



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS EN LUPUS ERITEMATOSO  
SISTÉMICO PEDIÁTRICO. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MÉXICO DEL 2005 AL 2016.”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. ERIKA JAZMÍN SIFUENTES RODRÍGUEZ**

TUTOR:

DR. FRANCISCO EDUARDO RIVAS LARRAURI



CIUDAD DE MÉXICO. 2018



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.

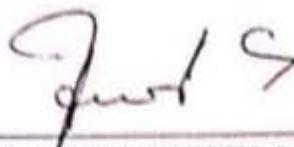
**SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS EN LUPUS ERITEMATOSO  
SISTÉMICO PEDIÁTRICO. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MÉXICO DEL 2005 AL 2016.**



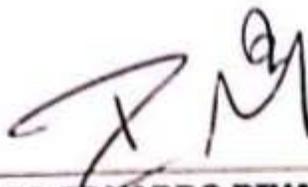
**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA**  
SUBDIRECTORA DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA



**DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E  
INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA



**DR. FRANCISCO EDUARDO RIVAS LARRAURI**  
TUTOR DE TESIS

*A mis padres y hermanos,  
quienes siempre han sido mi mayor ejemplo y sustento,  
gracias por tanto amor y apoyo.*

*Érika*

## ÍNDICE

1. Antecedentes.....	1
2. Planteamiento del problema.....	8
3. Justificación.....	10
4. Objetivo General y Específicos.....	10
5. Material y Métodos.....	11
6. Resultados.....	19
7. Discusión.....	21
8. Conclusiones.....	23
9. Bibliografía.....	25
10. Anexos.....	27

## **1. ANTECEDENTES**

### **a) Definición del problema de salud a tratar**

Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y crónica la cual puede afectar cualquier órgano y es causa importante de morbilidad o incluso puede ser mortal.(1) Se caracteriza por una extensa disregulación inmune, con formación de autoanticuerpos y complejos inmunes, que resultan en inflamación y potencial daño a una gran variedad de órganos.(2)

Lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp) es la misma enfermedad que en adultos, sin embargo LESp es usualmente más severa y agresiva.(2,3) Un estimado de 10-20% de los casos de LES inician antes de los 20 años.(3,4) El LESp tiene un inicio más abrupto con mayor tasa de afección a distintos órganos, curso clínico más agresivo y un daño acumulado más rápido en comparación a la enfermedad en adultos.(3) En pediatría el inicio de la enfermedad ocurre frecuentemente entre los 12 y 16 años de edad, no es una enfermedad común antes de los 10 años y es muy rara antes de los 5 años.(3)

Al igual que en LES de adultos (LESa), la mayoría de los casos de LESp ocurren en el género femenino.(1) La relación mujer a hombre en LESp cambia de 4:3 cuando la enfermedad inicia en la primera década de la vida a una relación de 4:1 durante la segunda década de la vida, mientras que en adultos corresponde a 9:1.(4)

### **b) Epidemiología**

La verdadera incidencia y prevalencia del LESp es difícil de estimar ya que existen muy pocos estudios enfocados en población pediátrica por lo que gran parte de la información se extrapola de estudios en adultos.

A nivel internacional se considera al LESp como una enfermedad rara con una incidencia de 0.36-0.9 por 100,000 niños al año y una prevalencia de 3.3-24 por cada 100,000 niños.(3)

Al igual que en otras enfermedades las tasas de incidencia y prevalencia varían de acuerdo a etnias y estas se han encontrado son más elevadas para LESp en Hispanos, Negros, Norteamericanos y Asiáticos.(5) Por lo anterior en México esperaríamos encontrar cifras elevadas en comparación a otros países, sin embargo no se cuenta con datos epidemiológicos de esta enfermedad a nivel nacional.

Se ha estimado que LESp representa del 10-20% de todos los casos de LES. La edad promedio de presentación es a los 12 años, con muy pocos casos presentándose antes de los 5 años de vida. El diagnóstico de LESp a edades más tempranas es más común en poblaciones no caucásicas.

### **c) Fisiopatología**

LES es una enfermedad con compleja disregulación inmune, presentando alteraciones en la inmunidad tanto innata como adaptativa.

