favorece un estado procoagulante¹⁰

Se ha demostrado la participación del sistema del complemento, específicamente la activación de C3, C4 y C5, en la resorción fetal y en eventos trombóticos en modelos murinos. La formación del complejo inmune activa el proceso trombótico con activación de las plaquetas vía los receptores Fc γ II de alta afinidad por la porción Fc de los complejos inmunes y favorece los eventos trombóticos¹¹.

Existe colaboración entre los linfocitos T y B en la activación de la respuesta autoinmune en pacientes con SAAF. Ha sido confirmado in vitro que las células mononucleares de sangre periférica (CMNSP) de pacientes con SAAF tienen un efecto proliferativo mayor en presencia de β_2 GP-I que las CMNSP de sujetos sanos¹²

Las evidencias muestran que los a β_2 GP-I tienen la capacidad de inducir un entorno pro inflamatorio, pro adhesivo y procoagulante, procesos involucrados en los mecanismos patogénicos del SAAF^{10, 11,12}.

La trombocitopenia en pacientes por SAAF es explicada por 3 mecanismos de fisiopatológicos: 1) unión directa en de los anti fosfolípidos a la plaqueta, 2) anticuerpos dirigidos contra las glicoproteínas de las plaquetas y 3) la presencia de anticuerpos anti fosfolípido pueden activar la agregación plaquetaria y ocasionar consumo de plaquetas¹⁹

En cuanto a la anemia hemolítica autoinmune la fisiopatología no está clara, pero puede deberse a la reactividad de la cardiolipina sobre los eritrocitos de los pacientes con Lupus eritematoso sistémico y SAAF¹⁹.

- **Criterios de Clasificación.**

Se han propuesto grupos de criterios diagnósticos, por distintos autores, que permiten la clasificación de los pacientes con SAAF en pacientes adultos, pero que por los criterios diagnósticos utilizados la mayoría de las veces no pueden ser aplicados a pacientes pediátricos, debido a la presentación clínica en niños

Harris y cols. En 1990 agrupan una serie de manifestaciones clínicas frecuentes que se asocian a la presencia de SAAF junto a parámetros de laboratorio¹³:

Criterios diagnósticos clásicos del SAF, según Harris (1990)¹³

Manifestaciones clínicas

- Trombosis arterial y/o venosa
- Abortos y/o muertes fetales de repetición
- Trombocitopenia

Parámetros de laboratorio

- ACL-IgG (título medio/alto)
- ALC-IgM (título medio/alto)

Condiciones

- Un criterio clínico más otro analítico en más de una ocasión, separado por un intervalo superior a 8 semanas

En 1992 Alarcón Segovia, basándose en criterios clínicos y analíticos, clasificaron preliminarmente el SAAF en cierto y probable. Esta clasificación fue redefiniendo modificándose de acuerdo con los criterios para el diagnóstico del SAAF concretados en el Séptimo Simposio Internacional sobre Anticuerpos Anti fosfolípido y las opiniones de expertos reconocido ¹⁴

Criterios SAAF, según Alarcón-Segovia (1992)¹⁴

Manifestaciones clínicas.

- Pérdida fetal recurrente
- Trombosis venosas
- Trombosis arteriales
- Úlceras en piernas
- Livedo reticularis
- Anemia hemolítica
- Trombocitopenia

Títulos de ACL

- Altos (>5 desviaciones estándar)
- Bajos (2-5 desviaciones estándar)

Condiciones

- a) SAF definido: dos o más manifestaciones clínicas y ACL con títulos altos

- b) SAF probable: una manifestación clínica y AC con títulos altos, con dos o más manifestaciones y ACL con títulos bajos.
- c) SAF dudoso: ninguna manifestación clínica pero ACL con títulos altos, una manifestación y ACL con títulos bajos o dos o más manifestaciones pero sin ACL.

Los criterios para definir el síndrome se establecieron en el Octavo Congreso Internacional sobre anticuerpos anti fosfolípido en la ciudad japonesa de Sapporo 1998¹⁵.

Consenso Internacional de Sapporo (1998)¹⁵

Criterios Clínicos

1. Trombosis vascular.
 - Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier órgano y en ausencia de vasculitis
2. Complicaciones obstétricas
 - Uno o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal a partir de la semana 10 de gestación.
 - Uno o más partos prematuros antes de la semana 34 de gestación por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria
 - Tres o más abortos inexplicados antes de la semana 10 de gestación

Criterios de Laboratorio.

1. Anticuerpos anticardiolipina (IgG / IgM) a títulos moderados o altos. Se requieren 2 o más determinaciones separadas al menos en 6 semanas mediante una técnica de ELISA dependiente de la B2- glicoproteína
2. Anticoagulante lúpico

Condiciones.

- Para establecer definitivamente el diagnóstico de síndrome anti fosfolípido se requiere cumplir al menos un criterio clínico y otro de laboratorio.

Los criterios de Sapporo fueron revisados en Sydney 2004 donde se agrega B2- glicoproteína a los criterios de laboratorio y modificados posteriormente en el año 2006¹⁶

Consenso Internacional de Sydney (2006)¹⁶

Clínica:

- Un episodio documentado de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos que no sea trombosis venosa superficial en ningún tejido u órgano, y validada por un criterio objetivo sin evidencia significativa de inflamación en el vaso sanguíneo y/o:
- 1 o más muertes fetales inexplicables de un feto de al menos 10 semanas de gestación morfológicamente normal (documentado por medio de ultrasonografía o examen directo), y/o 3 o más abortos espontáneos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas u

hormonales de la madre y anomalías cromosomales tanto maternas como paternas. O al menos 1 nacimiento prematuro de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación debido a eclampsia o preeclampsia severa de acuerdo a sus definiciones estándar, o evidencias reconocibles de insuficiencia placentaria *mas*

-
Laboratorio:

- Anticardiolipinas IgG y/o IgM medida por un ensayo ELISA estandarizado y no dependiente de cofactores en 2 o más ocasiones, con no menos de 12 semanas de separación entre ambas, a títulos medios o elevados y/o
- Anti-β2 glicoproteína I IgG y/o IgM medida por un ensayo ELISA estandarizado en 2 o más ocasiones, con no menos de 12 semanas de separación; a títulos medios o elevados y/o
- Anticoagulante lúpico detectado en 2 ocasiones con no menos de 12 semanas de separación de acuerdo a las guías de la International Society of Thrombosis and Hemostasis.

De acuerdo a las declaraciones del consenso de 2006, se clasifica al SAAF en una de las siguientes categorías¹⁸:

- I: más de un criterio de laboratorio presentes en cualquier combinación;
- IIa: presencia sólo de anticoagulante lúpico
- IIb: presencia sólo de anticardiolipinas IgG y/o IgM a títulos medios o altos
- IIc: presencia sólo de anti-β2 glicoproteína I IgG y/o IgM en títulos mayores al percentil 99.

Hasta ahora ningún criterio de clasificación ha sido aprobado para niños, y por lo tanto es muy difícil su aplicación para definir el síndrome de Anticuerpos Anti fosfolípido en pacientes pediátricos ya que las manifestaciones clínicas en ellos suelen ser distintas a las que se presentan en los adultos.

- **Manifestaciones clínicas**

Los pacientes pediátricos con SAAF pueden presentar manifestaciones tromboticas arteriales o venosas y manifestaciones no tromboticas en las que se incluyen hematológicas, neurológicas, dermatológicas y otras menos frecuentes (cardíacas, pulmonares y renales). La mayoría de las manifestaciones que se presentan en los adultos, también se han descrito en niños, sin embargo en estos últimos las manifestaciones no tromboticas son las más frecuentes.

Trombosis.

La trombosis en pacientes pediátricos puede afectar arterias y venas a cualquier nivel. Se ha reportado que los eventos de trombosis se presentan más frecuentemente en niñas que en niños en una proporción 2: 1. En un análisis en el año 2007 de 107 niños con eventos tromboticos que están incluidos en el Registro internacional de pacientes pediátricos con SAAF (Ped- APS Registry; por sus siglas en inglés) reportaron que el 56% de los pacientes presentaron trombosis venosa y 34% trombosis arterial¹⁷. Los principales eventos tromboticos venosos en orden de frecuencia son trombosis venosa profunda o

superficial de miembros pélvicos, trombosis del seno venoso, trombosis de vasos renales, retinianos, hepáticos y mesentéricos; la tromboembolia pulmonar es una manifestación clínica poco frecuente en pacientes pediátricos, pero si se presenta tiene alto porcentaje de mortalidad. En cuanto a los eventos trombóticos arteriales el que se presenta con mayor frecuencia es el accidente isquémico transitorio o infartos cerebrales, seguidos de los arterias hepáticas, coronarias, y mesentéricas. Se reporta que la positividad para los 3 principales anticuerpos anti fosfolípidos (anticardiolipinas, Anticoagulante lúpico y B2-globulina), confieren mayor riesgo de trombosis^{1, 17,18}.

Hematológicas

En el estudio de 2007 de la Ped- APS Registry dentro las manifestaciones no trombóticas las hematológicas representaron el 39%¹⁷. Las manifestaciones más frecuentes en niños son trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, y leucopenia. La presentación más común es el síndrome de Fisher Evans, que es la asociación de trombocitopenia con anemia hemolítica y Coombs positivo. En general la trombocitopenia en pacientes con SAAF es leve o moderada (más de 50 000 plaquetas) y con hemorragias leves asociadas, en pocas ocasiones la trombocitopenia llega a ser severa (menos de 30 000 plaquetas) y requiere tratamiento ^{1,19}. Existe otra manifestación hematológica poco frecuente, en la literatura se reporta menos de 100 casos y es el síndrome de Anticoagulante Lúpico - Hipoprotrombinemia adquirida, la mayoría de los casos reportados son en pacientes pediátricos y consiste en una severa diátesis hemorrágica asociada con la presencia de anticoagulante lúpico y se ha atribuido a la presencia de anticuerpos anti-protrombina en estos pacientes ²⁰.

Dermatológicas.

Las manifestaciones dermatológicas según el estudio de Ped- APS se presentan en el 25% de los pacientes¹⁷. Estas son muy variadas y van desde manifestaciones leves hasta severas como la necrosis cutánea generalizada. Las más frecuentes son livedo reticularis, fenómeno de Raynaud y úlceras en la piel. Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes son necrosis digital, flebitis superficial, hemorragias en astilla subungueales y anetodermia ^{1,21}.

Neurológicas.

Se han asociado varias manifestaciones neurológicas relacionadas con la presencia de anticuerpos anti fosfolípido y son 16% de las manifestaciones no trombóticas de acuerdo con Ped- APS¹⁷. Estas manifestaciones son trastornos del movimiento, epilepsia, migraña, defectos cognitivos, enfermedades psiquiátricas, mielitis transversa, múltiples trastornos similares a esclerosis, pérdida de audición sensorineural, y el síndrome de Guillain-Barré^{1, 22,23}. Las manifestaciones neurológicas no trombóticas son las que se presentan más frecuentemente en la población pediátrica, siendo las más frecuentes cefalea migrañosa (7%), corea (4%) y convulsiones (3%)²³. En estudios prospectivos de pacientes adultos con Lupus eritematoso sistémico y anticuerpos anti-fosfolípido demostraron una asociación con alteraciones cognitivas persistentes especialmente en las áreas de atención, velocidad psicomotora y función ejecutiva²². El SAAF causa potencialmente tratable de una variedad de enfermedades neurológicas, y se recomienda para medir

rutinariamente los anticuerpos anti fosfolípido en niños con trastornos neurológicos inexplicables.²³

Otras manifestaciones.

Son manifestaciones que se presentan con menor frecuencia, pero que se han reportado en pacientes con Síndrome de Anticuerpos Anti fosfolípido. Las manifestaciones cardíacas son frecuentes en pacientes adultos y representan el 11% de las manifestaciones en esta población². Incluyen enfermedad valvular, enfermedad arterial coronaria oclusiva, cardiomiopatía, trombosis intracardiaca y Libman-Sacks, estas manifestaciones son raras en pacientes pediátrico¹. En cuanto a las manifestaciones a nivel renal, los anticuerpos anti-fosfolípidos se correlacionan con lesiones por vasculopatía de la arteria renal e isquemia renal crónica y se le conoce como Nefropatía asociada al SAAF, hay microangiopatía trombótica, y se caracteriza por hipertensión arterial, falla renal aguda, proteinuria y pérdida de la función renal, se ha reportado hasta en un 6% de los pacientes¹. La embolia pulmonar e infarto pulmonar constituyen la manifestación más frecuente a nivel respiratorio representan del 30 a 40% de las manifestaciones, pudiendo conducir a la hipertensión pulmonar. Una manifestación poco frecuente es la hemorragia intra- alveolar⁴³. Manifestaciones a nivel gastrointestinal son asociadas a trombosis y representan el 72%, la afección suprarrenal solo se presenta en el 8% de los pacientes adultos y se asocian con la oclusión de vasos hepáticos, mesentéricos, intestinales y suprarrenales^{1,25}. Las manifestaciones osteoarticulares, son poco frecuentes, entre las que se encuentran necrosis avascular del hueso, fracturas no traumáticas y necrosis de la médula ósea²⁶.

Síndrome anti fosfolípido catastrófico

El SAAF catastrófico es una variante del SAAF, rara que representa en la población adulta menos del 1% y se reportan pocos casos en pacientes pediátricos¹⁷. Es potencialmente mortal. Se define como una forma acelerada de trombosis causando falla orgánica múltiple a pesar de tratamiento. Se presenta en menos del 1% de los pacientes adultos y se ha reportado algunos casos en pacientes pediátricos. En su mayoría asociados con un proceso infeccioso precipitante. El cuadro clínico está caracterizado por oclusión de la microvasculatura de forma masiva, afectando riñón, hígado, SNC, corazón, pulmón y piel²⁵.

- Laboratorio

Debido a la variabilidad de las manifestaciones clínicas de SAAF el diagnostico debe realizarse apoyado en estudios de laboratorio. Por esta razón se necesitan pruebas de laboratorio con alta sensibilidad y alta especificidad. Los criterios de laboratorio actuales comprenden tres tipos de pruebas: (i) detección de los aPL como inhibidores de la coagulación, anticoagulante lúpico (LAC), (ii) detección de anticuerpos anticardiolipina (aCL), y (iii) determinación de anticuerpos contra B2 - glicoproteína I (ab2GPI)²⁷.

Anticoagulante lúpico

Mide la habilidad de los anticuerpos antifosfolípidos para prolongar las reacciones de la coagulación dependientes de fosfolípidos. La positividad del anticoagulante lúpico se atribuye a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos in vitro. No obstante, debe tenerse presente que el déficit de factores de coagulación o la presencia de otros inhibidores de los factores de coagulación, que prolongan también los tiempos de coagulación^{27, 28}.

La identificación del anticoagulante lúpico se debe realizar siguiendo estos pasos^{27, 28}:

1. Demostración de un resultado anormal de alguna de las pruebas de tamizaje dependientes de fosfolípidos (tiempo parcial de tromboplastina, el tiempo de veneno de víbora de Russell, el tiempo de coagulación con kaolín o el tiempo de protrombina con diluciones)
2. Falta de corrección de la prolongación de los tiempos de coagulación en las pruebas de diluciones con plasma normal (pobre en plaquetas)
3. Disminución o corrección del tiempo de coagulación, en una prueba de tamizaje, al agregar un exceso de fosfolípidos o por la utilización de fosfolípidos en fase hexagonal (un fenómeno que sólo se observa en presencia de anticoagulante lúpico)
4. La exclusión de otras coagulopatías.

La determinación de anticoagulante lúpico se ve afectada en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales o con heparina²⁷.

Anticuerpos anticardiolipina y B2 glicoproteína

La prueba de anticuerpos anticardiolipina se desarrolló en 1983 y posteriormente fue estandarizada por varios grupos. En 1990, tres grupos de investigadores encontraron que el incremento del valor de las lecturas que se observa cuando se usa suero de bovino en el diluyente de las muestras, se debía a la presencia de anticuerpos específicos contra la $\beta 2$ glicoproteína I. La $\beta 2$ glicoproteína I es una proteína de 50 kDa presente en el suero fetal o adulto bovino, que se une a los fosfolípidos cargados negativamente. Ahora se sabe y se acepta que los sueros de los pacientes con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido, contienen una mezcla de anticuerpos específicos contra la $\beta 2$ glicoproteína I. Desde que la prueba de anticardiolipina se describió por primera vez, se cuestionó la validez de sus resultados. La prueba además de ser positiva en pacientes con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido, se encuentra elevada en pacientes que padecen otras enfermedades autoinmunes e infecciosas, otro de los problemas que se han descrito con la detección de anticuerpos anticardiolipina^{27,28}

La prueba que detecta anticuerpos anti- $\beta 2$ glicoproteína I, es un ELISA indirecto que utiliza como antígeno la $\beta 2$ glicoproteína I pegado al plato de microtitulación. La especificidad clínica de los anticuerpos anti- $\beta 2$ glicoproteína I varía entre 30% y 82%. Para el diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido, la prueba de los anticuerpos anti- $\beta 2$ glicoproteína I, es más específica que los anticuerpos anticardiolipina determinados por ELISA^{27, 29}.

La ejecución y la interpretación adecuada de los resultados de laboratorio son fundamentales en el diagnóstico de SAAF. Las pruebas para la detección de anticuerpos

anti fosfolípido (LAC, ACL, ab2GPI) debe limitarse a los pacientes que tienen una probabilidad de tener SAAF, una búsqueda generalizada de AAF no es recomendable para evitar hallazgos incidentales²⁷

- **Tratamiento.**

Actualmente se recomienda tratar al SAAF con anticoagulación oral a largo plazo y la combinación de aspirina y heparina en el caso de las manifestaciones trombóticas. En cuanto a las manifestaciones no trombóticas y que no se encuentran en los criterios de clasificación para SAAF no hay tratamientos establecidos debido a la escasa o inexistente evidencia. Otro grupo de pacientes son aquellos que no cumplen los criterios serológicos o tiene niveles bajos de anticuerpos anti fosfolípidos para los que tampoco existe un consenso para el tratamiento^{1, 30}.

Trombopprofilaxis secundaria

Se utiliza la terapia de anticoagulación a largo plazo para los pacientes con SAAF definido (pacientes con eventos de trombosis y aFL positivos en 2 ocasiones). Estos pacientes con SAAF definido y un primer episodio trombótico venoso deben recibir terapia de anticoagulación oral a largo plazo manteniendo un índice internacional normalizado (INR) entre 2.0 – 3.0. Pacientes con SAAF definido y un evento trombótico arterial el INR debe mantenerse entre 3.0 – 4. 0, por lo que en estos pacientes se utiliza terapia de anticoagulación de alta intensidad, esto incrementa el riesgo de hemorragia en los pacientes. El tiempo de duración de la terapia de anticoagulación es indefinido. En cuanto a los anticoagulantes directos orales (DOAS), como inhibidores directos de la trombina (por ejemplo dabigatran) y los inhibidores directos del factor X activado (como rivaroxaban, apixaban y edoxabán) para la trombopprofilaxis está bajo investigación^{1, 30}.

Síndrome anti fosfolípido seronegativo

Son aquellos pacientes con criterios clínicos, pero con determinación de los anticuerpos anti fosfolípidos persistentemente negativos. Los pacientes con SAAF seronegativos con trombosis recurrente necesitan terapia de anticoagulación a largo plazo, y las mujeres con SAAF seronegativos y pérdidas de embarazos recurrentes debe recibir el tratamiento estándar³⁰

Perdida de la positividad para Anticuerpos anti fosfolípido

Son aquellos pacientes que inicialmente dieron positivo para anticuerpos anti fosfolípido y posteriormente la pruebas fueron negativas. La terapia anticoagulante a largo plazo se sugiere se retire en estos pacientes por el riesgo de hemorragia, pero aún se necesitan más estudios. Sin embargo, la cuestión de si el tratamiento debe interrumpirse después de la desaparición espontánea de la aPL se necesita más estudios³⁰.

Casos refractarios

En los pacientes con trombosis recurrentes no existe la anticoagulación óptima y no hay evidencia suficiente para su manejo. Se han establecido algunas recomendaciones de acuerdo a lo reportado en la literatura como mantener un INR adecuado (monitoreo frecuente para asegurar el INR entre 2.0-3.0). En pacientes con INR adecuado pero con recurrencia de la trombosis, el segundo paso debe ser aumentar la intensidad de la anticoagulación (INR > 3,0). En pacientes que no pueden alcanzar un INR adecuado o aquellos que experimentan una trombosis recurrente a pesar de la terapia de anticoagulación de alta intensidad, se sugiere el cambio de la anticoagulación oral por HBPM o la adición de aspirina o hidroxicloroquina, pero esta recomendación no es basada en la evidencia. Rituximab se ha usado en unos pocos pacientes con SAAF primario con el fin de disminuir el título de anticuerpos anti fosfolípidos con una eficacia variable³⁰

Manifestaciones hematológicas

La trombocitopenia en SAF suele ser moderada, por lo que en la mayoría de las ocasiones no amerita tratamiento. En caso de trombocitopenia severa y hemorragias se da el mismo manejo que para purpura trombocitopenica inmune, como son los esteroides, inmunoglobulina IV, agentes inmunosupresores y la esplenectomía. En pacientes con trombocitopenia pero con anticuerpos anti fosfolípidos positivos, tienen riesgo de trombosis, por lo tanto, la tromboprolifaxis primaria con aspirina o hidroxicloroquina podría ser necesaria. En el caso de la coexistencia de trombosis y un evento hemorrágico asociado con trombocitopenia la terapia de anticoagulación se inicia cuando el recuento de plaquetas ha llegado a niveles seguros ($> 50 \times 10^9 / l$). Con respecto a la anemia hemolítica autoinmune los esteroides, agentes inmunosupresores, inmunoglobulina IV, esplenectomía y Rituximab se han utilizado con adecuada respuesta³⁰

Manifestaciones neurológicas.

Los medicamentos antiplaquetarios o anticoagulantes no están indicados para estas manifestaciones neurológicas no vasculares. El tratamiento sintomático con fármacos antidopaminérgicos son eficaces para la corea. No hay un tratamiento estándar para las manifestaciones neurológicas por lo tanto el papel de los fármacos como esteroides, agentes inmunosupresores o rituximab es desconocida. Manifestaciones neurológicas como características atípicas de la esclerosis múltiple o la mielitis transversa se puede dar antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes durante 6 meses, además de los esteroides y agentes inmunosupresores³⁰

Enfermedad valvular cardíaca

El uso de anticoagulantes, antiplaquetarios e inmunosupresores no son capaces de revertir las lesiones valvulares establecidas o prevenir su aparición. Sin embargo, se carece de evidencia sobre los efectos beneficiosos de corticoesteroides e inmunosupresores para la enfermedad cardíaca valvular. En el 10º Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos se recomendó el uso de terapia de anticoagulación y ASA en los pacientes con SAAF y alto riesgo de eventos

tromboembólicos secundarios a la enfermedad cardíaca valvular y no recomiendan el uso de esteroides ^{1,30}.

Nefropatía asociada a aFL

En el caso de la nefropatía asociada a aFL debe administrarse la terapia de anticoagulación para prevenir trombosis recurrentes renales o en cualquier otro territorio vascular. La EULAR (European League Against Rheumatism) y la European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association recomienda la hidroxiclороquina, antiagregante plaquetario o anticoagulante debe ser considerado en pacientes con nefritis por lupus y nefropatía asociada al SAAF. En cualquier caso de nefropatía asociada al SAAF, debe tenerse control de la presión arterial y la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina es recomendable ^{1,30}.

Actualmente, el tratamiento de pacientes con SAAF se basa en la terapia a largo plazo con anticoagulantes orales para las manifestaciones trombóticas y la combinación de ASA y HBPM para prevenir manifestaciones obstétricas. En el caso de las manifestaciones no trombóticas que no se encuentran dentro de los criterios de clasificación no hay mucha evidencia actual respecto a su manejo y muchas veces el tratamiento es basado en el criterio clínico

En la actualidad existen pocos estudios en pacientes pediátricos, sobre las manifestaciones clínicas y de laboratorio del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Primario, por lo que el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital Centro Médico Nacional La Raza Dr. Gaudencio González Garza, desea realizar este estudio para identificar cuáles son las manifestaciones clínicas y de laboratorio iniciales de los pacientes con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido primario entendidos en esta unidad durante el periodo marzo 2015 a junio 2016.

III. JUSTIFICACIÓN.

El Síndrome de Anticuerpos anti fosfolípidos primario es una patología reumatológica en la que dentro de sus criterios de clasificación se encuentran la trombosis arterial o venosa o antecedente de pérdidas fetales recurrentes, además de la positividad de los anticuerpos anti fosfolípido (anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y β 2- glucoproteína I) en 2 ocasiones con una diferencia de 12 semanas.

En la etapa pediátrica, identificar el Síndrome de anticuerpos anti-fosfolípido es complicado, ya que las manifestaciones de trombosis arterial o venosa o pérdidas fetales recurrentes no son las manifestaciones más comunes. Las manifestaciones varían desde hematológicas, dermatológicas, neurológicas y otras menos frecuentes (trombóticas, cardíacas, pulmonares, renales y osteoarticulares), además de sus complicaciones como son el Síndrome de Anticuerpos Anti-fosfolípido Catastrófico o la microangiopatía trombótica asociada a Síndrome de Anticuerpos Anti-fosfolípido, por lo tanto el desconocimiento de las otras manifestaciones no trombóticas que se presentan frecuentemente en la edad pediátrica llevan en ocasiones a un diagnóstico tardío.

Por tal motivo la intención en este proyecto es identificar las manifestaciones clínicas y de laboratorio iniciales en pacientes pediátricos con Síndrome de anticuerpos Anti-fosfolípido Primario.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio iniciales de los pacientes con Síndrome de Anticuerpos anti-fosfolípido primario en pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica en el Hospital Centro Médico Nacional la Raza Dr. Gaudencio González Garza?

V. OBJETIVOS.

General:

Determinar las características clínicas y de laboratorio iniciales de los pacientes con Síndrome de Anti-fosfolípido Primario atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza.

Específicos:

1. Determinar las características demográficas de los pacientes con Síndrome de Anti-fosfolípido Primario atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital CMN La Raza Dr. Gaudencio González
2. Identificar cuáles fueron los tratamientos iniciales otorgados a los pacientes con Síndrome de Anti-fosfolípido Primario atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio.

Estudio descriptivo, Observacional, Retrospectivo, Transversal

2. Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de Síndrome Anti fosfolípidos primario en seguimiento por el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza durante el periodo Enero 2000 a Junio 2016.

3. Lugar donde se realizó el estudio

Departamento de Reumatología Pediátrica de UMAE Hospital General de CMN "La Raza".

4. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos anti-fosfolípidos primario de acuerdo a los Criterios de SAAF de Alarcón – Segovia (1992)¹⁴ o con positividad para anticuerpos anti-fosfolípido (anticardiolipina, anticoagulante lúpico) y manifestaciones clínicas no trombóticas de SAAF atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza.
- Pacientes de 1 mes a 16 años de edad, ambos sexos.
- Pacientes con expediente clínico completo.

5. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos anti-fosfolípidos secundario.
- Pacientes mayores de 16 años.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

6. Tamaño de la muestra.

No probabilístico y por conveniencia.

Se incluyeron todos los pacientes con SAAF primario en seguimiento el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza durante el periodo Enero 2000 a Junio 2016. En total fueron 19 pacientes.

7. Variables de estudio.

Se incluyeron variables demográficas, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio y tratamiento iniciales en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos Anti fosfolípidos primario atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza.

VII. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Nivel de medición	Indicadores
Características demográficas	<p>Edad; Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona³¹</p> <p>Sexo: Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo: sexo masculino y sexo femenino³¹</p>	<p>Edad; Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad</p> <p>Sexo : Lo referido en el expediente clínico</p>	<p>Cuantitativas continúa. Numérica</p> <p>Cualitativa nominal. Dicotómica</p>	<p>Edad: en años</p> <p>Masculino Femenino</p>
Manifestaciones clínicas.	<p>Conjunto de signos y síntomas que se presentan en un paciente a causa de una patología específica ^{1, 17-26,32}.</p>	<p>1. Trombosis. Manifestación trombotica venosa o arterial que se presente como manifestación inicial en el paciente.</p> <p>2. Hematológico. Manifestación hematológica que se presente de manera inicial en el paciente</p> <p>3. Dermatológico. Manifestación</p>	<p>Cualitativa. Nominal. Politómica</p>	<p>a. Venosa. - Trombosis venosa profunda en extremidades (especificar sitio _____). - Tromboflebitis superficial. - Trombosis de la vena cava superior o inferior - Tromboembolia pulmonar - Trombosis del seno venoso cerebral - Trombosis de la venas de la retina - Síndrome de Budd – Chiari. - Hipoadrenalismo - Enfermedad de Addison</p> <p>b. Arterial - Isquemia arterial en extremidades (especificar sitio _____) - Ataque isquémico transitorio. - Encefalopatía isquémica aguda - Trombosis de las arterias de la retina. - Trombosis de la arteria renal. - Trombosis microangiopática renal - Infarto al miocardio - Infarto hepático. - Trombosis de la arteria mesentérica - Infarto en hueso.</p> <p>a. Trombocitopenia. (Menos de $150 \times 10^9/L$) b. Anemia hemolítica autoinmune (prueba de Coombs positiva y reticulocitosis) c. Leucopenia. (Menos de $4.5 \times 10^9/L$) d. Linfopenia (Menos de $1.5 \times 10^9/L$) d. Síndrome de Fisher Evans (AHA1+Trombocitopenia Menos de $150 \times 10^9/L$) f. Síndrome de anticoagulante lúpico con hipoprotrombinemia (Anticoagulante lúpico positivo más de + actividad de FII menos 50%)</p> <p>a. Livedo reticularis b. Ulceras cutáneas</p>

		<p>dermatológica que se presente como manifestación inicial en el paciente</p> <p>4. Neurológico. Manifestación neurológica que se presente como manifestación inicial en el paciente</p> <p>5. Otras manifestaciones. Otras manifestaciones (cardiacas, pulmonares, renales, osteomusculares y abortos) que se presenten de manera inicial en el paciente.</p>		<p>c. Fenómeno de Raynaud.</p> <p>a. Epilepsia. b. Migraña c. Corea. d. Defectos cognitivos. e. Enfermedades psiquiátricas (especificar _____) f. Mielitis transversa g. Esclerosis múltiple like h. Pérdida de audición neurosensorial i. Síndrome de Guillain-Barré</p> <p>a. Enfermedad valvular cardiaca b. Oclusión coronaria c. Trombosis intracardiaca. d. Cardiomiopatía e. Endocarditis de Libman-Sacks f. Infarto pulmonar g. nefropatía asociada a síndrome anti-fosfolípidos h. Necrosis avascular de hueso. i. Fracturas no traumáticas j. Abortos espontáneos</p>
Laboratorio	<p>1. Tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa). Mide la actividad de la vía extrínseca (actividad factor IX) y de la vía común (factor II, X y cofactores) de la cascada de coagulación^{28, 29}.</p> <p>2. Anticoagulante lúpico (AL). Autoanticuerpo de clase IgG, IgA o IgM, se comporta como un inhibidor adquirido de la coagulación, prolonga las pruebas de la coagulación dependientes de fosfolípidos in vitro y confiere mayor riesgo de trombosis in vivo^{27, 28}</p> <p>3. Anticardiolipinas (ACL). Anticuerpos que reconocen y atacan la cardiolipina, un tipo de fosfolípido cargado negativamente que se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias. Inmunoglobulina adquirida asociada a la formación de coágulos^{27, 28}</p>	<p>1. Tiempo parcial de tromboplastina activada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal si se encuentra dentro de los rangos establecidos para el testigo • Prolongado si es mayor al reportado para el testigo y no corrige con diluciones. <p>2. Anticoagulante lúpico. Positivo en más de 2 ocasiones con diferencia de 12 semanas.</p> <p>3. Anticardiolipinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativas. Cuando se determinan los isotipos IgG e IgM y se reportan negativas de acuerdo a los rangos establecidos por el laboratorio • Positivas. Cuando se determinan los isotipos IgG e IgM y se reportan positivas con títulos moderados o altos de acuerdo a los rangos establecidos por el 	<p>Cualitativa. Nominal. Dicotómica.</p>	<p>1. Tiempo parcial de tromboplastina activada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal (14 seg. o menos) • Prolongado. (más de 14seg) <p>2. Anticoagulante lúpico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positivo (mayor a 1.2ratios) • Negativo (menor a 1.2 ratios) <p>3. Anticardiolipinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positivo (aCL IgG Positivo moderado: 31-50 GPL U/ml Positivo alto: mayor 50 GPL U/ml) (aCL IgM Positivo moderado: 11-15 MPL U/ml Positivo alto: mayor 15 MPL U/ml) • Negativo. (aCL IgG Negativo: menor de 20 GPL U/ml Positivo bajo: 20-30 GPL U/ml) (aCL IgM Negativo: menor de 7 MPL U/ml Positivo bajo: 7-10 MPL U/ml)

	<p>4. VDRL (<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>). Prueba de fluctuación que determina anticuerpos antitreponémicos mediante el antígeno de cardiolipinas. Puede reportarse de forma cualitativa o cuantitativa²⁷</p>	<p>laboratorio en 2 determinaciones con diferencia de 12 semanas.</p> <p>4. VDRL.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativo. Cuando la prueba de determinación se reporta negativa. • Positivo. Cuando la prueba de determinación se reporta positiva. 		<p>4. VDRL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positivo (Positivo) • Negativo (Negativo)
Tratamiento	<p>Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad^{1,30,32}</p>	<p>Tratamiento que recibió el paciente con diagnóstico de Síndrome de anticuerpos Anti fosfolípido primario al inicio de la enfermedad</p>	<p>Cualitativa. Nominal. Dicotómica</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulante <ul style="list-style-type: none"> • Si • No 2. Anti agregante plaquetario <ul style="list-style-type: none"> • Si. • No. 3. Inmunosupresor <ul style="list-style-type: none"> • Si • No 4. Esteroide <ul style="list-style-type: none"> • Si • No. 5. Terapia biológica <ul style="list-style-type: none"> • Si • No

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizara estadística descriptiva con cálculo de media, frecuencias y porcentajes.
Se usara el programa Microsoft Excel 2010 para la captura de datos de cada paciente
Con el programa SPSS versión 15 se realizara el análisis estadístico de los resultados.

IX. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Del registro de hospitalización y consulta externa del servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza se identificaron los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos anti-fosfolípido primario y aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión se realizó la revisión del expediente clínico.

En la hoja de recolección de datos (anexo 1) se obtuvo la información de las características demográficas, manifestaciones clínicas, datos de laboratorio y tratamiento iniciales de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos anti-fosfolípidos primario atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza.

X. RECURSOS

1. Recursos humanos

a) Asesor de Tesis, Dr. Alfonso Torres Jiménez, médico adscrito al servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Diseña protocolo, analizará resultados, realizará discusión y conclusiones, valorará la posibilidad de publicación.

b) Tesista Dra. Alejandra Velázquez Cruz residente de 2º. Año de la subespecialidad médica Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Elabora protocolo, revisará los expedientes y captura los datos en la hoja de recolección.

2. Recursos materiales

La hoja de recolección de datos serán financiados por los investigadores para la realización de recolección de datos de los expedientes de los pacientes con Síndrome Anti fosfolípido primario atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, lo cual no genera mayor gasto para el hospital.

3. Recursos económicos:

El material de papelería, (lápices, hojas) será proporcionado por el investigador. Las computadoras son propiedad de los médicos que realizan el protocolo.

4. Factibilidad

En el servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS se atienden pacientes con diagnóstico de Síndrome de Anti fosfolípido primario con edades entre 1 mes y 16 años por lo que es factible realizar el estudio, se cuenta con un archivo para obtener expedientes

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se llevará a cabo el estudio de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki, la ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables. (Anexo 2)

El estudio se someterá a valoración por el Comité de investigación, de la UMAE "Hospital Centro Médico Nacional La Raza".

XII. RESULTADOS.

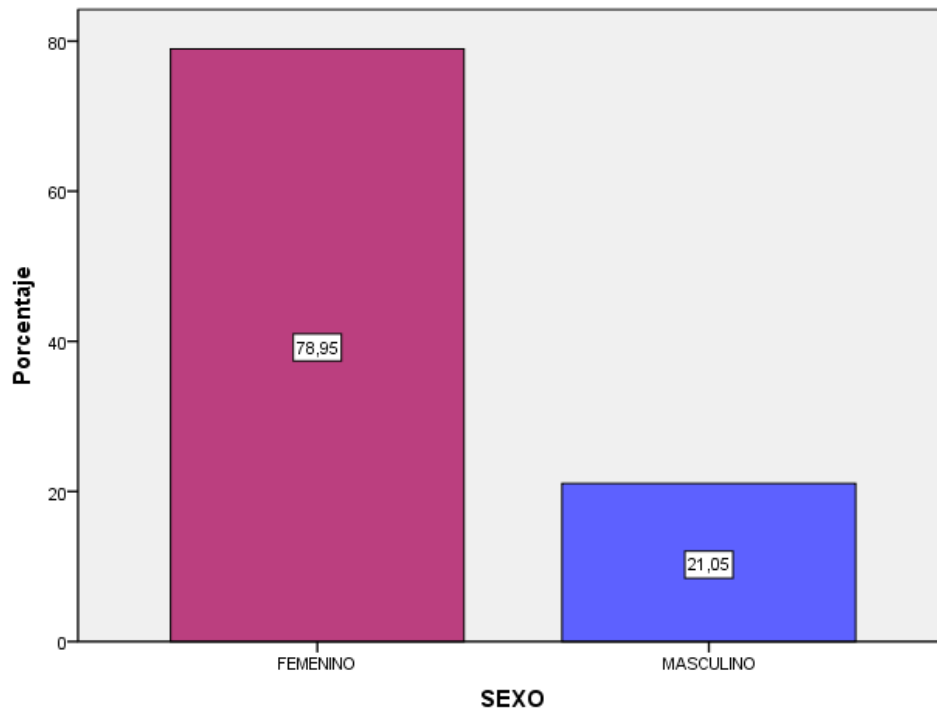
Datos demográficos

Se revisaron 19 expedientes de pacientes con diagnóstico de SAAF primario de los cuales 15 (78.95%) fueron de sexo femenino y 4 (21.05%) de sexo masculino, con una relación hombre: mujer 1: 3.75 (Tabla y Grafica 1)

TABLA 1. SEXO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos FEMENINO	15	78,9	78,9	78,9
MASCULINO	4	21,1	21,1	100,0
Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 1. SEXO

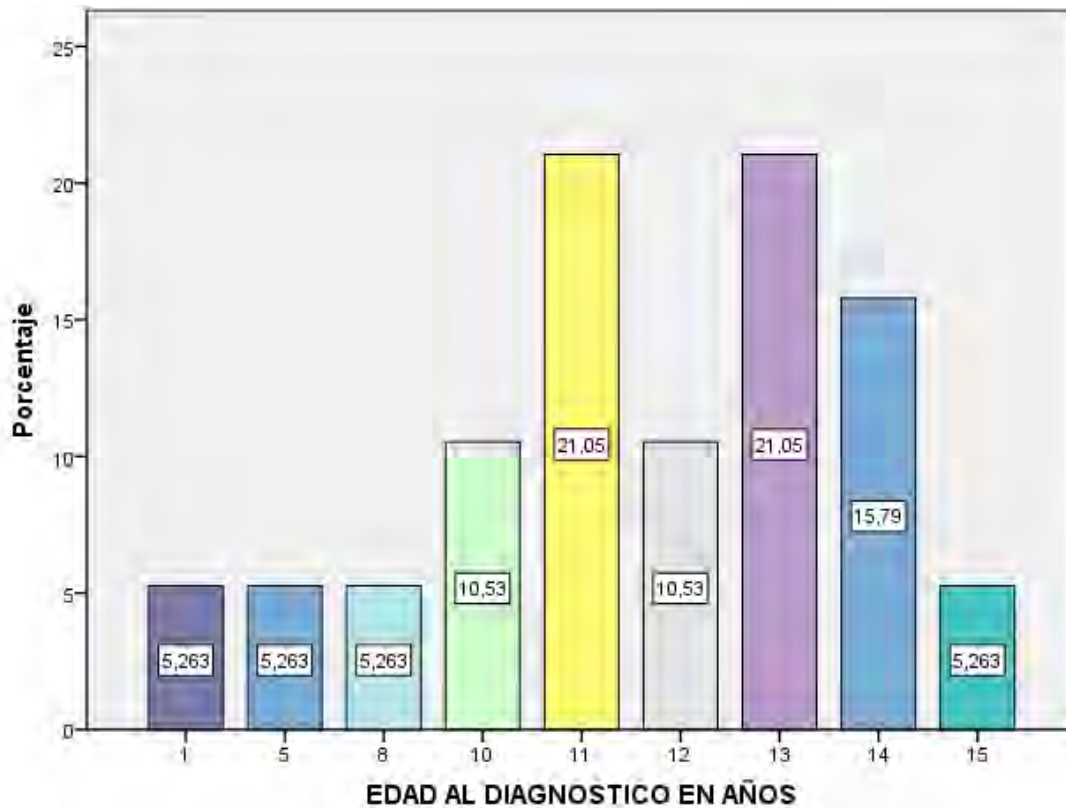


La edad mínima al diagnóstico fue de 1 año y máxima de 15 años, con la siguiente frecuencia 1 año de edad , 1 paciente (5,3%); 5 años, 1 paciente (5.3%); 8 años, 1 paciente (5.3%), 10 años, 2 pacientes (10.5%); 11 años, 4 pacientes (21.1%); 12 años, 2 pacientes (10.5%); 13 años, 4 pacientes (21.1%); 14 años, 3 pacientes (15.8%), 15 años, 1 paciente (5.3%) y una edad media al diagnóstico de 11.1 años (Tabla y Grafica 2)

TABLA 2. EDAD AL DIAGNOSTICO EN AÑOS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	5,3	5,3	5,3
	5	5,3	5,3	10,5
	8	5,3	5,3	15,8
	10	10,5	10,5	26,3
	11	21,1	21,1	47,4
	12	10,5	10,5	57,9
	13	21,1	21,1	78,9
	14	15,8	15,8	94,7
	15	5,3	5,3	100,0
Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 2. EDAD AL DIAGNÓSTICO