#### Inmunidad innata

Las hipótesis que actualmente se asocian con la aparición del LES y la pérdida de la tolerancia inician con una respuesta errónea de defensa del huésped. SLE se caracteriza por una regulación anormal de interferones de tipo I (INF- $\alpha$ ), los cuales estimulan la producción de células innatas y de la respuesta inflamatoria. La apoptosis requiere una rápida eliminación de los desechos intracelulares. Sin embargo, en LES esta eliminación defectuosa o anormalmente regulada permite que se presenten materiales intracelulares, incluyendo autoantígenos, ARN y DNA. Tanto defectos en el complemento, en los receptores del complemento, en receptores de inmunoglobulina, Bcl2, Fas/ligando de Fas, y de muerte celular programada 1 (PCD1) pueden contribuir en diferente medida con la eliminación de los desechos apoptóticos. Las células fagocíticas responden a unidades específicas de ARN y ADN que han sido endocitadas a través de receptores tipo Toll (TLR) activados como TLR7 y 9. La señalización de los TLR conlleva a una persistente sobreproducción de citocinas proinflamatorias, incluyendo interferones de tipo I. (5)

## Inmunidad adaptativa

Se ha demostrado que los pacientes con LES tienen anomalías en las células B, células T y células presentadoras de antígenos. El marcador característico de lupus es la producción de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia. Distintos mecanismos pueden provocar esto, incluyendo la estimulación antigénica, proliferación de células B policlonales, disregulación de células T o defectos intrínsecos de células B.(5)

Se cree que LES se produce por una combinación de susceptibilidad genética y factores ambientales, incluyendo la exposición a luz solar, infecciones, fármacos y químicos.(6) Sin embargo, estas son solo asociaciones que se han encontrado en estudios de adultos y la verdadera etiología de la enfermedad aún se desconoce.

Con respecto a la susceptibilidad genética, existen escasos estudios de asociación en LESp, documentándose asociación con defectos en los genes SELP, IRAK1, RANTES, OR $\alpha$ ,  $\beta$ 2GP1, IRF5, PTPN22, KLRG1, IL6, PTPRT, TLR8 y CASP10.(7)

Existen pocos estudios relacionados con la genómica del LES en población mexicana. En un estudio de casos y controles realizado en adultos mexicanos se encontró asociación del alelo DRB\*0301 de HLA, del polimorfismo 1267<sup>a</sup>/B del gen HSP70-2 y del -238G/A del TNF- $\alpha$  con el riesgo para desarrollar LES.(7) Sin embargo en otro estudio realizado tanto en adultos como en niños de población mexicana la asociación de TNF- $\alpha$  con LES en pediatría fue otorgada por el alelo -308A a diferencia del comentado previamente en adultos. Además existe un polimorfismo de nucleótido único, PD1.3G/A, localizado en el área reguladora del gen 1 de muerte celular programada, que se ha propuesto como locus de susceptibilidad para LESa y LESp en México. (4)

### **d) Diagnóstico clínico**

LES es llamado el gran imitador ya que la enfermedad comparte características con muchas otras enfermedades. La presentación clínica, al ser una enfermedad multisistémica, es muy diversa, pudiendo encontrar afección a nivel

musculoesquelético, mucocutáneo, renal, neuropsiquiátrico, hematológico, cardiovascular, pleuropulmonar, gastrointestinal, endocrinológico y ocular.(1,2,6)

Los niños y adolescentes con LES frecuentemente se presentan con síntomas sistémicos y constitucionales como fiebre, pérdida difusa de cabello, fatiga, pérdida de peso y con inflamación difusa generalizada demostrada por linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.(6) Cuando se compara la presentación inicial de LESp entre prepuberal y postpuberal, el primer grupo se presenta más comúnmente con anemia hemolítica y afección renal, mientras que en el segundo grupo se caracteriza por hallazgos cutáneos y musculoesqueléticos.(4)

Una de las particularidades de la enfermedad es que se caracteriza por recaídas y remisiones.

#### Estudios de laboratorio

Los reactantes de fase aguda se elevan en relación a la actividad de la enfermedad. La velocidad de sedimentación globular se encuentra incrementada, aunque la proteína C reactiva puede encontrarse normal en LESp, exceptuando en casos con infección concomitante, serositis o artritis.(5)

Los anticuerpos antinucleares (ANAs) se encuentran presentes en más del 99% de los niños con LES.(5) Y a la inversa, una prueba negativa tiene un importante valor predictivo negativo (0.96-1) para LES.(8) Sin embargo los ANAs se asocian con otras enfermedades reumatológicas, infecciones, malignidad, exposición a fármacos y familiares de primer grado de pacientes con enfermedades autoinmunes. Además hasta un 33% de niños sanos sin LES puede tener ANAs positivos.(5)

Algunos anticuerpos específicos a antígenos nucleares se pueden asociar con LES como por ejemplo los anticuerpos anti-DNA de doble cadena que tienen una alta especificidad para LES. Y otros como anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), Smith e Histona.(8)



	Enfermedad de Lyme (espiroqueta) Toxoplasmosis (protozoario)
Malignidad	Leucemia Linfoma (Hodgkin/No Hodgkin) Neuroblastoma Histiocitosis de células de Langerhans
Autoinmune o inflamatoria	Síndrome antifosfolípidos Artritis idiopática juvenil Dermatomiositis juvenil Síndrome de Sjogren Enfermedad mixta del tejido conectivo Vasculitis sistémica Enfermedad de Crohn Fiebre reumática aguda Sarcoidosis Síndrome hemolítico urémico Síndrome linfoproliferativo autoinmune Inmunodeficiencia común variable Otras inmunodeficiencias primarias Linfocitosis hemofagocítica

#### **f) Tratamiento**

El principal objetivo del tratamiento es contener la actividad de la enfermedad utilizando los tratamientos menos tóxicos, con el objetivo de evitar los daños

causados por la enfermedad y por el tratamiento elegido para controlar la enfermedad.