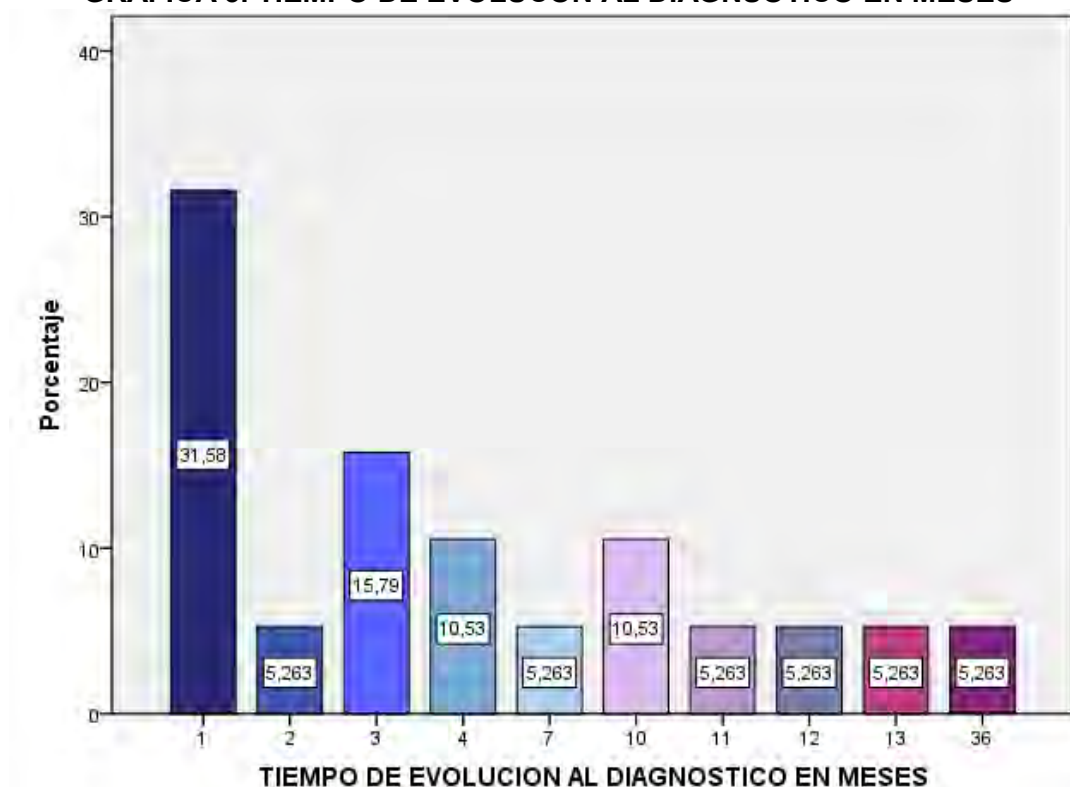


En cuanto al tiempo de evolución en meses al momento del diagnóstico fue un mínimo de 1 mes con un máximo de 36 meses, 1 mes de evolución, 6 pacientes (31.6%) siendo este el tiempo de evolución más frecuente al momento del diagnóstico; 2 meses, 1 paciente (5.3%), 3 meses, 3 pacientes (15.8%); 4 meses, 2 pacientes (10.5%); 7 meses, 1 paciente (5.3%); 10 meses, 2 pacientes (10.5%); 11 meses, 1 paciente (5.3%); 12 meses, 1 paciente (5.3%); 13 meses, 1 paciente (5.3%); 36 meses, 1 paciente (5.3%) y con un tiempo de evolución con una media de 6.53 meses (Tabla y Grafica 3)

TABLA 3. TIEMPO DE EVOLUCION AL DIAGNOSTICO EN MESES

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 1	6	31,6	31,6	31,6
2	1	5,3	5,3	36,8
3	3	15,8	15,8	52,6
4	2	10,5	10,5	63,2
7	1	5,3	5,3	68,4
10	2	10,5	10,5	78,9
11	1	5,3	5,3	84,2
12	1	5,3	5,3	89,5
13	1	5,3	5,3	94,7
36	1	5,3	5,3	100,0
Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 3. TIEMPO DE EVOLUCIÓN AL DIAGNOSTICO EN MESES



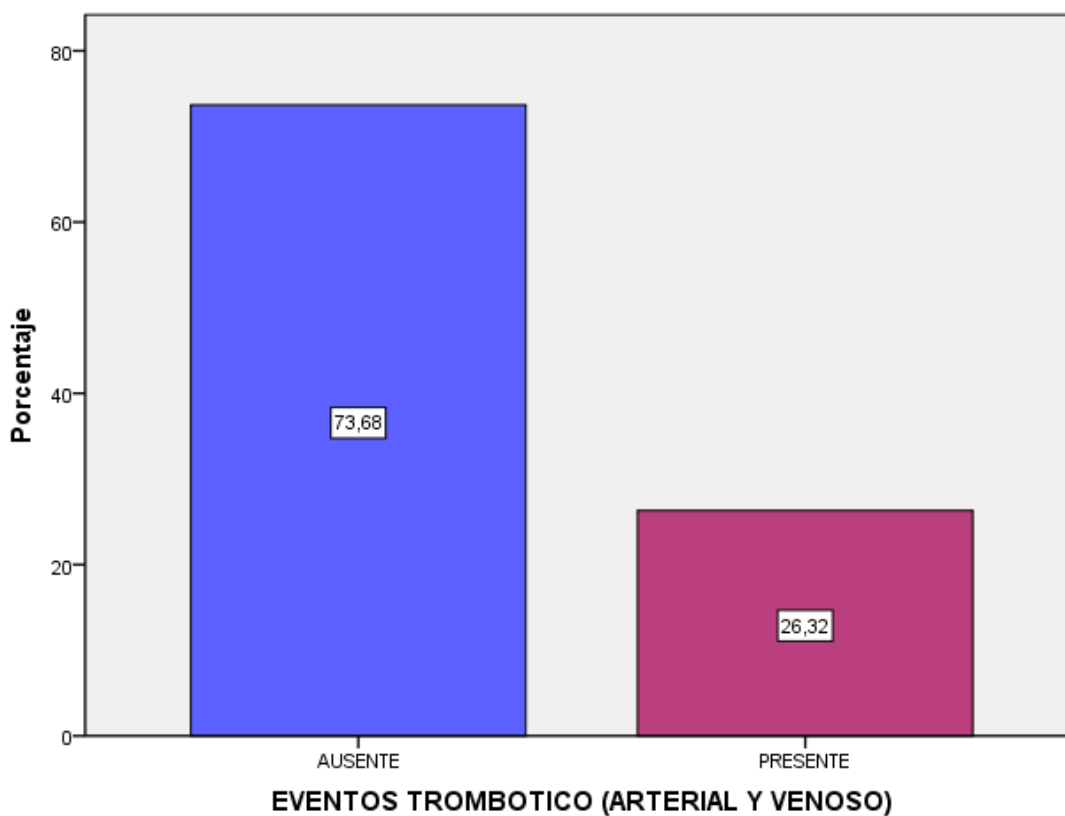
Manifestaciones clínicas.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, de nuestros 19 pacientes solo 5 (26.3%) presentaron eventos tromboticos arterial y venoso (Tabla y Grafica 4)

TABLA 4. EVENTOS TROMBOTICOS (ARTERIAL Y VENOSO)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	14	73,7	73,7	73,7
	PRESENTE	5	26,3	26,3	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 4. EVENTOS TROMBOTICOS (ARTERIAL Y VENOSO)

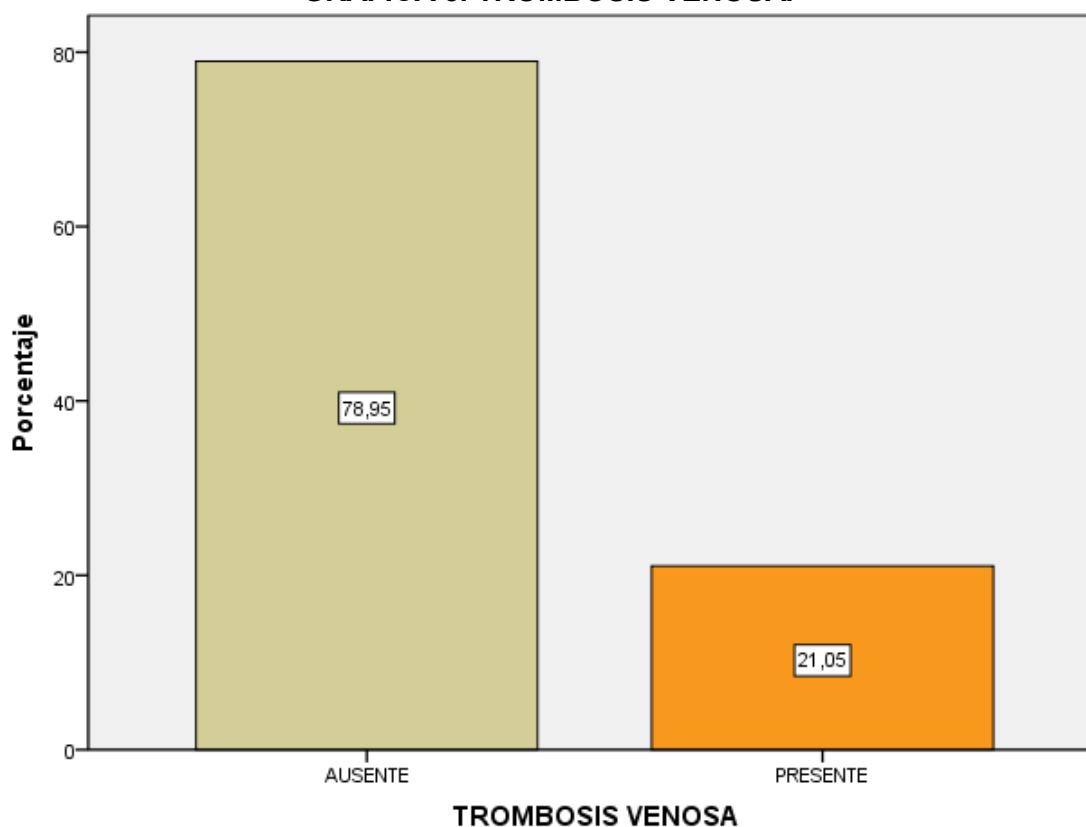


De los 5 eventos trombóticos 4 (80%) fueron trombosis venosas profundas en extremidades, que representa el 21.1% de nuestra población total de pacientes con diagnóstico de SAAF primario (tabla y Grafica 5). Los 4 casos de trombosis venosa profunda en extremidades fueron vena femoral derecha, 2 pacientes (50%); vena iliofemoral izquierda, 1 paciente (25%) y vena femoral común, 1 paciente (25%).

TABLA 5. TROMBOSIS VENOSA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	15	78,9	78,9	78,9
	PRESENTE	4	21,1	21,1	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 5. TROMBOSIS VENOSA.

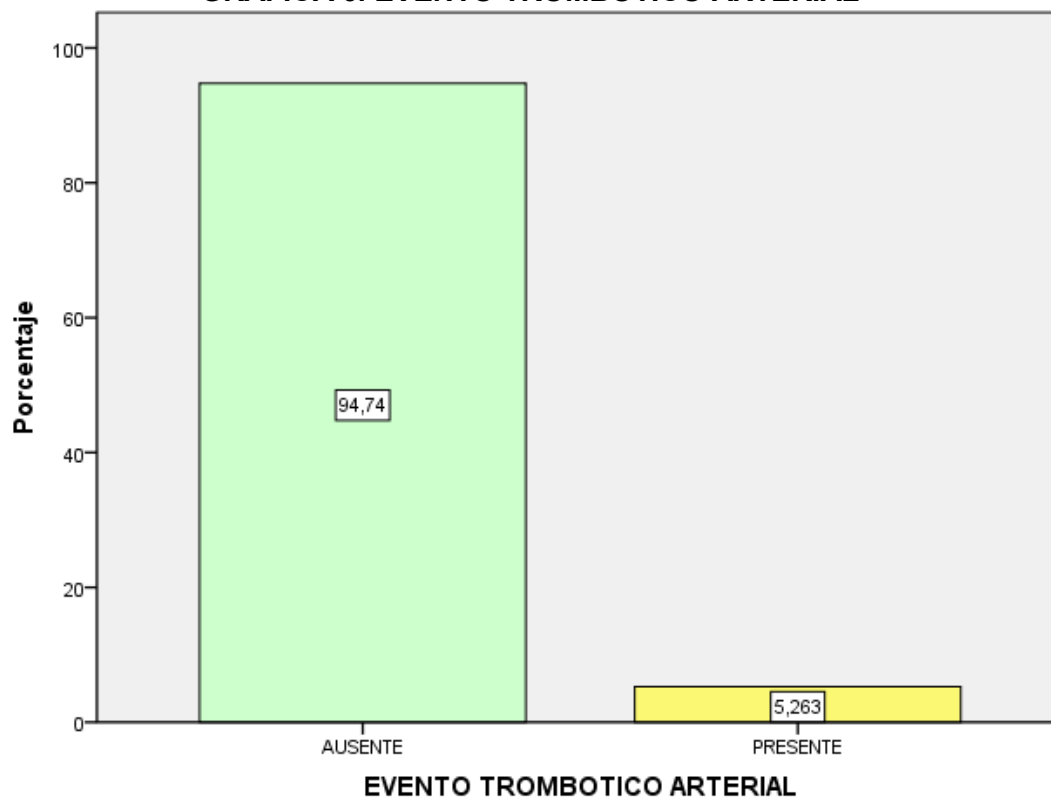


Solamente se presentó 1 evento trombótico arterial (20%) del total de los 5 eventos trombóticos que se presentaron en nuestros pacientes con diagnóstico de SAAF primario y fue en la arteria cerebral media, representa el 5.3% del total de la muestra (Tabla y Grafica 6).

TABLA 6. TROMBOSIS ARTERIAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	18	94,7	94,7	94,7
	PRESENTE	1	5,3	5,3	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 6. EVENTO TROMBOTICO ARTERIAL

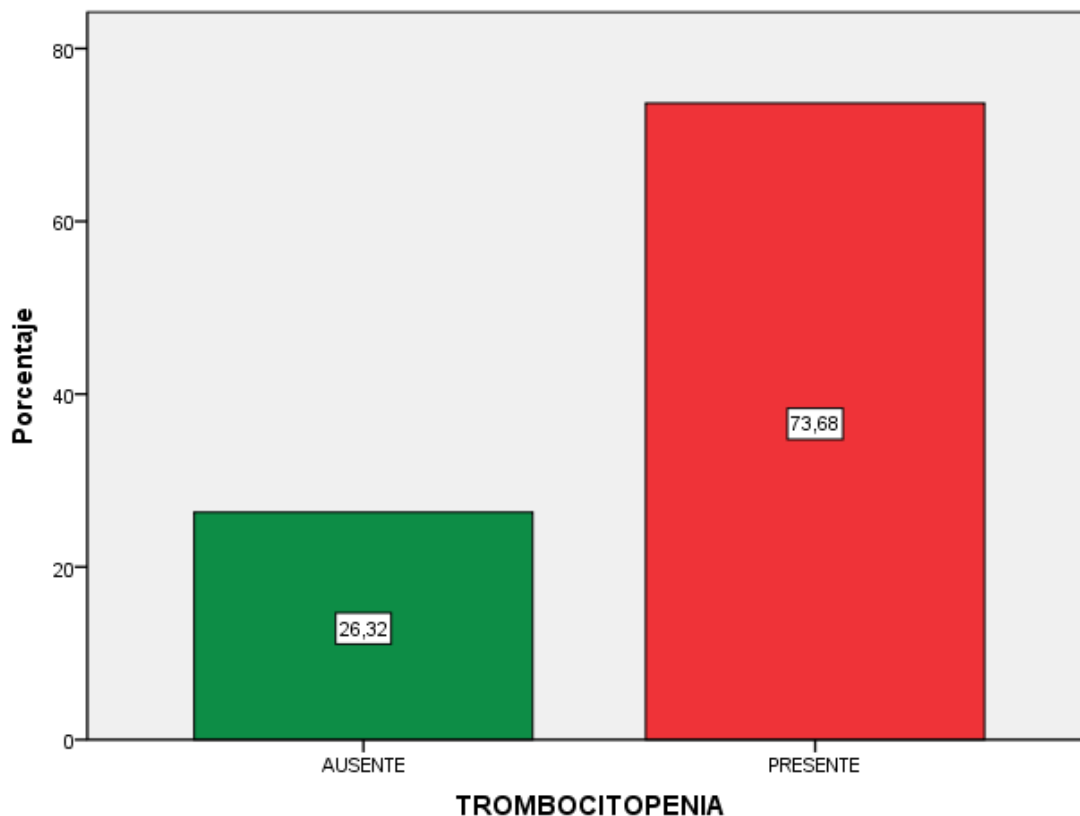


En cuanto a las manifestaciones no trombóticas, la trombocitopenia se presentó en 14 (73.7%) de los 19 pacientes (Tabla y Grafica 7), con un conteo mínimo plaquetario de $3000/\text{mm}^3$, una máxima de $315000/\text{mm}^3$, y una media de $117105.26/\text{mm}^3$. Y de estos 14 casos, 3 (21.42%) fueron asociados a Síndrome de Fisher – Evans.

TABLA 7. TROMBOCITOPENIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	5	26,3	26,3	26,3
	PRESENTE	14	73,7	73,7	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 7. TROMBOCITOPENIA

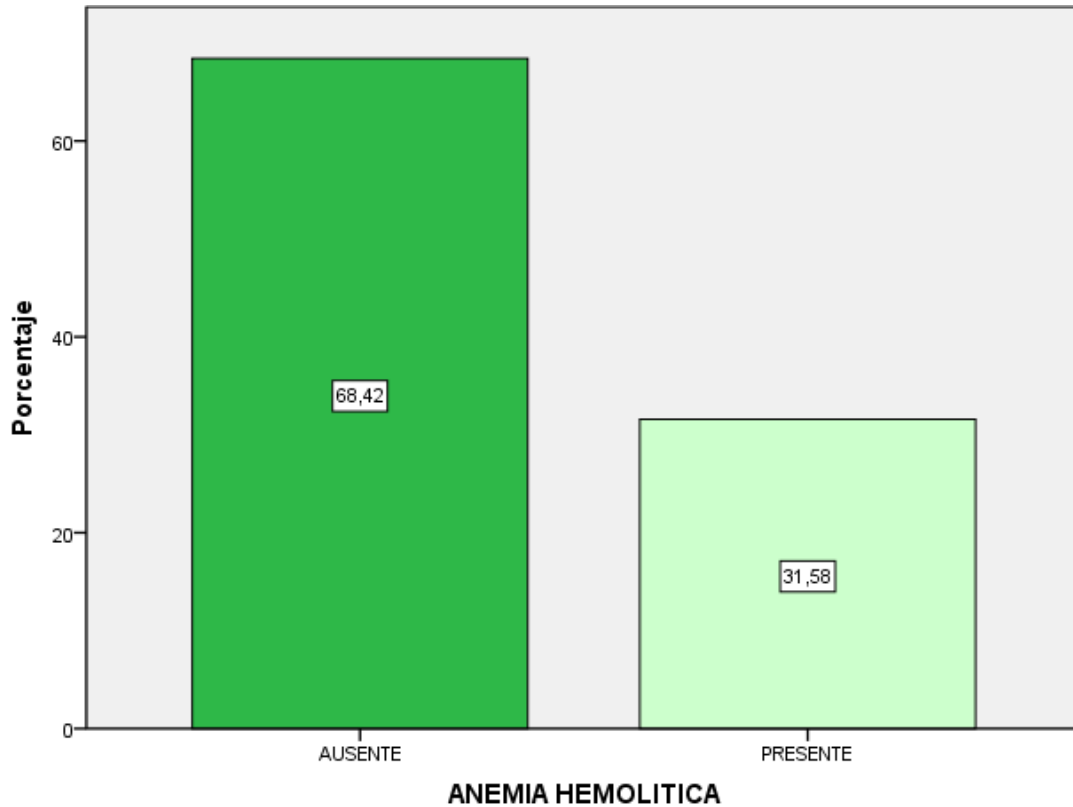


Solo 6 (31.6%) de los 19 pacientes presentaron anemia hemolítica (Tabla y Grafica 8). De estos 6 casos 3 (50%) fueron asociados a Síndrome de Fisher- Evans y 3 (50%) a Anemia Hemolítica Autoinmune por anticuerpos fríos.