El tratamiento farmacológico deber ser designado para cada paciente de manera individual, basado en el tipo y severidad de las manifestaciones clínicas de su enfermedad.

#### Antiinflamatorios no esteroideos

Estos medicamentos se usan para tratar los síntomas musculoesqueléticos, sin embargo sus efectos adversos son importantes además que los pacientes con insuficiencia renal deben de evitarlos.

#### Antimaláricos

Tanto hidroxicloroquina como cloroquina siguen siendo un elemento básico para el tratamiento de síntomas leves, particularmente rash y artritis, además como terapia de mantenimiento ya que mantiene la remisión de la enfermedad.(1) En general tienen una baja toxicidad a excepción de su toxicidad retiniana cuando se utiliza por más de 5 años.

#### Glucocorticoides

Son el tratamiento principal para la mayoría de los niños con LES, ya que son efectivos para lograr un rápido control de la enfermedad por lo que a menudo se utilizan al diagnóstico, aunque también se pueden utilizar durante el curso de la enfermedad.(5)

#### Ciclofosfamida

Se usa principalmente para LES severo, especialmente cuando existe afección renal o del sistema nervioso central.(5)

#### Metotrexate

Puede utilizarse como remplazo de los glucocorticoides, se usa sobre todo en LES leve a moderado y es efectivo cuando existe afección a piel y mucocutánea. (5)

Después del diagnóstico, el pronóstico se basa en una respuesta rápida que logre cambiar la actividad de la enfermedad, además de la adherencia de los pacientes al tratamiento médico.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Síndrome Antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad autoinmune multisistémica que se caracteriza por eventos tromboembólicos, morbilidad en el embarazo y manifestaciones hematológicas, dermatológicas, neurológicas u otras, más la presencia de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos.(9)

El síndrome antifosfolípidos puede ocurrir como una entidad clínica aislada, lo que se conoce como SAF primario, o SAF secundario cuando ocurre en asociación con otras enfermedades, principalmente con Lupus Eritematoso Sistémico, aunque puede ocurrir en otras entidades autoinmunes, procesos infecciosos o de malignidad.(10)

La incidencia de SAF en LES se ha descrito hasta en un 37% de los casos.(11) En el 2016 las recomendaciones europeas para el diagnóstico y tratamiento de SAF pediátrico, sugieren solicitar el perfil de anticuerpos antifosfolípidos en todo paciente con diagnóstico de LESp, para así identificar a los pacientes con SAF secundario.(12)

Los criterios de clasificación preliminares para SAF fueron desarrollados en consenso en 1998, donde se propuso que el término de SAF debería ser designado a los pacientes que sufren de trombosis vascular o pérdidas fetales recurrentes asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, principalmente anticoagulante lúpico (AL) o anticuerpos anticardiolipinas (aCLs) isotipo IgG y/o IgM en títulos medios a altos, detectados en 2 ocasiones al menos con 6 semanas de diferencia. Sin embargo, estos criterios de clasificación fueron revisados en el 2006, añadiendo para el diagnóstico definitivo de SAF la presencia de anticuerpos contra beta2 glicoproteína I (anti-B2GPI) isotipo IgG y/o IgM y requiere que los anticuerpos

antifosfolípidos se encuentren positivos en más de una ocasión con al menos un intervalo de 12 semanas.

Cabe mencionar estos criterios diagnósticos fueron evaluados en estudios que incluían exclusivamente población de adultos. El SAF en pediatría ha sido reportado en pacientes con trombosis vascular y menos frecuente es su asociación con manifestaciones neurológicas o hematológicas aisladas.(13,14)

Dado que la morbilidad en el embarazo representa uno de los 2 criterios clínicos para un diagnóstico definitivo de SAF en adultos, el cual no es aplicable en pediatría, se ha considerado estos criterios puedan no ser óptimos en reconocer a un subgrupo pediátrico que no presenta trombosis vascular, pero sí cumple los criterios de laboratorio para el diagnóstico de SAF.(12) Por lo anterior, se ha propuesto el término diagnóstico de “probable SAF” para pacientes que no cumplen los criterios diagnósticos de SAF, pero presentan otras manifestaciones como afección valvular cardíaca, livedo reticularis, trombocitopenia, nefropatía o manifestaciones neurológicas.(15)