TABLA 8. ANEMIA HEMOLITICA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	13	68,4	68,4	68,4
	PRESENTE	6	31,6	31,6	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 8. ANEMIA HEMOLÍTICA

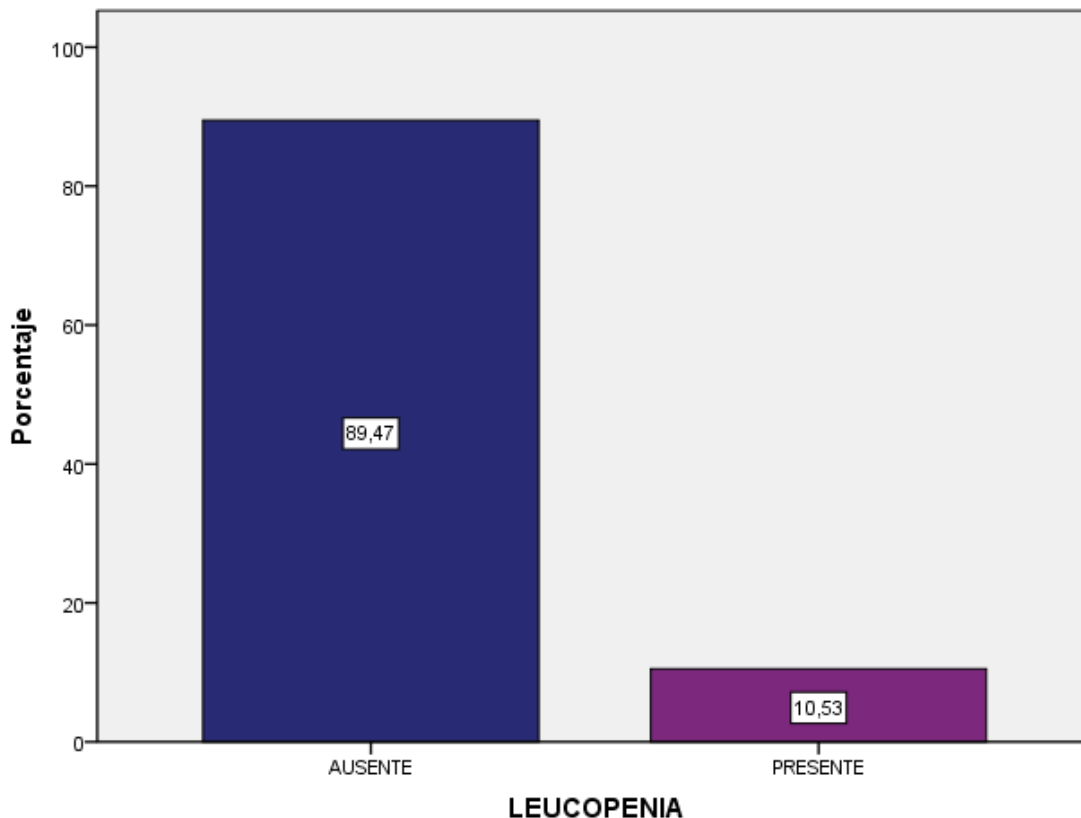


La leucopenia solo se presentó en 2 (10.5%) de los 19 pacientes (Tabla y grafica 9). Con una cuenta mínima de leucocitos de 3000/mm³ y una cuenta máxima de 12110/mm³, con una media de 6803.60/mm³

TABLA 9. LEUCOPENIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	17	89,5	89,5	89,5
	PRESENTE	2	10,5	10,5	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 9. LEUCOPENIA

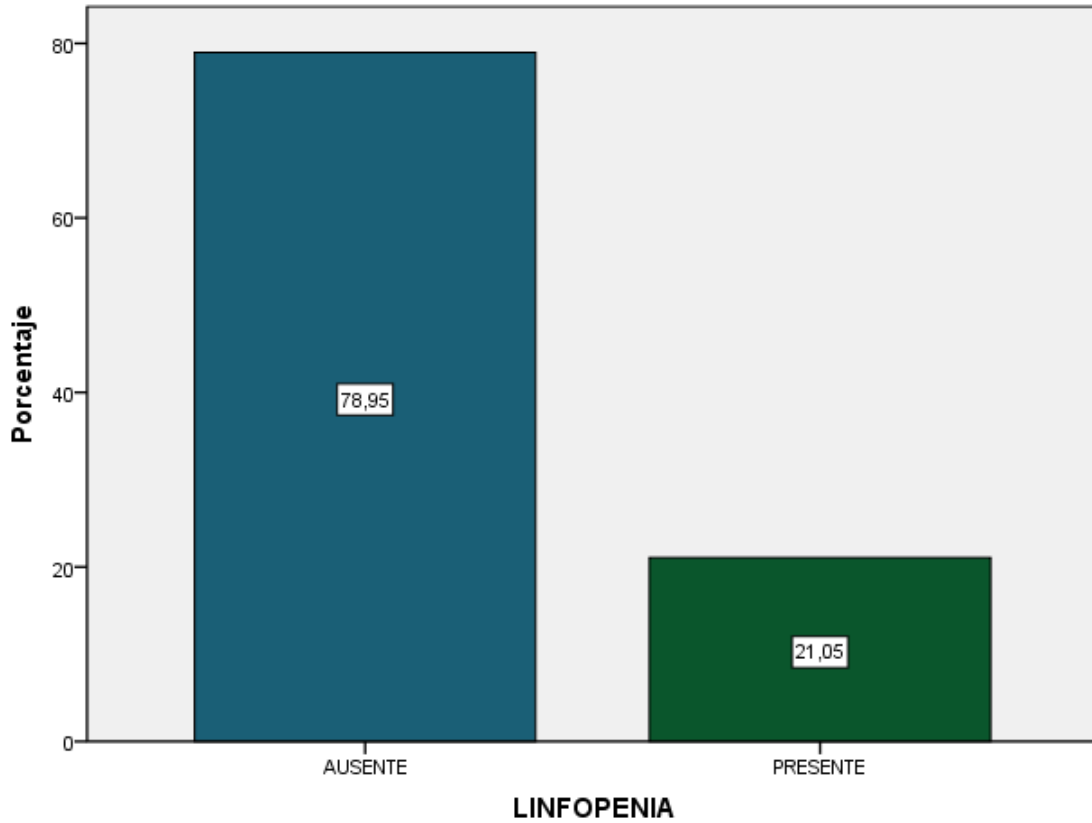


De los 19 pacientes solo 4 (21.1%) presentaron linfopenia (Tabla Y Grafica 10). Se presentó una cuenta linfocitaria mínima de linfocitos $680/\text{mm}^3$ y una máxima de $6870/\text{mm}^3$, con una media de $2574.74/\text{mm}^3$.

TABLA 10. LINFOPENIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	15	78,9	78,9	78,9
	PRESENTE	4	21,1	21,1	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 10. LINFOPENIA

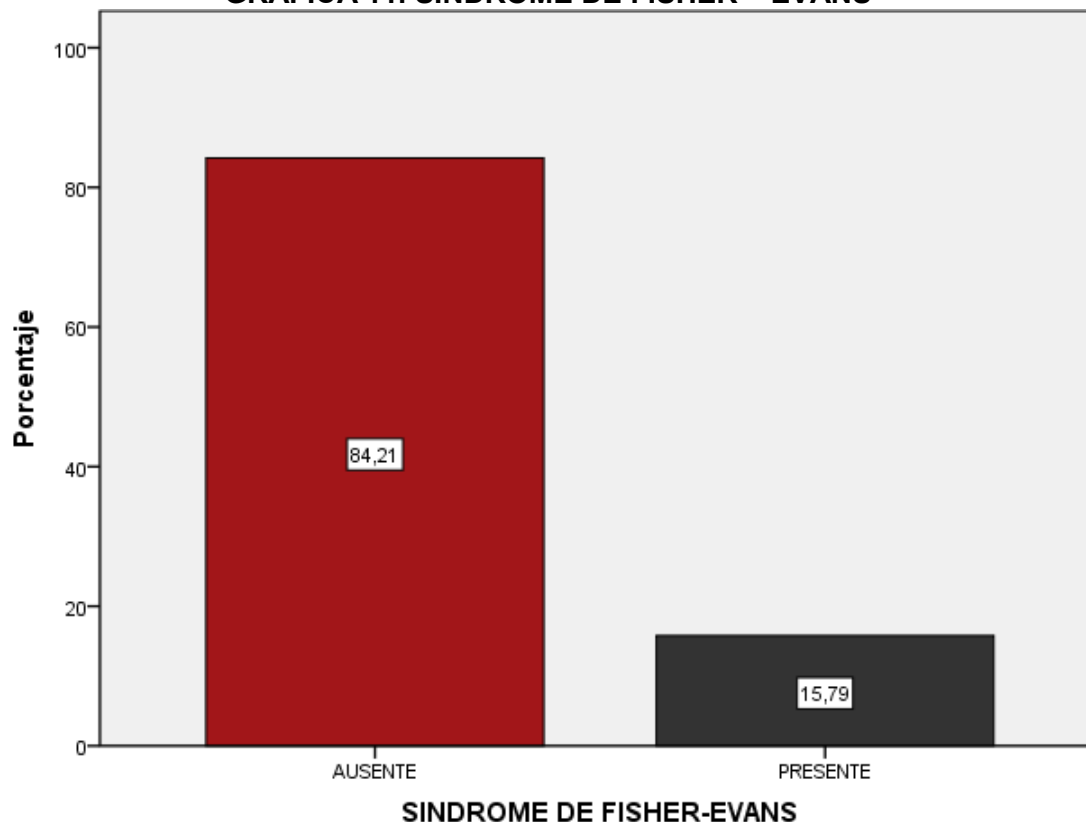


El Síndrome de Fisher – Evans solo se presentó en 3 (15.8%) de los 19 pacientes. (Tabla y Grafica 11)

TABLA 11. SINDROME DE FISHER-EVANS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos AUSENTE	16	84,2	84,2	84,2
PRESENTE	3	15,8	15,8	100,0
Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 11. SÍNDROME DE FISHER – EVANS

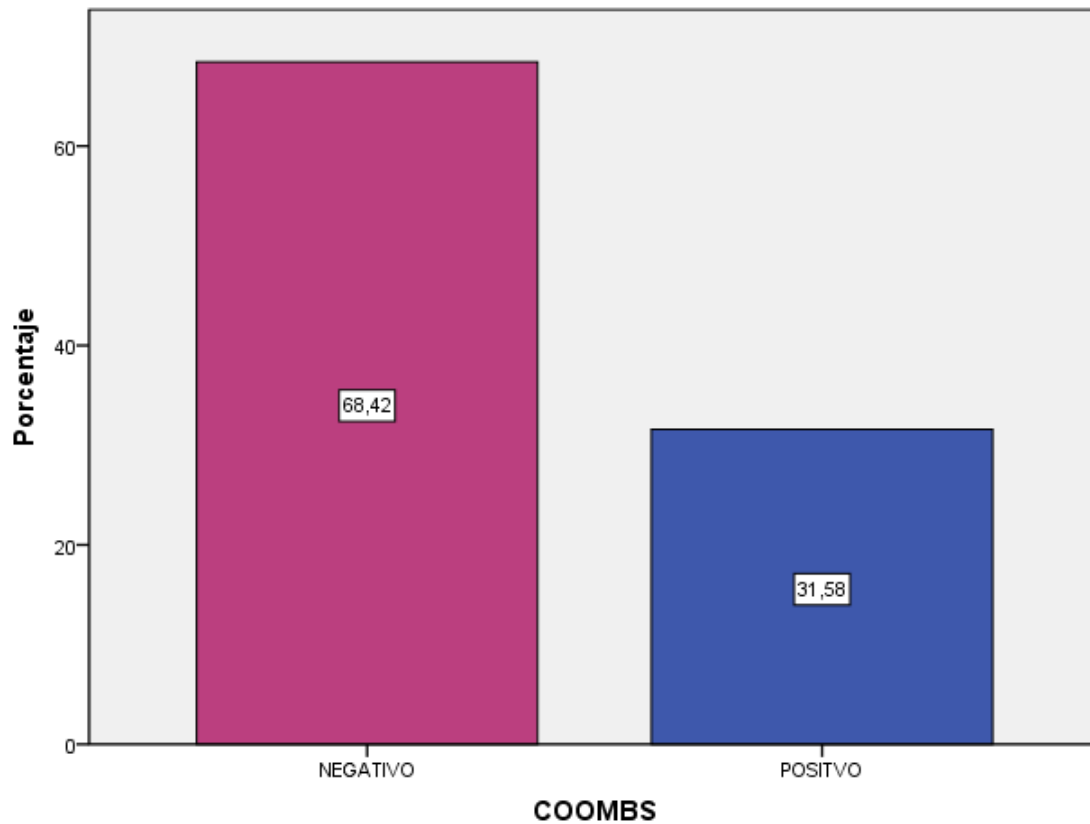


De los 19 pacientes 6 pacientes (31.6%) presentaron Coombs positivo (Tabla y Grafica 12), 3 (50%) asociados a Síndrome de Fisher – Evans y 3 (50%) a Anemia Hemolítica Autoinmune por anticuerpos fríos.

TABLA 12. COOMBS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NEGATIVO	13	68,4	68,4	68,4
	POSITIVO	6	31,6	31,6	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 12. COOMBS

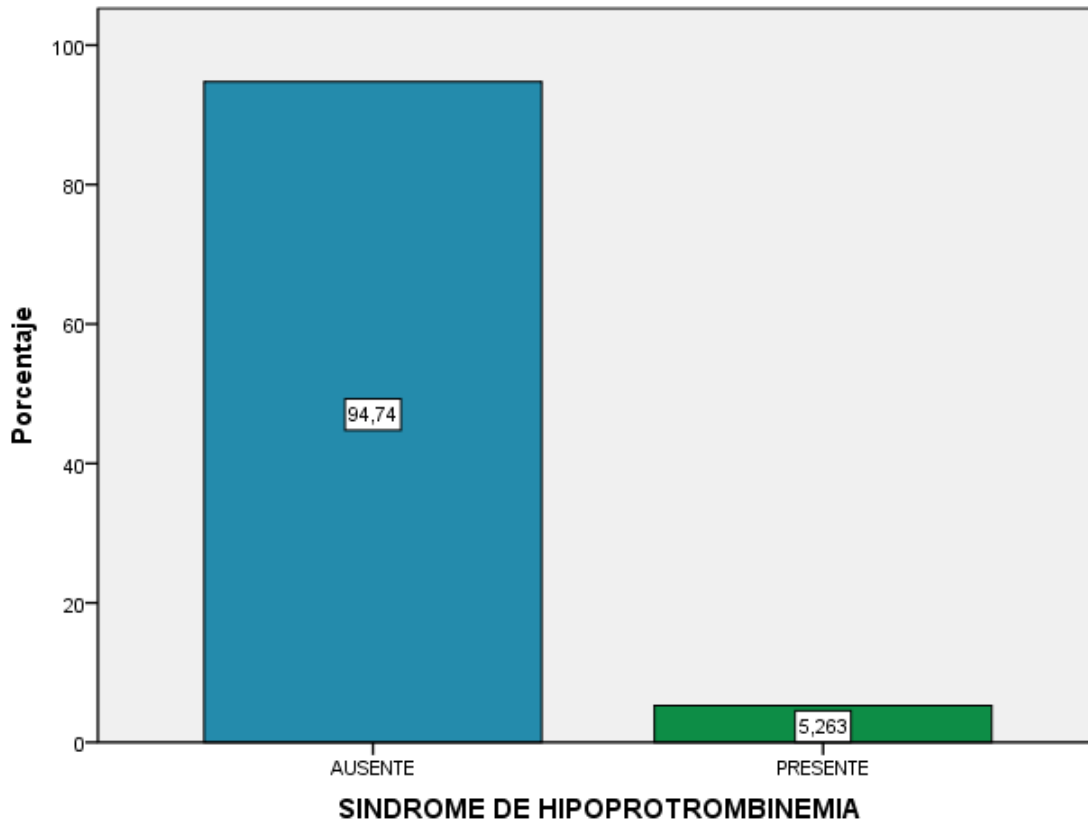


Se reportó 1 caso (5.3%) de Síndrome de Hipoprotrombinemia de los 19 pacientes (Tabla y Grafica 13).

TABLA 13. SINDROME DE HIPOPROTROMBINEMIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos AUSENTE	18	94,7	94,7	94,7
PRESENTE	1	5,3	5,3	100,0
Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 13. SINDROME DE HIPOPROTROMBINEMIA.

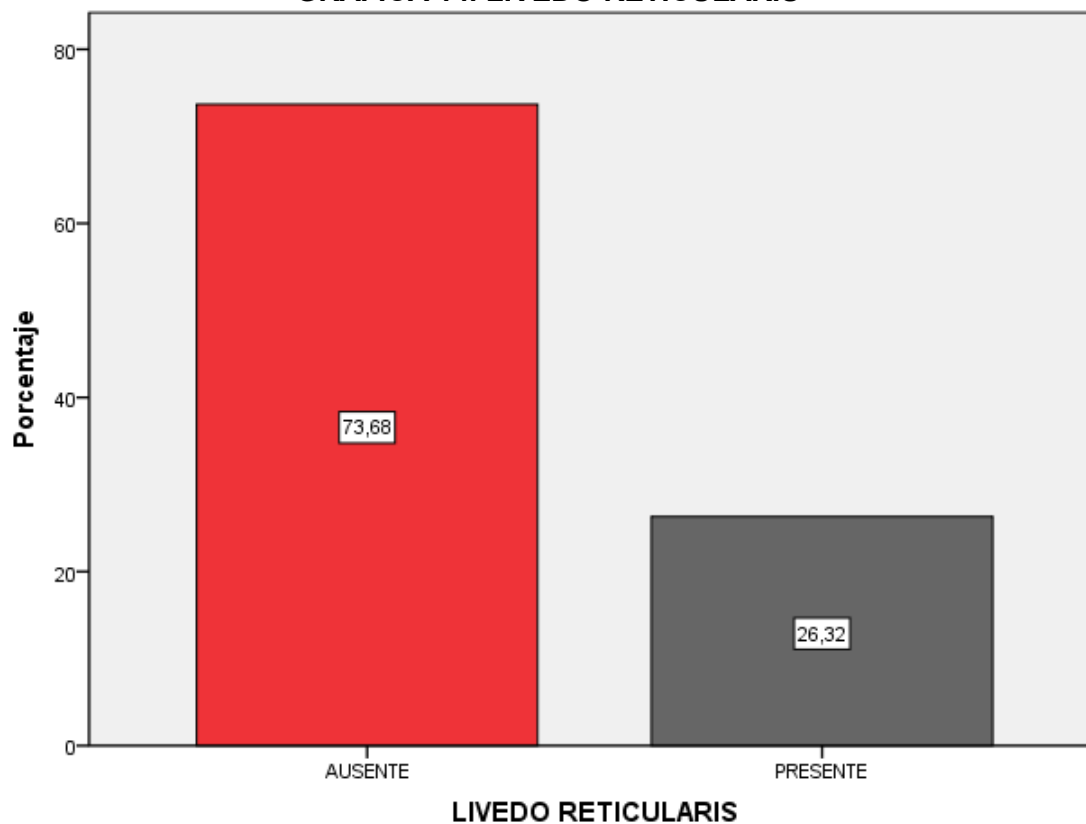


En cuanto a las manifestaciones cutáneas la más frecuente fue livedo reticularis que se presentó en 5 (26.3%), de los 19 pacientes (Tabla y Grafica 14)

TABLA 14. LIVEDO RETICULARIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	14	73,7	73,7	73,7
	PRESENTE	5	26,3	26,3	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 14. LIVEDO RETICULARIS

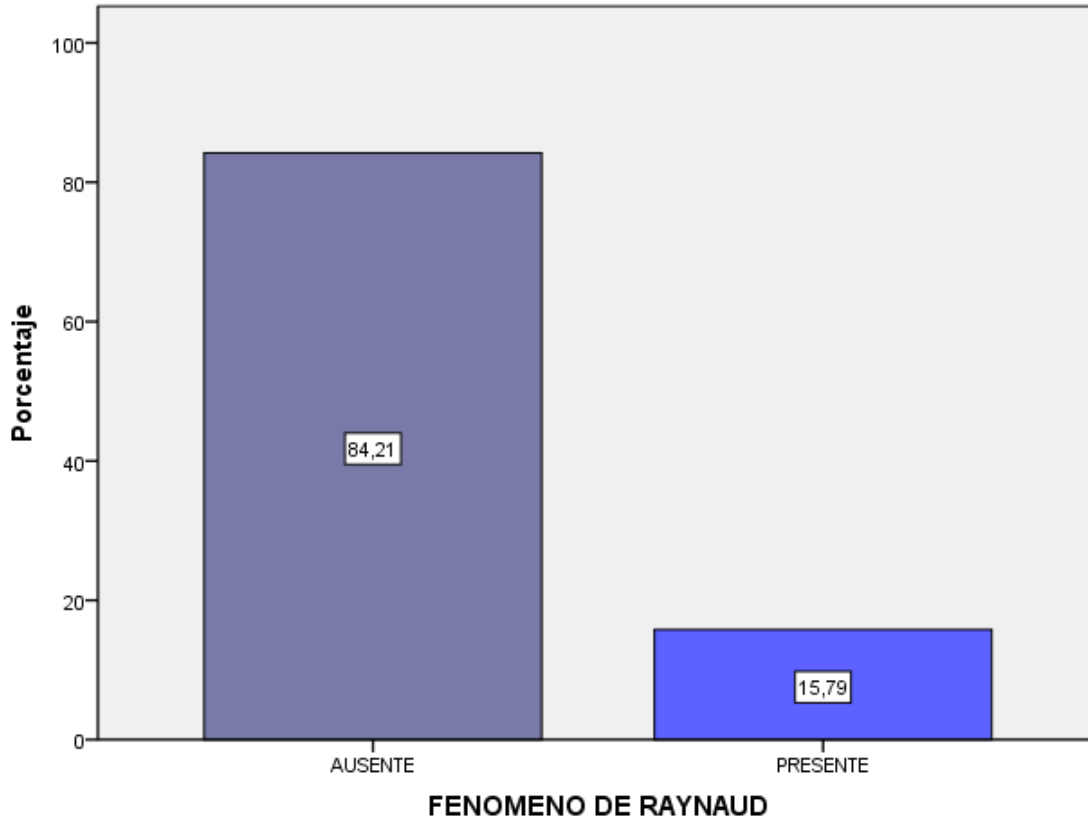


El fenómeno de Raynaud se presentó en 3 (15.8%) de los 19 pacientes (Tabla y Grafica 15)