Como se mencionó anteriormente, aproximadamente un 36% de los pacientes con SAF también tienen LES, y la combinación de estas condiciones puede incrementar el riesgo de presentar eventos cerebrovasculares mediados por anticuerpos antifosfolípidos.(16)

Existe otro subgrupo de SAF llamado Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico (SAC) que se caracteriza por afección microvascular oclusiva aguda con la subsecuente falla multiorgánica y una alta tasa de mortalidad(17). Los criterios preliminares para su clasificación se establecieron en 2002. Actualmente este síndrome se define como el involucro clínico de al menos 3 órganos y/o sistemas en un período corto de tiempo (menos de una semana) con evidencia histopatológica de oclusión de vasos sanguíneos pequeños y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en los estudios de laboratorio.(9)(16)

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El síndrome antifosfolípidos está considerado como una de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico, con una incidencia variable de acuerdo a los estudios internacionales y no existe ningún estudio realizado en población pediátrica mexicana.

El síndrome de antifosfolípidos catastrófico se ha reportado como el primer evento de SAF hasta en el 86% de los pacientes pediátricos y de estos el 31% de los pacientes tenían LESp. Esta entidad es muy grave y requiere tratamiento de urgencia por lo que su sospecha diagnóstica es esencial para evitar un desenlace fatal.

Este estudio nos permitirá conocer la frecuencia y las características de los pacientes con SAF secundario a LESp del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 11 años. Además, el conocer las características clínicas y de laboratorio de los pacientes afectados nos permitirá sospechar esta entidad con mayor facilidad en un futuro, ya que en los casos de SAC su identificación oportuna pudiera disminuir la tasa de letalidad de este síndrome.

### **4. OBJETIVOS**

#### **a. Objetivo general**

Reportar la frecuencia y describir las características clínicas de los pacientes que presentaron Síndrome Antifosfolípidos secundario a Lupus Eritematoso Sistémico en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 11 años.

#### **b. Objetivos específicos**

Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes que presentaron Síndrome Antifosfolípidos secundario a Lupus Eritematoso Sistémico en el Instituto Nacional de Pediatría.

Describir las intervenciones terapéuticas y desenlace de los pacientes que presentaron Antifosfolípidos secundario a Lupus Eritematoso Sistémico en el Instituto Nacional de Pediatría.

Describir la mortalidad de los pacientes que presentaron Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico secundario a Lupus Eritematoso Sistémico del Instituto Nacional de Pediatría.

## **5. MATERIAL Y MÉTODO**

### **a) Diseño del estudio**

Estudio retrospectivo, transversal y observacional.

### **b) Población objetivo**

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

### **c) Población elegible**

Expedientes de pacientes del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2005 y Diciembre de 2016.

### **d) Universo de estudio**

#### **- Criterios de inclusión**

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de Síndrome Antifosfolípidos secundario a Lupus Eritematoso Sistémico del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en un período entre Enero 2005 y Diciembre 2016.

- **Criterios de exclusión**

Expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípidos primario.  
Expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípidos secundario a otras entidades autoinmunes (vasculitis, artritis, síndromes de sobreposición), procesos infecciosos o malignidad.

- **Criterios de eliminación**

Expediente clínico incompleto.

e) **Variables**

<b>NOMBRE DE LA VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>			
<b>CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE</b>			
<b>Edad al diagnóstico de LES</b>	Tiempo del nacimiento a la fecha de diagnóstico de LES	Numérica continua	Años y meses
<b>Género</b>	Género de acuerdo a fenotipo	Cualitativa nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
<b>Nacionalidad</b>	Condición de pertenencia a una nación	Cualitativa nominal dicotómica	1. Mexicano 2. Extranjero
<b>CRITERIOS DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO DE LES DE ACUERDO AL CAR</b>			
<b>Rash malar</b>	Rash malar que respeta pliegues nasolabiales	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Rash discoide</b>	Rash discoide	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente

<b>Fotosensibilidad</b>	Rash posterior a la exposición solar	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Úlceras nasales u orales</b>	Úlceras nasales u orales	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Artritis</b>	Artritis que involucra $\geq 2$ articulaciones	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Nefritis</b>	Proteinuria o cilindros celulares	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Enfermedad del SNC</b>	Psicosis o crisis convulsivas	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Serositis</b>	Pleuritis o pericarditis	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Hematológico</b>	Presencia de alguna citopenia	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Inmunoserología</b>	Positividad para Acs anti-dsDNA, anti-Sm, o antifosfolípidos	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Anticuerpos antinucleares</b>	Presencia de anticuerpos antinucleares positivos	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO DE SAF</b>			
<b>Edad al diagnóstico de SAF</b>	Tiempo del nacimiento a la fecha de diagnóstico de SAF	Numérica continua	Años y meses

<b>Fase de LES al diagnóstico de SAF</b>	Fase de la enfermedad en la que se diagnosticó SAF	Cualitativa nominal dicotómica	1. Diagnóstico inicial de LES 2. Evolución de LES
<b>Tratamiento para LES</b>	Tratamiento médico para control de LES	Cualitativa nominal	1. Glucocorticoides 2. Antimalárico 3. Mofetil micofenolato 4. Ciclofosfamida 5. Metotrexate
<b>Manifestación clínica de SAF</b>	Antecedente de manifestación clínica de SAF	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Trombosis venosa</b>	Antecedente de trombosis venosa	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Sitio de trombosis venosa</b>	Antecedente de trombosis venosa	Cualitativa nominal	1. Extremidades 2. Piel 3. Grandes vasos 4. Pulmones 5. Cerebro 6. Ojos 7. Hígado 8. Glándulas suprarrenales
<b>Trombosis arterial</b>	Antecedente de trombosis arterial	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Sitio de trombosis arterial</b>	Antecedente de trombosis arterial	Cualitativa nominal	1. Extremidades 2. Cerebro 3. Ojos 4. Riñón 5. Corazón 6. Hígado 7. Intestinos 8. Hueso
<b>Síndrome microangiopático</b>	Antecedente de síndrome microangiopático	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente

<b>Anticuerpos antiB2GPI- IgA</b>	Antecedente de anticuerpos antiB2GPI- IgA	Cualitativa nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Anticuerpos antiB2GPI- IgG</b>	Antecedente de anticuerpos antiB2GPI- IgG	Cualitativa nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Anticuerpos antiB2GPI- IgM</b>	Antecedente de anticuerpos antiB2GPI- IgM	Cualitativa nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Anticuerpos antiCL- IgA</b>	Antecedente de anticuerpos antiCL- IgA	Cualitativa nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Anticuerpos antiCL- IgG</b>	Antecedente de anticuerpos antiCL- IgG	Cualitativa nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Anticuerpos antiCL- IgM</b>	Antecedente de anticuerpos antiCL- IgM	Cualitativa nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Anticoagulante lúpico</b>	Antecedente de anticoagulante lúpico	Cualitativa nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Otros anticuerpos (SAF seronegativo)</b>	Antecedente de otros anticuerpos	Cualitativa nominal	1. Protrombina 2. Fosfatidiletanolamina 3. Fosfatidilserina 4. Fosfatidilinositol 5. Acido fosfatidico
<b>Trombocitopenia</b>	Antecedente de trombocitopenia	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Leucopenia</b>	Antecedente de leucopenia	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente

<b>Anemia hemolítica</b>	Antecedente de anemia hemolítica	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Coombs</b>	Antecedente de coombs positivo	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Púrpura</b>	Antecedente de púrpura	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Anticuerpos antiprotrombina</b>	Antecedente de anticuerpos antiprotrombina	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Tratamiento con tromboprofilaxis</b>	Tratamiento médico recibido con tromboprofilaxis	Cualitativa nominal dicotómica	1. Primaria 2. Secundaria
<b>Tratamiento para SAF</b>	Tratamiento médico recibido para diagnóstico de SAF	Cualitativa nominal	1. Aspirina 2. Warfarina 3. Hidroxicloroquina 4. Heparina 5. Heparina bajo peso molecular 6. Estatinas 7. Rituximab
<b>SAC</b>	Antecedente de SAC	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
<b>Tratamiento para SAC</b>	Tratamiento médico recibido para SAC	Cualitativa nominal	1. Anticoagulantes 2. Glucocorticoides 3. Plasmaféresis 4. Gammaglobulina 5. Rituximab
<b>Muerte por SAC</b>	Muerte del paciente secundaria a SAC	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No

## I. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico registrados en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en un período comprendido de Enero de 2005 a Diciembre de 2016.
- Se realizó la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizó la recolección de los datos de los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio (edad, sexo, criterios para diagnóstico de LES, momento de diagnóstico de SAF, etc.).
- Se creó una base de datos en el programa estadístico SPSS v 2.0, donde se transcribió la información recolectada del expediente clínico de cada paciente y la cual posteriormente se analizó.

## II. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis de frecuencias para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer porcentajes para cada variable; para las variables categóricas se obtuvieron proporciones.

## III. RECURSOS

### a) MATERIALES:

- Expediente clínico.
- Base de datos para recolección de datos.

### b) HUMANOS:

- Residente de Alergia e Inmunología Pediátrica: Realizó el protocolo de investigación con búsqueda de la bibliografía más actual y relevante para la

elaboración del marco teórico. Recolectó la información de los expedientes clínicos en la base de datos y realizó el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del investigador responsable.