TABLA 15. FENOMENO DE RAYNAUD

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos AUSENTE	16	84,2	84,2	84,2
PRESENTE	3	15,8	15,8	100,0
Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 15. FENOMENO DE RAYNAUD

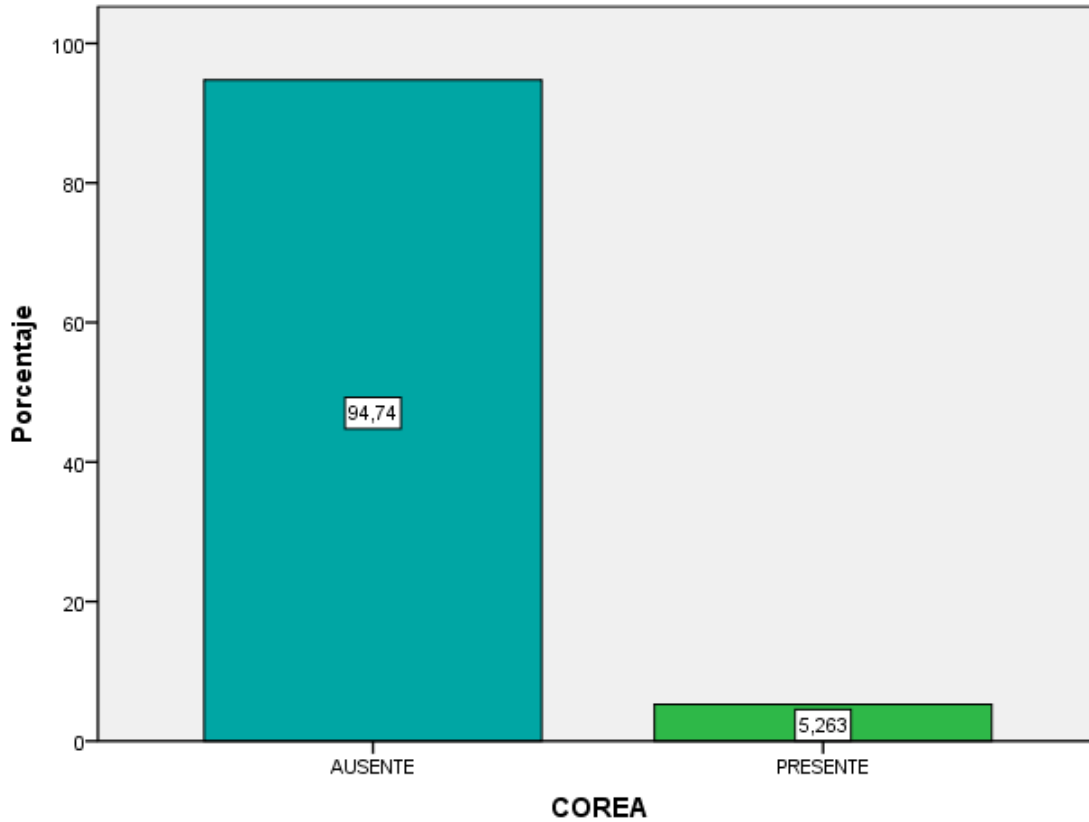


Solo se presentó 1 (5.3%) evento neurológico no asociado a trombosis (corea) de los 19 pacientes (Tabla y Grafica 16).

TABLA 16 COREA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	18	94,7	94,7	94,7
	PRESENTE	1	5,3	5,3	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 16. COREA

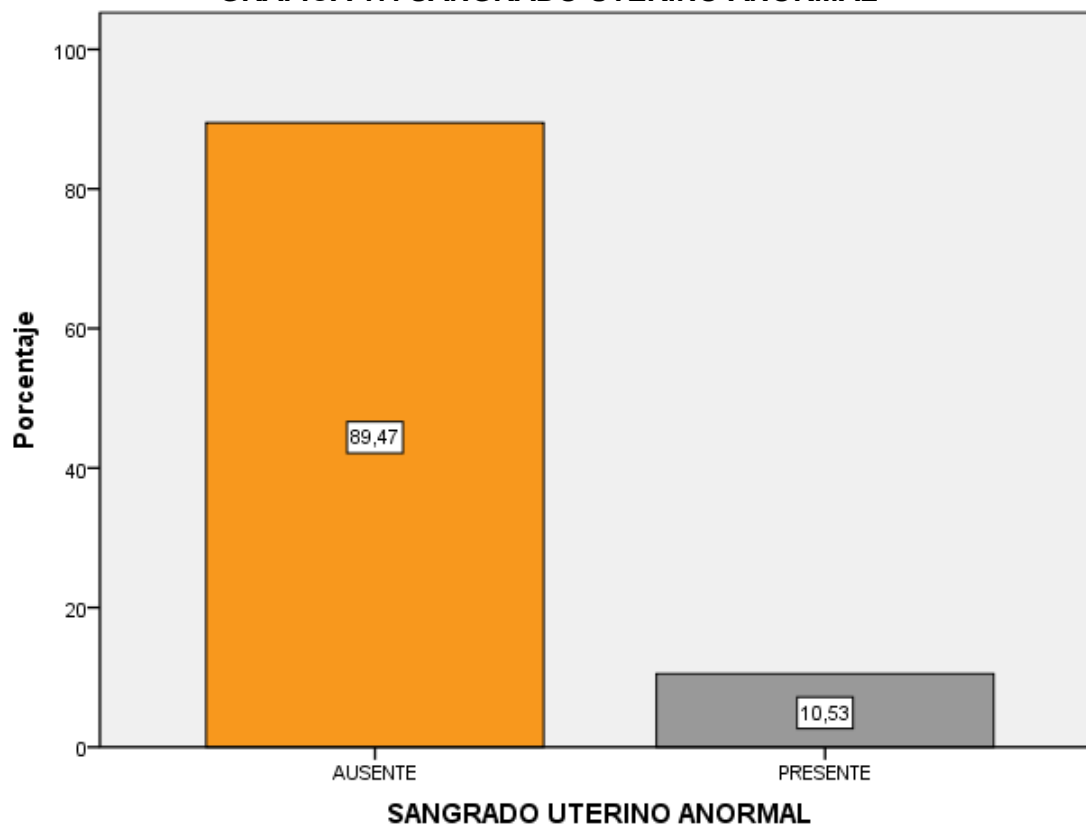


Se presentaron 2 (10.5%) sangrados uterinos anormales de los 19 pacientes (Tabla y grafica 17) y que representa el 13.3% del total de mujeres con diagnóstico de SAAF primario

TABLA 17. SANGRADO UTERINO ANORMAL

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos AUSENTE	17	89,5	89,5	89,5
PRESENTE	2	10,5	10,5	100,0
Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 17. SANGRADO UTERINO ANORMAL

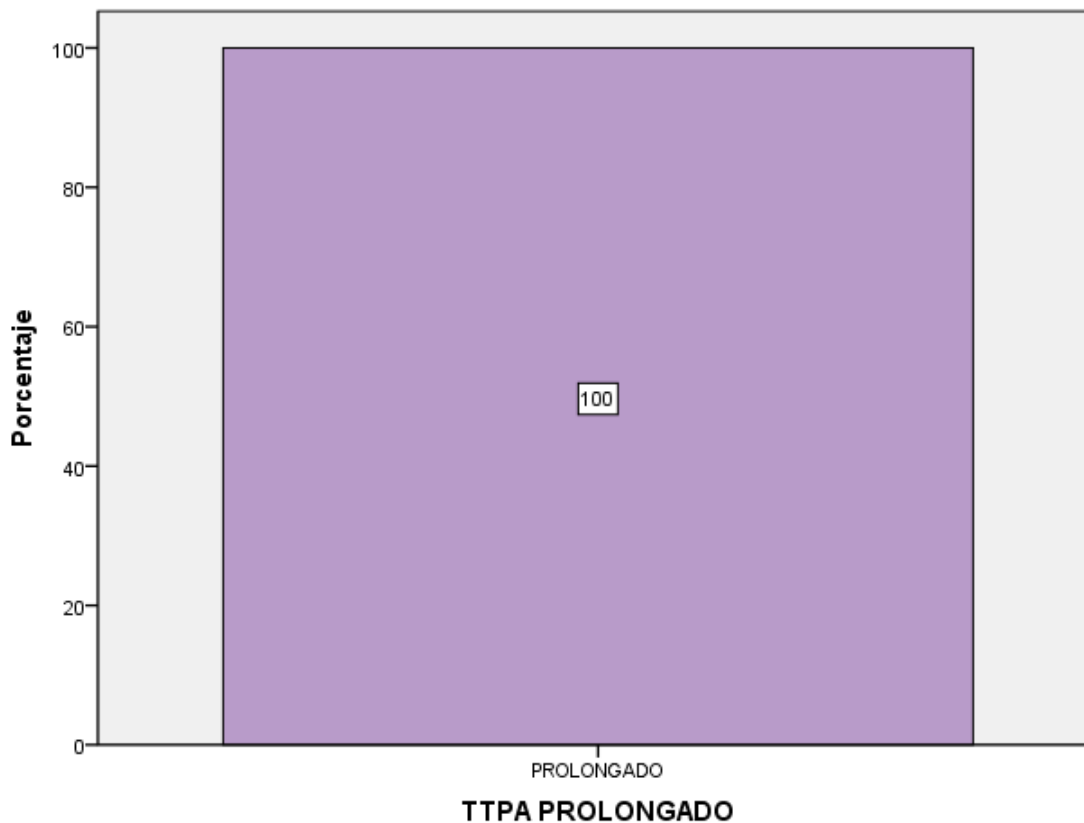


En cuanto a la prolongación del TTPA este se presentó en los 19 pacientes (100%) con un tiempo mínimo de 31.4 segundos y un tiempo máximo de 116 segundos y una media de 67.15 segundos. (Tabla y Grafica 18)

TABLA 18. TTPA PROLONGADO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos PROLONGADO	19	100,0	100,0	100,0

GRAFICA 18. TTPA PROLONGADO

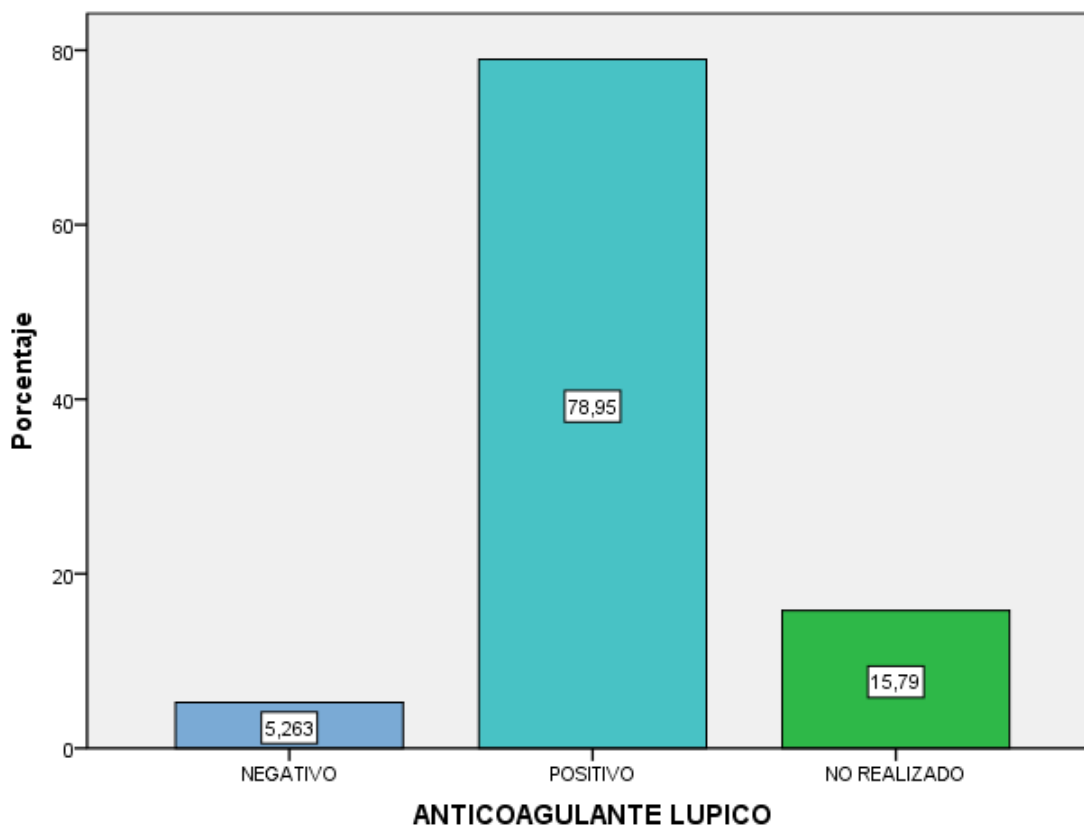


El anticoagulante lúpico reporto negativo en 1 paciente (5.3%), positivo en 15 pacientes (78.9%), y no se realizó en 3 pacientes (15.8%) por falta de reactivo (Tabla y Grafica 19). Con una determinación mínima de 0.8 ratios y un máximo de 2.32 ratios, y una media de 1.78 ratios.

TABLA 19. ANTICOAGULANTE LUPICO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
NEGATIVO	1	5,3	5,3	5,3
POSITIVO	15	78,9	78,9	84,2
NO REALIZADO	3	15,8	15,8	100,0
Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 19. ANTICOAGULANTE LUPICO

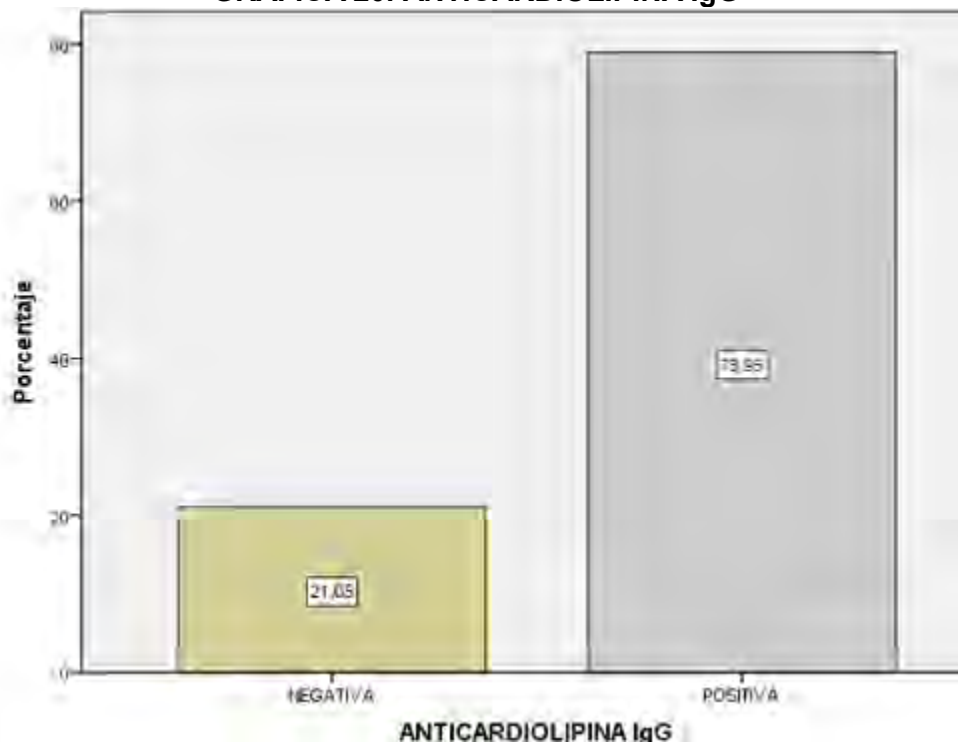


La determinación de la anticardiolipina IgG se realizó en 19 pacientes reportándose negativa en 4 pacientes (21.1%) y positiva en 15 pacientes (78.9%). Determinación mínima de 7 GPL U/ml y máxima de 280 GPL U/ml, media de 171.01 GPL U/ml. (Tabla y Grafica 20)

TABLA 20. ANTICARDIOLIPINA IgG

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NEGATIVA	4	21.1	21.1	21.1
	POSITIVA	15	78.9	78.9	100.0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 20. ANTICARDIOLIPINA IgG

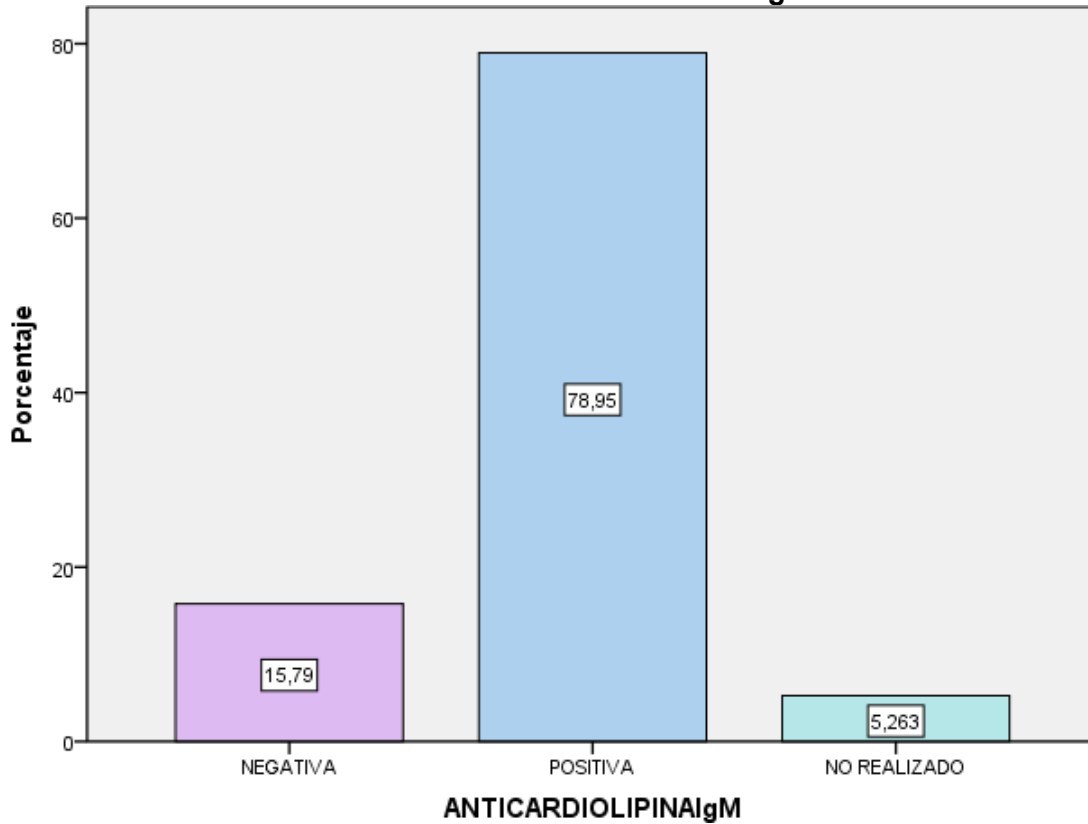


La anticardiolipina IgM se encontró positivo en 15 pacientes (78.9%), negativo en 3 (15.8%) y no se realizó en 1 paciente (5.3%) por falta de reactivo (Tabla y Grafica 21). La determinación mínima fue de 6.2 MPL U/ml, la máxima de 255 MPL U/ml y una media de 94.8 MPL U/ml.