- Investigador responsable: Colaboración en la elaboración del protocolo y marco teórico, así como seguimiento y asesoría del estudio.

#### **IV. FINANCIAMIENTO**

Este protocolo de investigación no cuenta con financiamiento externo al Instituto Nacional de Pediatría y dado que es un estudio retrospectivo y descriptivo no generará gastos adicionales al mismo.

#### **V. ÉTICA**

La conducción del estudio así como el informe de sus resultados, acatarán en todo momento los principios éticos de la Declaración de Helsinki y el marco jurídico Mexicano, en particular la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud así como la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

No existen consideraciones de bioseguridad al tratarse de una investigación documental.

Dado que se trata de una documentación retrospectiva que no afecta directamente la integridad del paciente ni se tratan aspectos relacionados a la conducta, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud la categoriza en su artículo 17 como una investigación sin riesgos y, en virtud de lo estipulado en el artículo 23 del mismo Reglamento, no se requiere de una carta de consentimiento informado.

## 6. RESULTADOS

Se revisaron 295 expedientes clínicos de pacientes que habían sido codificados con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico desde enero del año 2005 hasta diciembre de 2016. De estos, se excluyeron los pacientes que no contaban con datos clínicos de síndrome antifosfolípidos o algún marcador positivo de la serología para SAF. Incluyendo así un total de 80 pacientes al estudio.

En la figura 1 se ejemplifica la población de estudio y nuestros criterios de inclusión.

El rango de edad al diagnóstico de LESp de nuestros pacientes fue de entre los 3 y los 17 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 12 años.

Las principales características demográficas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados con LESp al contar con al menos 4 de los criterios diagnósticos propuestos ya sea por el Colegio Americano de Reumatología de 1997 o por el Grupo Colaborativo Internacional de Lupus Eritematoso Sistémico de 2012. Y además contaban con un marcador serológico positivo para síndrome antifosfolípidos y/o una manifestación clínica asociada al SAF.

Con respecto a los criterios diagnósticos, 78 pacientes (97.5%) se reportaron con anticuerpos antinucleares (ANAs) positivos. El 81% de los casos presentó criterio hematológico, y dentro de estos casos aproximadamente la tercera parte presentó más de una citopenia. Continuando con los criterios que se encontraron con mayor frecuencia en la población estudiada, en segundo lugar se encontró el criterio de artritis presente en 46.3% de los casos y en tercer lugar el criterio de nefritis en 45% de los casos.

De los 80 pacientes incluidos en el estudio 75 pacientes (93.7%) contaban con al menos un marcador de serología para SAF positivo al momento de diagnóstico de LESp. De los 5 casos con serología para SAF negativa, 3 casos desarrollaron serología positiva para SAF durante la evolución de su enfermedad y los otros 2

casos contaban con una manifestación clínica de SAF al momento de diagnóstico del LESp.

Del total de 80 pacientes incluidos, 20 de ellos (25%) presentaron en cierto momento alguna manifestación clínica asociada al síndrome antifosfolípidos. Once de estos pacientes (55%) presentaron la manifestación clínica al momento del diagnóstico de LESp, 6 pacientes (30%) durante la evolución de la enfermedad sistémica y 3 pacientes (15%) tenían el antecedente de una manifestación clínica previo a su diagnóstico con LESp. De estos 20 casos, 2 pacientes nunca presentaron serología positiva para SAF.

Con respecto a las manifestaciones clínicas asociadas a SAF reportadas entre nuestros pacientes encontramos 11 casos (55%) con trombosis venosa, 7 casos con trombosis arterial (35%), 1 paciente con corea y el último caso con evidencia de trombosis en el reporte histopatológico de una biopsia de piel.

Las manifestaciones clínicas asociadas a SAF de nuestros pacientes se muestran en la tabla 2.

Sobre el tratamiento de tromboprolifaxis, de los 60 pacientes que no tuvieron manifestación clínica asociada a SAF, solo 25 pacientes (41.7%) recibieron tromboprolifaxis primaria por contar con serología para SAF positiva exclusiva (12% acenocumarina; 10% aspirina y 17.5% dipiridamol. Mientras que todos los pacientes que tuvieron manifestación clínica asociada a SAF recibieron tromboprolifaxis secundaria. Ver tabla 3.

Ninguno de nuestros pacientes presentó síndrome antifosfolípidos catastrófico.

Solo 2 de los pacientes incluidos en el estudio tuvieron un desenlace mortal durante el período comprendido del estudio. Ambos casos debido a un proceso infeccioso grave agregado.

## 7. DISCUSIÓN

Desde enero de 2005 hasta diciembre de 2016 en nuestra Institución se diagnosticaron 295 casos nuevos de LESp en el servicio de Inmunología. De estos casos se incluyeron en nuestro estudio a aquellos pacientes que contaban con mínimo un marcador positivo del perfil de serología para SAF (anticuerpos anti-B2GPI-IgG, anti-B2GPI-IgM, anti-aCL-IgG, anti-aCL-IgM o anticoagulante lúpico) y/o alguna manifestación clínica de SAF. En base a estos criterios se obtuvieron un total de 80 pacientes para nuestro estudio.

Con respecto a las características demográficas de nuestra población estudiada, la mayoría de los pacientes (71.5%) fueron diagnosticados después de los 10 años de edad, lo que concuerda con lo reportado a nivel mundial sobre la edad de presentación del LESp.(1,3). El rango de edad al diagnóstico de LESp abarca entre los 3 años hasta los 17 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 12 años.

En cuanto al género, la mayoría de los casos de LESp ocurren en el género femenino (1). Esto concuerda en nuestro estudio donde la mayoría de los pacientes fueron niñas (78.8%). En los reportes mundiales, se habla de una relación mujer a hombre en LESp de 4:3 cuando la enfermedad inicia en la primera década de la vida, mientras que durante la segunda década de la vida cambia a 4:1.(4)

Para sustentar el diagnóstico de LES en nuestro estudio, se tomaron en cuenta los criterios modificados por el Colegio Americano de Reumatología (CAR) de 1997 y/o los criterios del Grupo Colaborativo Internacional de Lupus Eritematoso Sistémico de 2012, dependiendo del año en curso al momento de diagnóstico. Cabe mencionar ambos criterios fueron desarrollados y validados en adultos y no en pacientes pediátricos, sin embargo según Levy *et al.* (2012) la mayoría de los pacientes que se diagnostican con LESp cumplen con 4 criterios o más, en nuestro estudio todos los casos cumplieron al menos con los 4 criterios necesarios para el diagnóstico de LESp.

El 97.5% de nuestros pacientes se reportaron con anticuerpos antinucleares (ANAs) positivos, mismos anticuerpos en los distintos estudios internacionales (1,5), se

refieren positivos en más del 95% de los niños con LESp. En relación al resto de criterios presentes al momento de diagnóstico del LES, llama la atención en nuestro estudio el 81% de los casos presentó mínimo una de las citopenias, ya que en general se ha reportado el criterio hematológico se cumple en aproximadamente el 50% de los pacientes con LESp.(1) Además este criterio hematológico se reportó presente en el 100% de los pacientes con manifestación clínica de SAF, en comparación al 75% de los casos sin manifestación clínica de SAF.

La prevalencia de serología positiva para SAF en pacientes con lupus eritematoso sistémico se ha reportado hasta en un 37% de los casos.(11) En nuestro estudio reportamos una frecuencia de serología positiva para SAF de 26.4%.

Mientras que en los estudios internacionales el síndrome antifosfolípidos secundario a LES se ha reportado hasta en un 20% de los casos(11) y en nuestra estudio, realizado exclusivamente en población pediátrica, corresponde al 23% de los casos (Ver tabla 4 para las características de los 18 casos de SAF secundario a LESp de nuestro estudio). A su vez, esta frecuencia correlaciona con los estudios realizados en niños con serología positiva para SAF, donde se reporta que del 16 al 36% de los casos presentaron un evento de trombosis (18). Además se ha reportado que la persistencia de serología positiva para SAF se asocia con un mayor riesgo (OR 5.9) de presentar un evento trombótico en la infancia.(18)

En la actualidad está bien establecido que el SAF puede ser la manifestación inicial de LESp. Nosotros reportamos que al momento de diagnóstico de LESp el 50% de los casos presentaba simultáneamente una manifestación clínica de SAF. Un 33.3% desarrolló trombosis durante la evolución de su enfermedad y el restante 16.7% de los casos tenía ya un antecedente de evento trombótico al momento de diagnóstico de LESp. El primer grupo de pacientes nos hace comprender la recomendación actual de solicitar el perfil de serología para SAF en los nuevos casos diagnosticados con LESp (12,14). Y por lo tanto, ante un nuevo caso de SAF recomendamos considerar la sospecha diagnóstica de LESp.

Acerca del tratamiento de tromboprofilaxis, en nuestro estudio reportamos que al evidenciarse exclusivamente serología positiva para SAF sin una manifestación clínica, aproximadamente al 50% de los casos le fue indicado un medicamento para prevenir el riesgo de un primer evento trombótico, llamado tromboprofilaxis primaria(19). El fármaco elegido y la duración del tratamiento fue en base al grado de elevación de los marcadores serológicos y que tanto permanecieron elevados con el paso del tiempo respectivamente (17.5% dipiridamol; 10% aspirina y 12% acenocumarina). Mientras que el tratamiento para prevenir un nuevo evento de trombosis, tromboprofilaxis secundaria, se instauró en todos los pacientes. Recibieron anticoagulación con heparina o heparina de bajo peso molecular como tratamiento del evento de trombosis y posteriormente prevención para disminuir el riesgo de nueva trombosis con acenocumarina en un 90% de los casos. Mientras que el 10% restante recibió dipiridamol (2 casos) por antecedente antiguo de trombosis y serología positiva en títulos medios a bajos.