TABLA 21. ANTICARDIOLIPINA IgM

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NEGATIVA	3	15.8	15.8	15.8
	POSITIVA	15	78.9	78.9	94.7
	NO REALIZADO	1	5.3	5.3	100.0
	Total	19	100.0	100.0	

GRAFICA 21. ANTICARDIOLIPINA IgM

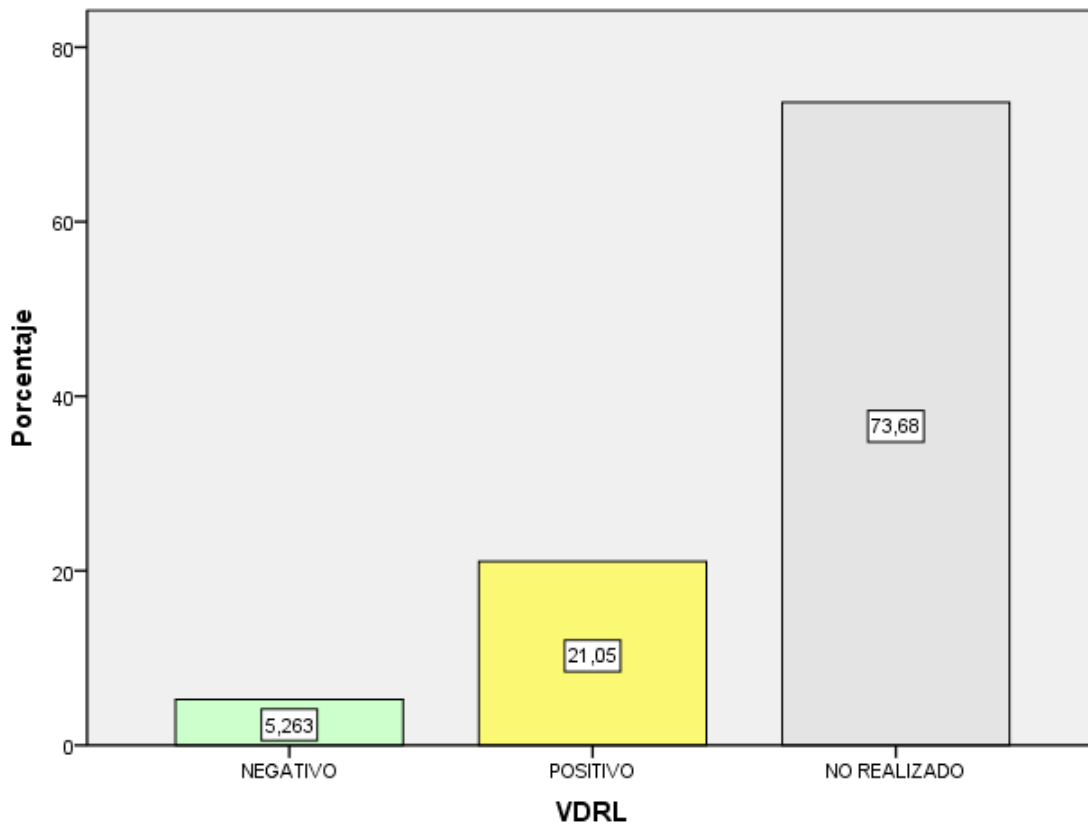


La determinación de VDRL se realizó en 5 pacientes (26.31%) y en 14 pacientes no (73.7%). De estos solo 4 se reportaron positivos (21.1%) y 1 negativo (5.3%). (Tabla y Grafica 22)

TABLA 22. VDRL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NEGATIVO	1	5,3	5,3	5,3
	POSITIVO	4	21,1	21,1	26,3
	NO REALIZADO	14	73,7	73,7	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 22. VDRL



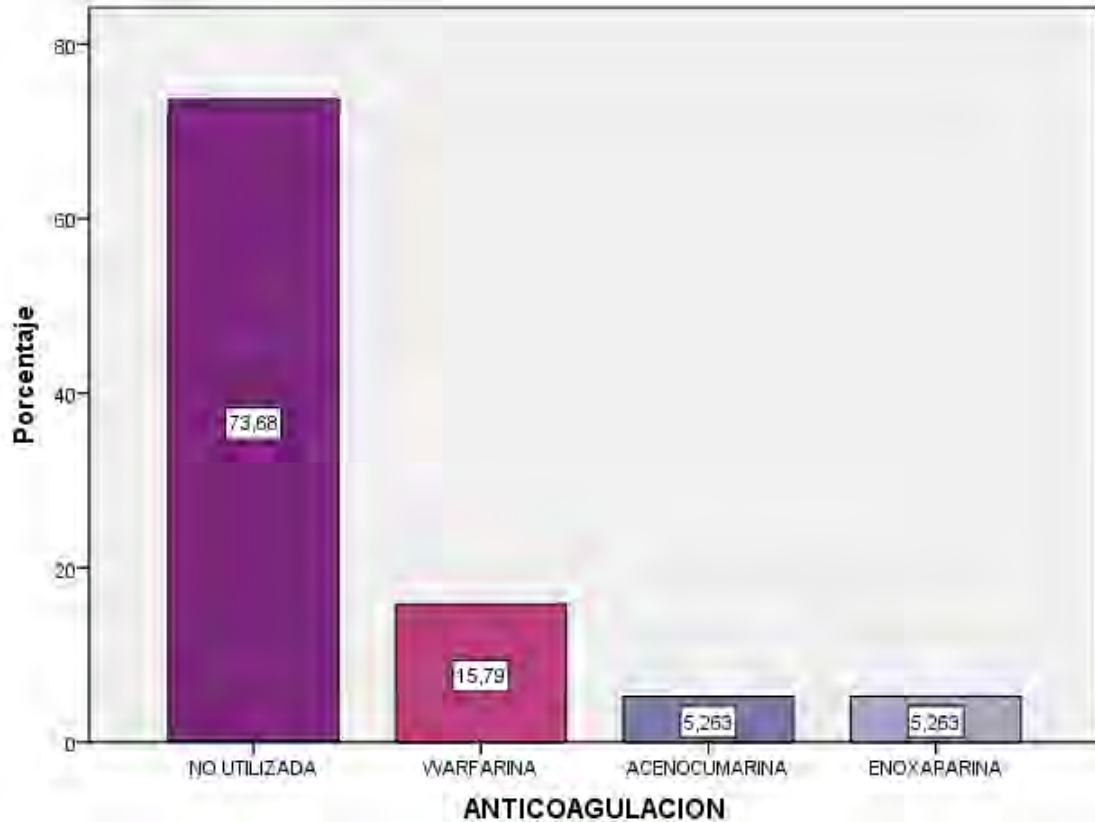
Tratamiento

De los 19 pacientes la terapia con anticoagulante solo se utilizó al inicio en 5 pacientes (26.3%) y no fue necesaria en 14 pacientes (73.7%) del total de la muestra 3 pacientes (15.8%) utilizaron warfarina, 1 paciente acenocumarina (5.3%) y enoxaparina en 1 paciente (5.3%). (Tabla y Grafica 23)

TABLA 23. ANTICOAGULACIÓN

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos NO UTILIZADA	14	73,7	73,7	73,7
WARFARINA	3	15,8	15,8	89,5
ACENOCUMARINA	1	5,3	5,3	94,7
ENOXAPARINA	1	5,3	5,3	100,0
Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 23. ANTICOAGULANTE

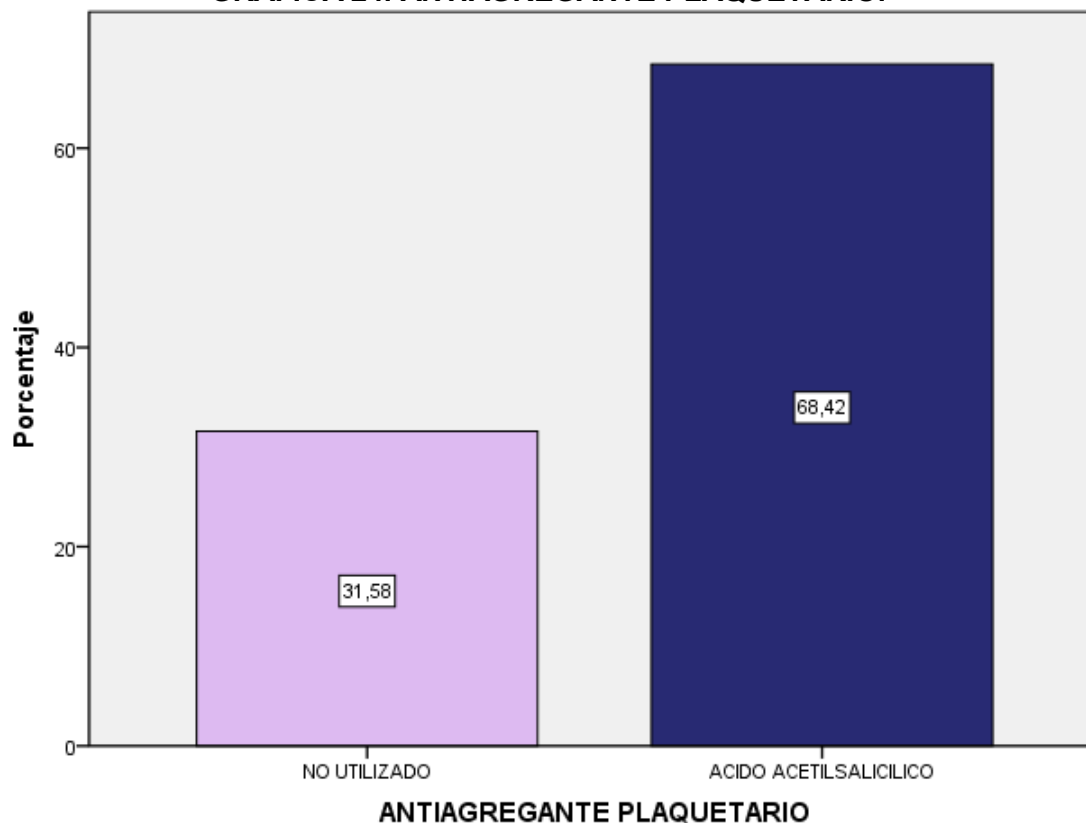


El uso de antiagregante plaquetario (ácido acetilsalicílico) fue necesario en 13 pacientes (68.4%) y no se usó en 6 pacientes (31.6%). (Tabla y grafica 24)

TABLA 24. ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos NO UTILIZADO	6	31,6	31,6	31,6
ACIDO ACETILSALICILICO	13	68,4	68,4	100,0
Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 24. ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO.

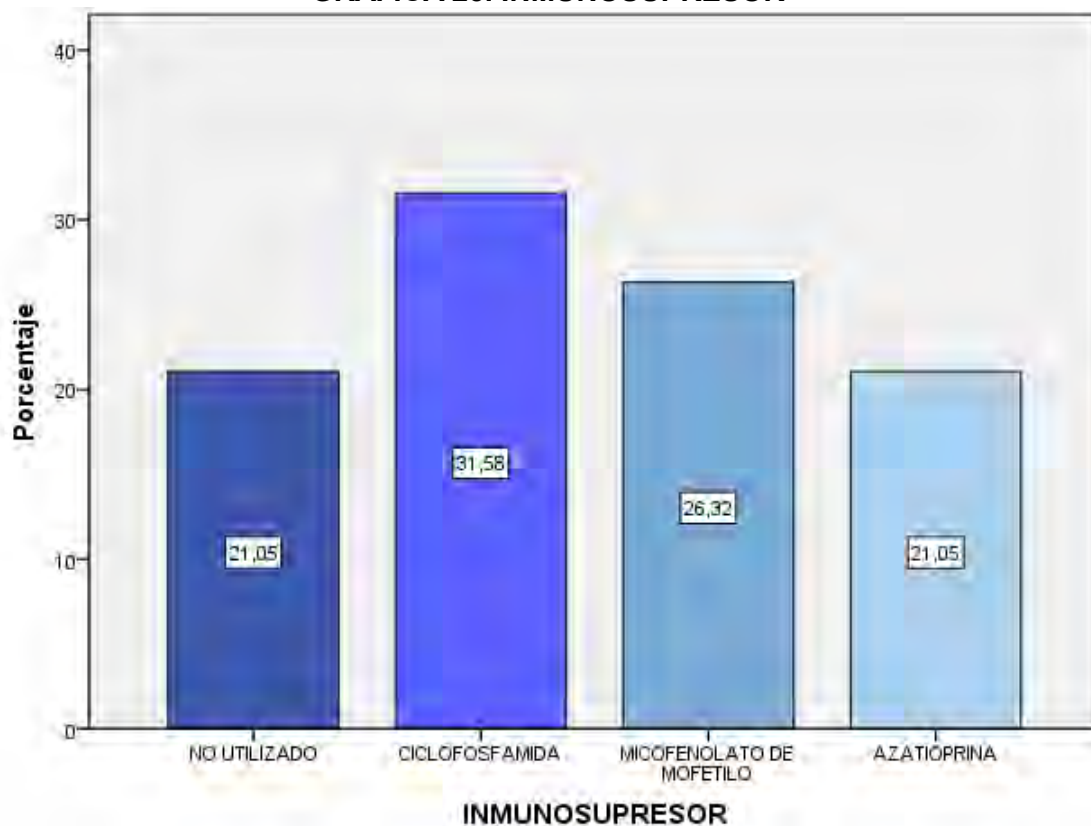


De los 19 pacientes se utilizó inmunosupresor al inicio del tratamiento en 15 pacientes (78.9%), ciclofosfamida en 6 pacientes (31.6%), micofenolato de mofetilo 5 pacientes (26.3%), azatioprina 4 pacientes (21.1%) (Tabla y Grafica 25)

TABLA 25. INMUNOSUPRESOR

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
NO UTILIZADO	4	21,1	21,1	21,1
CICLOFOSFAMIDA	6	31,6	31,6	52,6
MICOFENOLATO DE MOFETILO	5	26,3	26,3	78,9
AZATIOPRINA	4	21,1	21,1	100,0
Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 25. INMUNOSUPRESOR

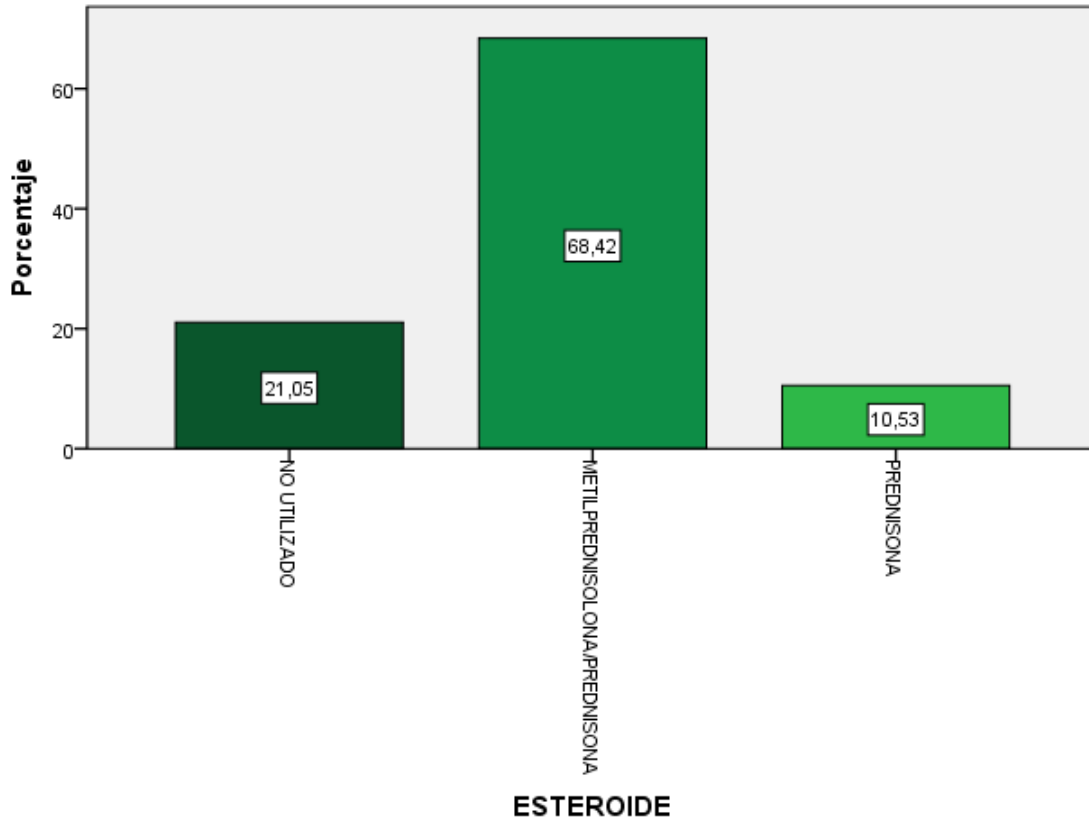


Los esteroides se utilizaron en 15 (78.9%) de los 19 pacientes al inicio de tratamiento, pulsos de metilprednisolona con posterior uso de Prednisona 13 pacientes (68.4%), Prednisona 2 pacientes (10.5%) y no fueron usados en 4 pacientes (21.1%): (Tabla y Grafica 26)

TABLA 26 ESTEROIDE

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos NO UTILIZADO	4	21,1	21,1	21,1
METILPREDNISOLONA/PR EDNISONA	13	68,4	68,4	89,5
PREDNISONA	2	10,5	10,5	100,0
Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 26. ESTEROIDE

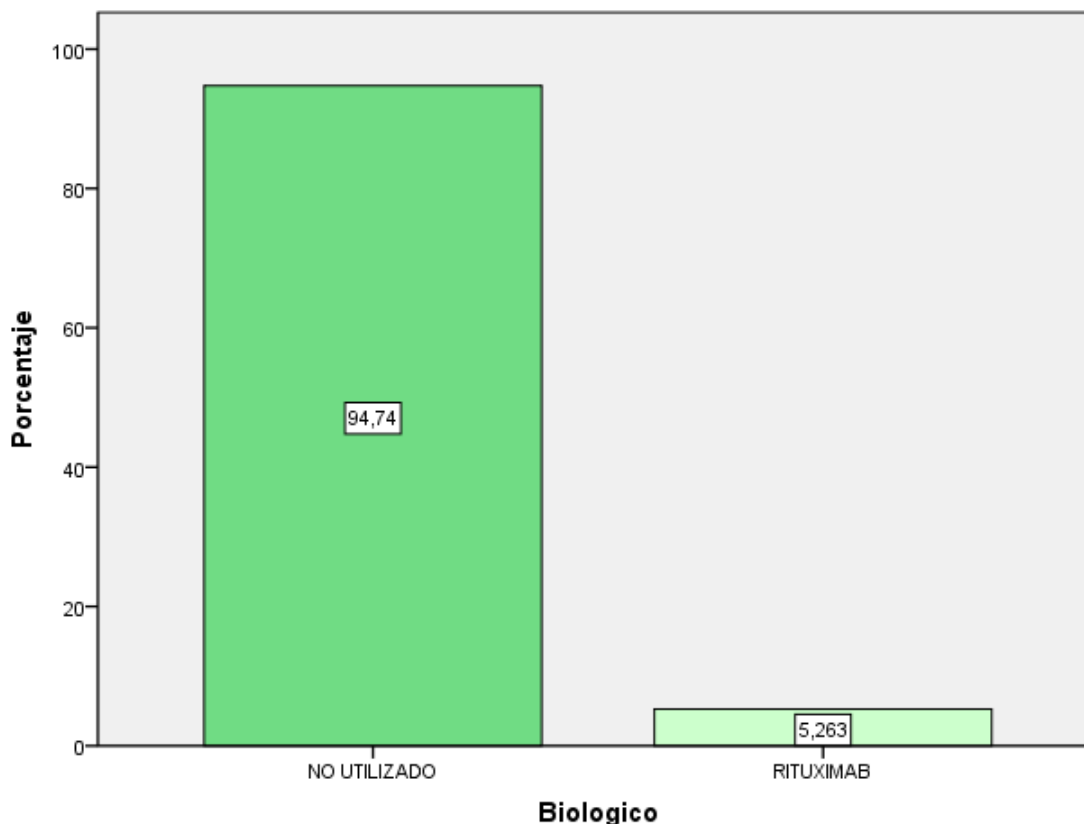


La terapia biológica con Rituximab solo fue necesaria en 1 (5.3%) de los 19 pacientes, por trombocitopenia refractaria. (Tabla y Grafica 27)

TABLA 27. BIOLÓGICO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO UTILIZADO	18	94,7	94,7	94,7
	RITUXIMAB	1	5,3	5,3	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

GRAFICA 27. BIOLÓGICO



Riesgo.

De acuerdo a lo encontrado en la tabla de contingencia se existe una relación entre la positividad para anticardiolipina IgG y la presencia de trombocitopenia, con una estimación de riesgo de 19.5 con un intervalo de confianza de 95% límite inferior 1.299 y límite superior 292.75 (Tabla 28 y 29, Grafica 28). Por lo tanto la positividad para anticardiolipina IgG es factor de riesgo para desarrollar trombocitopenia en los pacientes con diagnóstico de se SAAF primario incluidos en este estudio.

TABLA 28. TABLA DE CONTINGENCIA TROMBOCITOPENIA/ANTICARDIOLIPINA IgG

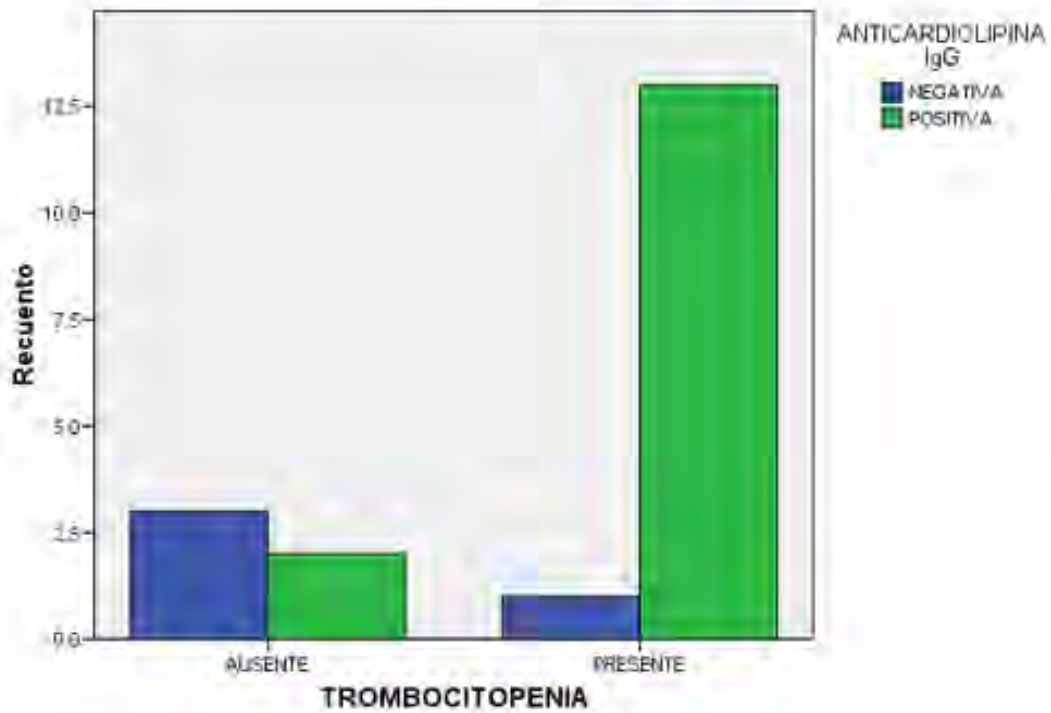
Recuento		ANTICARDIOLIPINA IgG		Total
		NEGATIVA	POSITIVA	
TROMBOCITOPENIA	AUSENTE	3	2	5
	PRESENTE	1	13	14
Total		4	15	19

TABLA 29. ESTIMACIÓN DE RIESGO TROMBOCITOPENIA/ ANTICARDIOLIPINA IgG

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para TROMBOCITOPENIA (AUSENTE / PRESENTE)	19.500	1.299	292.750
Para la cohorte ANTICARDIOLIPINA IgG = NEGATIVA	8.400	1.115	63.304
Para la cohorte ANTICARDIOLIPINA IgG = POSITIVA	.431	.146	1.273
N de casos válidos	19		

GRAFICA 28. TROMBOCITOPENIA/ ANTICARDIOLIPINA IgG

Gráfico de barras



Se observó también que los pacientes con SAAF primario y eventos trombóticos se diagnostican más rápido con una media de tiempo de evolución al momento del diagnóstico de 1.6 meses a diferencia de los pacientes que debutaron con manifestaciones no trombóticas con una media de tiempo de evolución de 8.29 meses (Tabla 30 y31, Grafica 29).

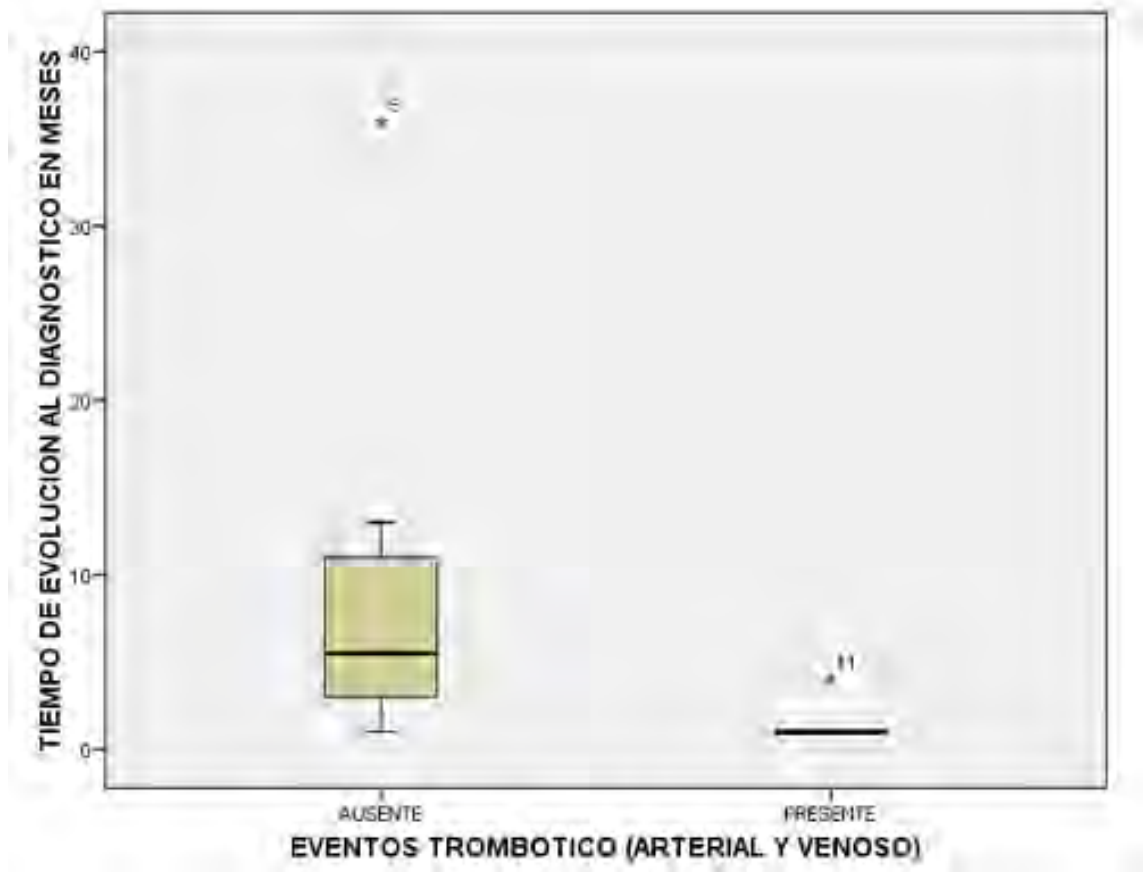
TABLA 30. RESUMEN DE PROCESAMIENTO DE LOS DATOS DE EVENTOS TROMBOTICOS/ TIEMPO DE EVOLUCIÓN AL DIAGNOSTICO

EVENTOS TROMBOTICO (ARTERIAL Y VENOSO)		Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
TIEMPO DE EVOLUCION AL DIAGNOSTICO EN MESES	AUSENTE	14	100.0%	0	.0%	14	100.0%
	PRESENTE	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%

TABLA 31. DESCRIPTIVOS EVENTOS TROMBOTICOS/ TIEMPO DE EVOLUCIÓN

EVENTOS TROMBOTICO		Estadístico	Error típ.		
TIEMPO DE EVOLUCION AL DIAGNOSTICO EN MESES	AUSENTE	Media	8.29	2.421	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior		3.06 13.52
		Media recortada al 5%	7.15		
		Mediana	5.50		
		Varianza	82.066		
		Desv. típ.	9.059		
		Mínimo	1		
		Máximo	36		
		Rango	35		
	Amplitud intercuartil	9			
	Asimetría	2.406	.597		
	Curtosis	7.072	1.154		
	PRESENTE	Media	1.60	.600	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior		-.07 3.27
		Media recortada al 5%	1.50		
		Mediana	1.00		
		Varianza	1.800		
		Desv. típ.	1.342		
Mínimo		1			
Máximo		4			
Rango		3			
Amplitud intercuartil	2				
Asimetría	2.236	.913			
Curtosis	5.000	2.000			

GRAFICA 29. TIEMPO DE EVOLUCIÓN AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN MESES/ EVENTOS TROMBOTICOS



En cuanto a la relación entre los niveles de Anticardiolipina IgM y la trombocitopenia se encontró que a mayores niveles de Anticardiolipina IgM menor riesgo para desarrollar trombocitopenia, con una media de anticardiolipina IgM en pacientes sin trombocitopenia de 189.260 MPL U/ml, y para los pacientes con trombocitopenia una media de 58.56 MPL U/ml y nivel de significancia de 0.019, por lo que se considera que niveles altos de Anticardiolipina IgM es factor protector para desarrollo de trombocitopenia en pacientes con SAAF Primario. (Tabla 32 y 33, Grafica 30).

TABLA 32. DESCRIPTIVOS TROMBOCITOPENIA/ VALOR DE ANTICARDIOLIPINA IgM

TROMBOCITOPENIA				Estadístico	Error tip.
ANTICARDIOLIPINA IgM VALOR	AUSENTE	Media		189.260	43.1764
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	69.383	
			Límite superior	309.137	
		Media recortada al 5%		193.828	
		Mediana		255.000	
		Varianza		9320.988	
		Desv. tip.		96.5453	
		Mínimo		41.3	
		Máximo		255.0	
		Rango		213.7	
	Amplitud intercuartil		164.4		
	Asimetría		-1.160	.913	
	Curtosis		-.214	2.000	
	PRESENTE	Media		58.569	19.8075
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	15.412	
			Límite superior	101.726	
		Media recortada al 5%		50.566	
Mediana			36.500		
Varianza			5100.392		
Desv. tip.			71.4170		
Mínimo			6.2		
Máximo			255.0		
Rango			248.8		
Amplitud intercuartil		55.2			
Asimetría		2.142	.616		
Curtosis		4.588	1.191		

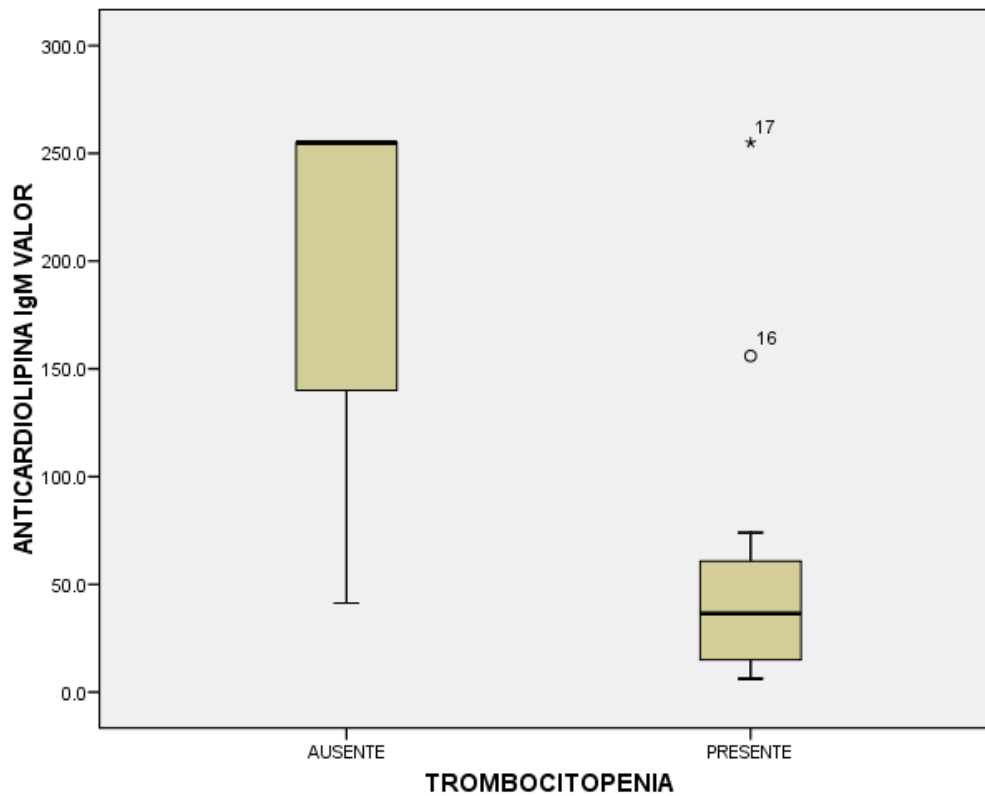
TABLA 33. ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE TROMBOCITOPENIA/ NIVELES DE ANTICARDIOLIPINA IgM

	ANTICARDIOLIPINA IgM VALOR
U de Mann-Whitney	9.500
W de Wilcoxon	100.500
Z	-2.279
Sig. asintót. (bilateral)	.023
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.019 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: TROMBOCITOPENIA

GRAFICA 30. TROMBOCITOPENIA/ NIVELES DE ANTICARDIOLIPINA IgM



Los resultados de la relación entre los niveles de anticardiolipina IgG y anemia hemolítica autoinmune se identificó que a mayores niveles de Anticardiolipina IgG menor riesgo para desarrollar anemia hemolítica autoinmune, con una media de niveles de anticardiolipina IgG en pacientes sin Anemia Hemolítica autoinmune de 222.53 GPL U/ml y una media para anticardiolipina IgG en pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune de 59.38 GPL U/ml y un valor de significancia de 0.001, por lo que se considera que los valores elevados de Anticardiolipina IgG son factor protector para desarrollar Anemia Hemolítica autoinmune en nuestros pacientes con diagnóstico de SAAF primario (Tabla 34 y 35, Grafica 31)

TABLA 34. DESCRIPTIVOS ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE/ NIVELES DE ANTICARDIOLIPINA IgG

ANEMIA HEMOLITICA				Estadístico	Error típ.
ANTICARDIOLIPINA IgG VALOR	AUSENTE	Media		222.53	25.019
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	168.02	
			Límite superior	277.04	
		Media recortada al 5%		229.98	
		Mediana		280.00	
		Varianza		8137.529	
		Desv. típ.		90.208	
		Mínimo		31	
		Máximo		280	
		Rango		249	
	Amplitud intercuartil		104		
	Asimetría		-1.530	.616	
	Curtosis		1.065	1.191	
	PRESENTE	Media		59.38	31.271
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-21.00	
			Límite superior	139.77	
		Media recortada al 5%		54.75	
		Mediana		18.10	
		Varianza		5867.414	
		Desv. típ.		76.599	
Mínimo			7		
Máximo			195		
Rango			188		
Amplitud intercuartil		120			
Asimetría		1.472	.845		
Curtosis		1.133	1.741		

TABLA 35. ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE/ NIVELES DE ANTICARDIOLIPINA IgG

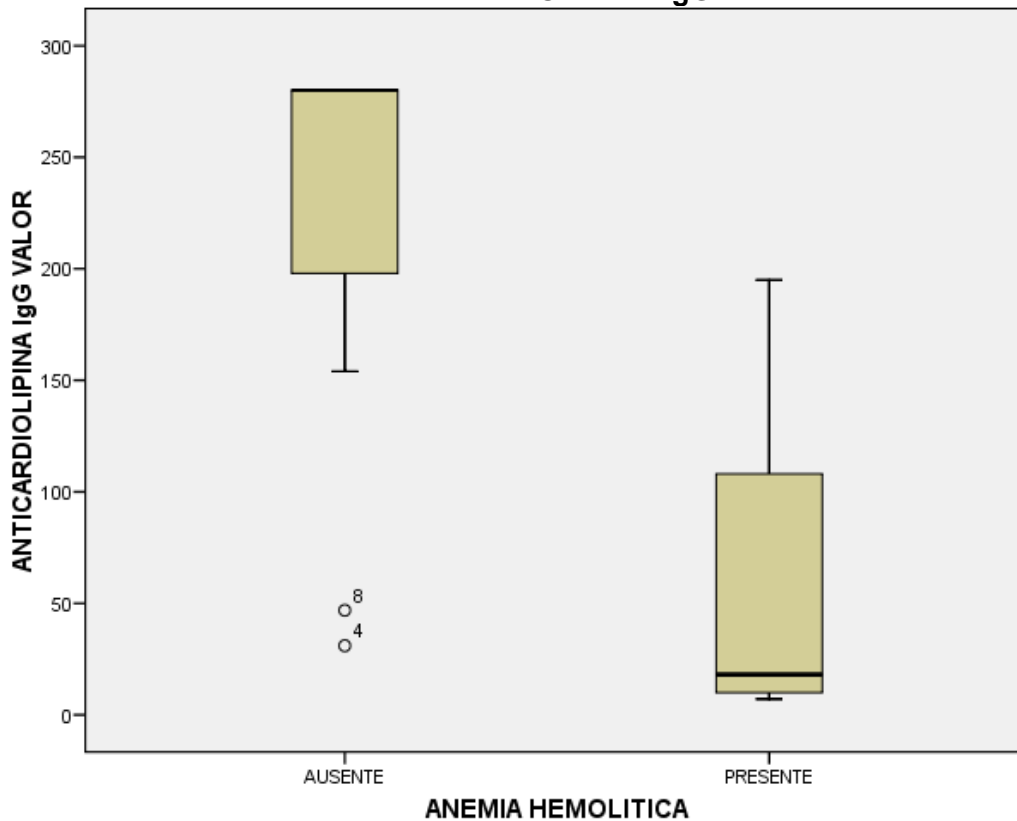
Estadísticos de contraste^b

	ANTICARDI OLIPINA IgG VALOR
U de Mann-Whitney	5.000
W de Wilcoxon	26.000
Z	-3.058
Sig. asintót. (bilateral)	.002
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.001 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: ANEMIA HEMOLITICA

GRAFICA 31. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE/ NIVELES DE ANTICARDIOLIPINA IgG



En cuanto a la relación entre el conteo plaquetario y la anemia hemolítica autoinmune se encontró que a menor recuento plaquetario menor riesgo para desarrollar anemia hemolítica autoinmune, con una media de conteo de plaquetas en pacientes sin anemia hemolítica autoinmune de $101500/\text{mm}^3$, y una media de conteo plaquetario en pacientes con anemia hemolítica de $200333.33/\text{mm}^3$, significación de 0.047, por lo que se considera factor protector la presencia de trombocitopenia para desarrollar Anemia Hemolítica Autoinmune en nuestros pacientes con SAAF primario (Tabla 37 y 38, Grafica 32)

TABLA 37. DESCRIPTIVOS ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE/ CONTEO PLAQUETARIO.

ANEMIA HEMOLÍTICA			Estadístico	Error típ.		
PLAQUETAS	AUSENTE	Media	101500.00	22987.315		
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 52503.70 Límite superior 150496.30			
		Media recortada al 5%	95111.11			
		Mediana	90000.00			
		Varianza	8,5E+009			
		Desv. típ.	91949.261			
		Mínimo	3000			
		Máximo	315000			
		Rango	312000			
		Amplitud intercuartil	72250			
		Asimetría	1.521		.564	
		Curtosis	2.189		1.091	
		PRESENTE	Media		200333.33	2905.933
			Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior 187830.11 Límite superior 212836.55	
			Media recortada al 5%		.	
			Mediana		201000.00	
			Varianza		25333333	
Desv. típ.	5033.223					
Mínimo	195000					
Máximo	205000					
Rango	10000					
Amplitud intercuartil	.					
Asimetría	-586		1.225			
Curtosis	.		.			

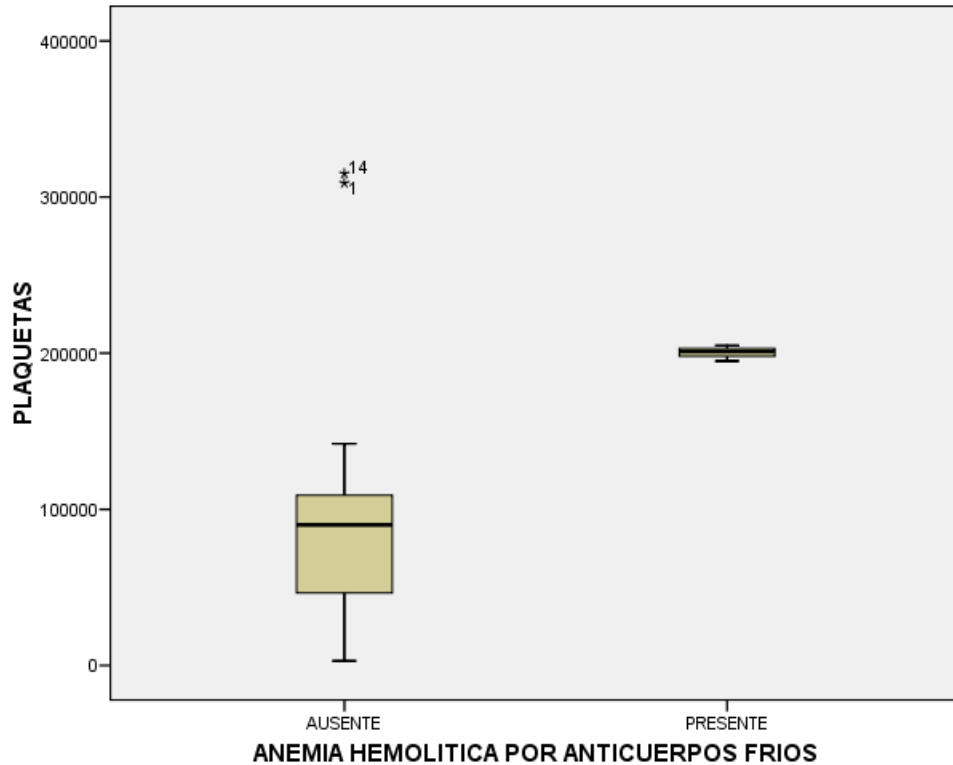
TABLA 38. ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE/ CONTEO PLAQUETARIO.

	PLAQUETAS
U de Mann-Whitney	6.000
W de Wilcoxon	142.000
Z	-2.013
Sig. asintót. (bilateral)	.044
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.047 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: ANEMIA HEMOLÍTICA POR ANTICUERPOS FRIOS

GRAFICA 32. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE/ CONTEO PLAQUETARIO.



La relación entre los niveles de anticardiolipina IgG y la presencia de Anemia Hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos se encontró que a mayores niveles de anticardiolipina IgG menor riesgo para desarrollar Anemia Hemolítica Autoinmune por anticuerpos fríos, con una media de nivel de anticardiolipina IgG en pacientes sin Anemia Hemolítica por anticuerpos fríos de 200.84 GPL U/ml, y para los paciente con Anemia Hemolítica Autoinmune por anticuerpos fríos de 11.93 GPL U/ml, significación de 0.004, por lo que se considera que los niveles elevados de anticardiolipina IgG son factor protector para el desarrollo de Anemia Hemolítica Autoinmune por anticuerpos fríos. (Tabla 39 y 40, Grafica 33)

TABLA 39. DESCRIPTIVO ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS FRÍOS/ NIVELES DE IgG

ANEMIA HEMOLÍTICA				Estadístico	Error típ.
ANTICARDIOLIPINA IgG VALOR	AUSENTE	Media		200.84	24.667
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	148.26	
			Límite superior	253.41	
		Media recortada al 5%		206.63	
		Mediana		251.50	
		Varianza		9735.576	
		Desv. típ.		98.669	
		Mínimo		18	
		Máximo		280	
		Rango		263	
	Amplitud intercuartil		161		
	Asimetría		-.942	.564	
	Curtosis		-.670	1.091	
	PRESENTE	Media		11.93	3.485
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-3.06	
			Límite superior	26.93	
		Media recortada al 5%		.	
		Mediana		10.00	
		Varianza		36.443	
		Desv. típ.		6.037	
Mínimo			7		
Máximo			19		
Rango			12		
Amplitud intercuartil		.			
Asimetría		1.293	1.225		
Curtosis		.			

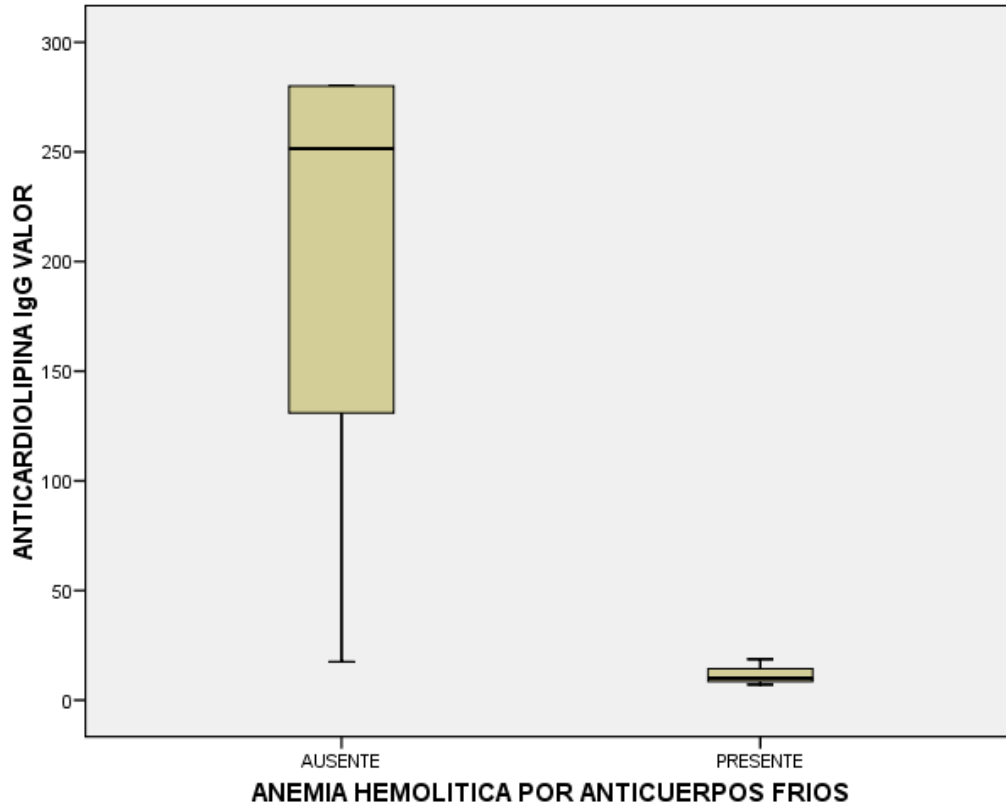
TABLA 40. ESTADÍSTICA DE CONTRASTE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS FRÍOS/ NIVELES DE IgG

	ANTICARDIOLIPINA IgG VALOR
U de Mann-Whitney	1.000
W de Wilcoxon	7.000
Z	-2.637
Sig. asintót. (bilateral)	.008
Sig. exacta [2*(Sig. unilatéral)]	.004 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: ANEMIA HEMOLÍTICA POR ANTICUERPOS FRÍOS

**GRAFICA 33. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS FRÍOS/
NIVELES DE IgG**



Es importante mencionar que aunque en el estudio no tuvo un valor significativo, los 3 pacientes con diagnóstico de SAAF primario y Anemia Hemolítica por anticuerpos fríos tuvieron títulos altos de Anticardiolipina IgM

XIII. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró una relación Hombre: mujer 1: 3.75, incrementada con respecto a lo reportado por Avcin y colaboradores (col.) en el año 2008, donde la relación hombre: mujer se reporta 1: 1.2¹⁷, en cuanto a la edad media al diagnóstico fue de 11.1 años, similar a lo reportado por Zamora y col.⁷, en el año 2012.

Las manifestaciones trombóticas en nuestro estudio se presentaron en el 26.3% de los pacientes, siendo la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores la más frecuente con 21.1% de los casos y la arterial el 5.3%, por debajo de lo reportado por Avcin y col., en el 2008 donde los eventos trombóticos venosos representaron el 56% y arteriales el 34%¹⁷, y por Zamora y col., en 2012 reportando eventos trombóticos venosos 31% y arteriales 25%, y su presentación trombótica más frecuente fue trombosis de pequeños vasos en 44% de los casos⁷.

Las manifestaciones no trombóticas encontradas en nuestro estudio representan el 78.9% de los casos, siendo las manifestaciones hematológicas las más frecuentes y de estas predomina la trombocitopenia con un 73.7% de los casos, las segunda en frecuencia fueron las dermatológicas principalmente livedo reticularis en 26.3% de los paciente y 5.3% de los pacientes manifestaciones neurológicas no trombóticas manifestada por corea, otras manifestaciones clínicas consideradas menos comunes fueron sangrado uterino anormal en 10.5% de las pacientes, y 1 (5.3%) Síndrome de Anticoagulante lúpico – Hipoprotrombinemia, con porcentajes diferentes de lo reportado en la revisión por Avcin y col., en 2008 donde las manifestaciones hematológicas 39%, por debajo de lo reportado en nuestro estudio, y la más frecuente es Síndrome de Fisher Evans, dermatológicas 25%, similar a lo encontrado en nuestro estudio; y neurológicas 16%, mayor porcentaje que en nuestro estudio, no se reporta porcentaje de sangrado uterino anormal o síndrome de anticoagulante lúpico – Hipotrombinemia⁷. En cuanto al estudio realizado por Zamora y col., en 2012 las manifestaciones no trombóticas más frecuentes fueron hematológicas 53% de los caso, menor a lo reportado en nuestro estudio y la más frecuente es Síndrome de Fisher Evans, en su reporte el segundo lugar lo ocupa las manifestaciones neurológicas 22%, porcentaje superior al de nuestro estudio y siendo la manifestación más frecuente la epilepsia, y en 3er lugar las manifestaciones dermatológicas, 6%, porcentaje menor a lo reportado en nuestro estudio y la más frecuente las úlceras, no incluye como manifestación dermatológica el livedo reticularis ya que su estudio lo clasifica como trombosis de vasos pequeños; y reportan alteraciones valvulares en el 6% de sus pacientes, encontrado insuficiencia tricuspídea, manifestación que no se encontró en nuestros pacientes⁷.

En las valoraciones de laboratorio realizadas, se encontraron prolongación del TTPA en el 100% de nuestros pacientes, Positividad para el anticoagulante lúpico en el en el 78.9%, positividad para ACL IgG 78.9%, la ACL IgM solo se realizó en 18 pacientes por falta de reactivo con positividad en 78.9%, y VDRL solo se realizó en 5 pacientes con positividad en 21,1% y no se realiza determinación de anti B2 GPI ya que no se cuenta con este reactivo en la unidad. Zamora y col., encontraron positivo en pacientes con SAAF primario ACL 58%, no especifican subtipo de anticardiolipina, y el anticoagulante lúpico positivo en el 100% de sus pacientes, superior a lo reportado en nuestro estudio⁷.

La serie realizada por Avcin y col, en 2008¹⁷, que es la serie más grande de pacientes pediátricos estudiados con diagnóstico de SAAF (primario o secundario), ni en el estudio de Zamora y col., en 2012¹⁷, que es el único estudio realizado en pacientes pediátricos

con diagnóstico de SAAF (primario y secundario), en población pediátrica mexicana, no reportan la terapia utilizada al momento del diagnóstico. En nuestro estudio encontramos que la terapia con anticoagulación se usó solo en el 23.6% de los pacientes, siendo la warfarina la más frecuente en 15.8%, el antiagregante plaquetario se usó en el 68.4%, la terapia inmunosupresora en el 78.9% de los pacientes, principalmente ciclofosfamida 31.6%, y la terapia biológica solo se utilizó en 5.3% de los pacientes y fue por trombocitopenia refractaria a tratamiento.

En los estudios de Avcin y col.¹⁷, y Zamora y col.⁷, tampoco se determinaron riesgos. En nuestro estudio esto si se realizó, encontrando mayor riesgo de trombocitopenia para pacientes con ACL IgG positiva; que a mayores niveles de ACL IgM con una media de 189.260 MPL U/ml menor riesgo de desarrollo de trombocitopenia; menor riesgo de desarrollar anemia hemolítica autoinmune con niveles elevados de ACL IgG con una media de 222.53 GPL U/ml y pacientes con trombocitopenia con un conteo plaquetario medio de 101500/mm³; menor riesgo de desarrollar anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos con niveles altos de ACL IgG con una media de 200.84 GPL U/ml. Los estudios de Avcin y col.,¹⁷ y Zamora y col.,⁷ incluyen a pacientes con SAAF primario y secundario, nuestro estudio es el único hasta el momento realizado solo en pacientes con diagnóstico de SAAF primario.

XIV. CONCLUSIONES.

- Las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos son las manifestaciones no trombóticas.
- De las manifestaciones no trombóticas, las más frecuentes son las hematológicas, siendo la trombocitopenia la principal manifestación.
- De las manifestaciones trombóticas las que se presentan con mayor frecuencia son las trombosis venosa profunda de extremidades inferiores.
- Los pacientes con eventos trombóticos tuvieron menos tiempo de evolución al momento del diagnóstico debido a la severidad de la sintomatología.
- Hay mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia con ACL IgG positiva en pacientes con SAAF primario.
- Menor riesgo para desarrollar trombocitopenia en pacientes con niveles altos de ACL IgM
- Menor riesgo de desarrollar anemia hemolítica autoinmune en pacientes con trombocitopenia y niveles altos de ACL IgG
- Menor riesgo de desarrollar anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos con niveles altos de ACL IgG
- El uso de terapia anticoagulante es menos frecuente en pacientes pediátricos con SAAF primario, debido a que se presentan menos eventos trombóticos que los pacientes adultos.
- El uso de inmunosupresores es más frecuente en pacientes pediátricos con SAAF primario que en pacientes adultos, debido a que las manifestaciones no trombóticas son las más frecuentes y que suelen responder mejor a este tipo de manejo.
- Los criterios de clasificación actuales utilizados para la definición de SAAF en pacientes adultos, no son aplicables a pacientes pediátricos debido a que estos criterios utilizan las manifestaciones trombóticas para definir al SAAF, y estas son las manifestaciones que se presentan con menor frecuencia en pacientes pediátricos

XV. BIBLIOGRAFÍA.

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 4: 295–306.
2. Avčin T, Kathleen M. Antiphospholipid Syndrome. En: Cassidy JT, Laxer RM, Petty R. *Cassidy Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7a ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2015. P. 318 – 35.
3. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid Syndrome. *Lancet*. 2010; 76 (9751): 1498 – 509
4. Biggioggero Meroni P.L. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun. Rev*. 2010; 9: A299 – A304.
5. Finazzi M. The epidemiology of the antiphospholipid syndrome: who is at risk? *Curr. Rheumatol. Rep*. 2001; 3: 271–276.
6. Giordano P., Tesse R., Lassandro G., Fracchiolla D , Ranieri P, Lotito A, et al., Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transfus*. 2012; 10: 296–301
7. Zamora Ustaran A., Escarcega Alarcón R.O, Garcia Carrasco M., Faugier E., Mendieta Zeron S., Mendoza Pinto C., et al. Antiphospholipid Syndrome in Mexican Children. *IMAJ*. 2012; 14: 286–289
8. Espinoza G., Cervera R., Font,Y. J., Shoenfeld. Anthiphospholipid Syndrome: pathogenic mechanism. *Autoimmun Rev*. 2003; 2: 86-93
9. Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E., Futsukaichi Y., Yamanishi H., Machii T. Association between the prevalence of antibodies to beta(2)-glycoprotein I, trothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. *Clin Chem*. 2001; 47: 1008-1015
10. Pierangeli S., Colden-Stanfield M., Liu,J X. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation*.1999; 99: 1997-2002
11. Pierangeli S., Girardi G., Vega-Ostertag M., Liu X., Espinola RG., Salmon JE. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 2120-2124
12. Karakantza M.,Theodorou GL, Meimaris N., Mouzaki A,E. Type 1 and type 2 cytokine-producing CD4+ and CD8+ T cells in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Hematol*.2004; 83: 704-711

13. Saca LF, Szer I, Henar E. Budd-Chiar syndrome associated with antiphospholipid antibodies in a child: Report of a case review of the literature. *J Rheumatol* 1994; 21:545-549.
14. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1992; 21: 275-86.
15. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4 (2): 295-306
17. Avcin T., Cimaz R., Silverman ED. Registered for pediatric patients with Antiphospholipid Syndrome: Clinical and immunological features of 107 children. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: S830 – S842
18. Cervera R., Piette JC., Font J. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestation and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1019 – 1027
19. Uthman I., Godeau B., Taher A., Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2008; 22: 187–194.
20. Sarker T, Roy S., Hollon W., Rajpurkar M. Lupus anticoagulant acquired hypoprothrombinemia syndrome in childhood: two distinct patterns and review of the literature. *Haemophilia.* 2015; 21: 754–760
21. Weinstein S., Piette W. Cutaneous manifestations of antiphospholipid antibody syndrome, *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2008; 22: 67– 77.
22. Harel L., Sandborg C., Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.* 2006; 1873–1877.
23. Muscal E., Brey R.L., Antiphospholipid syndrome and the brain in pediatric and adult patients. *Lupus.* 2010; 19: 406–411.
24. Huang HJ, Wang J.N., Tsai Y.C. Intrapulmonary thrombolytic therapy in a child with acute pulmonary embolism due to primary antiphospholipid syndrome. *Acta Paediatr. Taiwan.* 2002; 43: 351– 353.
25. Cervera R, Espinosa G, Cordero A. Intestinal involvement secondary to the antiphospholipid syndrome (APS): clinical and immunologic characteristics of 97 patients: comparison of classic and catastrophic APS. *Semin. Arthritis Rheum.* 2007; 36: 287–296.

26. Vasoo S, Sangle S, Zain M. Orthopaedic manifestations of the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Lupus*. 2005; 14: 339–345
27. Devreese KM. Antiphospholipid antibody testing and standardization. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2014; 36: 352–363
28. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines On The Investigation and Management Of The Antiphospholipid Syndrome. *British Journal of Haematology*. 2000; 109: 704 – 715.
29. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology*. 2012; 157: 47–58
30. Espinosa G., Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *R. Nat. Rev. Rheumatol*. 2015; 11: 586–596
31. *Real academia española* (en línea). Madrid: Felipe IV, 2014. (Consulta el 22 de Marzo del 2016). Disponible en <http://www.rae.es/>
32. Argente, Alvarez M. *Semiología Médica*. 1era Edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2010.

XVI. ANEXOS

Anexo 1.

Hoja de recolección de datos

Nombre: _____
 NSS: _____
 Edad: _____
 Sexo: a) Masculino b) Femenino
 Fecha de diagnóstico: _____
 Edad al diagnóstico: _____
 Tiempo de evolución al diagnóstico: _____

Manifestaciones clínicas iniciales:

Sistema afectado	Manifestación clínica
Trombosis.	<p>a. Venosa.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombosis venosa profunda en extremidades (especificar sitio _____). - Tromboflebitis superficial. - Trombosis de la vena cava superior o inferior - Tromboembolia pulmonar - Trombosis del seno venoso cerebral - Trombosis de la venas de la retina - Síndrome de Budd – Chiari. - Hipoadrenalismo - Enfermedad de Addison <p>b. Arterial</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isquemia arterial en extremidades (especificar sitio _____) - Ataque isquémico transitorio. - Encefalopatía isquémica aguda - Trombosis de las arterias de la retina. - Trombosis de la arteria renal. - Trombosis microangiopática renal - Infarto al miocardio - Infarto hepático. - Trombosis de la arteria mesentérica - Infarto en hueso.
Hematológico	<p>a. Trombocitopenia.</p> <p>b. Anemia hemolítica autoinmune</p> <p>c. Leucopenia.</p> <p>d. Linfopenia</p> <p>e. Síndrome de Fisher Evans</p> <p>f. Síndrome de hipoprotrombinemia</p>
Dermatológico	<p>a. Livedo reticularis</p> <p>b. Ulceras cutáneas</p> <p>c. Fenómeno de Raynaud</p>
Neurológico	<p>a. Epilepsia.</p> <p>b. Migraña</p> <p>c. Corea.</p> <p>d. Defectos cognitivos.</p> <p>e. Enfermedades psiquiátricas (especificar _____)</p> <p>f. Mielitis transversa</p> <p>g. Esclerosis múltiple like</p>

	<ul style="list-style-type: none"> h. Pérdida de audición neurosensorial i. Síndrome de Guillain-Barré
Otras manifestaciones.	<ul style="list-style-type: none"> a. Enfermedad valvular b. Oclusión coronaria c. Trombosis intracardiaca. d. Cardiomiopatía e. Libman-Sacks f. Infarto pulmonar g. Síndrome anti fosfolípidos asociado a nefropatía h. Necrosis avascular de hueso. i. Fracturas no traumáticas j. Abortos espontáneos

Pruebas de laboratorio iniciales y controles actuales

Prueba	Reporte inicial
Tiempo parcial de tromboplastina	Prolongado(_____) Normal
Anticoagulante Lupico	Positivo (_____) Negativo
Anticardiolipina IgG	Prolongado(_____) Normal
Anticardiolipina IgM	Prolongado(_____) Normal
VDRL	Prolongado(_____) Normal

Tratamiento inicial y actual

Fármaco	Terapia inicial	
	Si	No
Anticoagulante	Especificar____	
Anti agregante plaquetario	Especificar____	
Inmunosupresores	Especificar____	
Esteroide	Especificar____	
Terapia biológica	Especificar____	

Anexo 2.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

<p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</p>	
Nombre del estudio:	“MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO INICIALES EN EL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS PRIMARIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”
Patrocinador externo (si aplica):	NO
Lugar y fecha:	México DF a
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>El Síndrome de Anticuerpos Anti fosfolípidos primario es una patología reumatológica que dentro de sus criterios clasificatorios se encuentra la trombosis arterial o venosa y antecedente de perdidas fetales recurrentes, además de la positividad de los anticuerpos anti fosfolípido (anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y β2- micro globulina) en 2 ocasiones con una diferencia de 12 semanas.</p> <p>En la etapa pediátrica identificar el Síndrome de Anticuerpos Anti fosfolípido es complicado, ya que las manifestaciones de trombosis arterial o venoso, perdidas fetales recurrentes no son la manifestaciones más comunes. Las manifestaciones varían desde trombóticas, hematológicas, dermatológicas neurológicas y otras menos frecuentes (cardiacas, pulmonares, renales y osteoarticulares) además de sus complicaciones como son el Síndrome de Anticuerpos Anti fosfolípido Catastrófico o la microangiopatía asociada a Síndrome de anticuerpos Anti fosfolípido, por lo tanto el desconocimiento de estas manifestaciones que se presentan más frecuentemente en la edad pediátrica llevan en ocasiones a un diagnóstico tardío o erróneo y a un mal manejo.</p> <p>Por tal motivo nuestra intención en este proyecto es identificar las manifestaciones clínicas y de laboratorio iniciales en pacientes pediátricos con síndrome de anticuerpos anti fosfolípido primario para realizar un diagnóstico y manejo más temprano, mejorando así la evolución y pronóstico de los pacientes.</p>
Procedimientos:	Revisión de expediente clínico
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Contribuir al diagnóstico y tratamiento oportuno de síndrome Anti fosfolípido primario en pacientes pediátricos.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se informará posteriormente al termino del estudio
Participación o retiro:	Estoy informado de que puedo cancelar mi participación en cualquier momento.
Privacidad y confidencialidad:	El investigador principal me ha dado seguridad de que los datos proporcionados en el cuestionario serán manejados en forma confidencial.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	NO APLICA
	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	NO APLICA
Beneficios al término del estudio:	Contribuir en avances en investigación educativa.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Alfonso Torres Jiménez. Mat. 99155531 Cel. 5537276113 Correo: tojadr@gmail.com

Colaboradores:

Dra. Alejandra Velázquez Cruz. Mat. 98155687 Cel 5540311295, Correo: alecita3025@hotmail.com.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

- Para este protocolo solo se revisaran expedientes clínicos, no se realizara tomas de muestras ni procedimientos a pacientes, por lo que no amerita consentimiento informado