Un subgrupo de SAF es el llamado Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico (SAC), que se caracteriza por afección microvascular oclusiva aguda con la subsecuente falla multiorgánica y una alta tasa de mortalidad(17). En nuestros pacientes no se diagnosticó esta entidad, sin embargo cabe mencionar que durante el seguimiento realizado hasta diciembre de 2016, se reportaron 2 muertes de los 80 casos, teniendo como causa choque séptico en ambos casos.

## **8. CONCLUSIONES**

El síndrome antifosfolípidos secundario a lupus eritematoso sistémico es una entidad común y cada vez más diagnosticada. Este estudio nos permitió reportar la frecuencia y describir las características clínicas de estos pacientes en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría durante los últimos 11 años.

Reportamos que hasta la mitad de los casos presentan SAF al momento de diagnóstico de LESp, por lo que concordamos con las recomendaciones de las

guías internacionales sobre solicitar un perfil de serología para SAF completo a todo paciente en quien se haga un diagnóstico de LESp.

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de las complicaciones asociadas a SAF secundario, es fundamental para disminuir la morbilidad y mortalidad de esta entidad.

Se requiere evaluar los factores de riesgo, clínicos y serológicos, para el desarrollo de SAF secundario en la población pediátrica con LES y con ello proponer medidas de prevención terapéutica.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

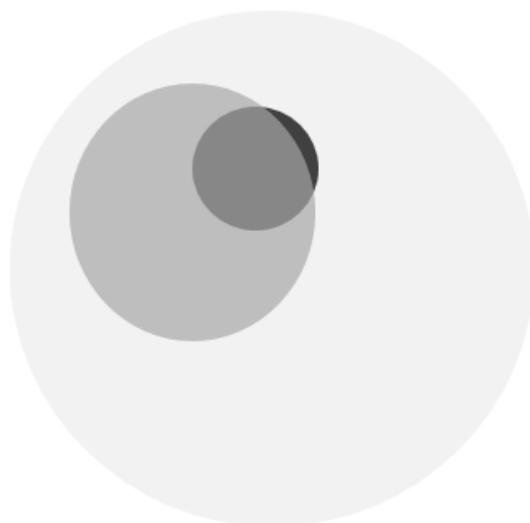
1. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(2):345–64.
2. Habibi S, Saleem M a., Ramanan a. V. Juvenile systemic lupus erythematosus: Review of clinical features and management. *Indian Pediatr.* 2011;48(11):879–87.
3. Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(3):351–62.
4. Mina R, Brunner HI. Pediatric Lupus-Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, and Damage Accrual Compared with Adult Lupus? *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(1):53–80.
5. Klein-Gitelman M, Lane JC. Systemic Lupus Erythematosus. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology. Seventh.* Elsevier Inc.; 2016. p. 285–317.
6. Silverman E, Eddy A. Systemic Lupus Erythematosus. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology. Sixth Edit.* Elsevier Inc.; 2011. p. 315–43.
7. Velázquez-Cruz R, Jiménez-Morales S, Ramírez-Bello J, Aguilar-Delfín I, Salas-Martínez G, Ruíz VB, et al. Lupus eritematoso sistémico (LES): Genómica de la enfermedad. *Gac Med Mex.* 2012;148(4):371–80.
8. Mehta J. Laboratory Testing in Pediatric Rheumatology. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(2):263–84.
9. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L. *Textbook of Pediatric Rheumatology. 7th ed.* Elsevier; 2015. 285-315 p.
10. Lirola MJ, Virgen HI. Síndrome antifosfolípido. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:79-89
11. Taraborelli M, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Fredi M, Cavazzana F. The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus

erythematosus. *Reumatismo*. 2016;68(3):137–43.

12. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017
13. Cimaz R, Descloux E. Pediatric Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32(3):553–73.
14. Meroni PL, Argolini LM, Pontikaki I, P.I M, L.m A, I P. What is known about pediatric antiphospholipid syndrome? *Expert Rev Hematol*. 2016;9(10):977–85.
15. 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 (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
16. Giannakopoulos B, Krilis S a. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome — *NEJM*. *N Engl J Med [Internet]*. 2013;368(11):1033–44.
17. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2010;10(2):74–9.
18. Giordano, P. Tesse R. Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transfus*. 2012;10:296–301.
19. Andrade D, Tektonidou M. Emerging Therapies in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(4):1–9.

## ANEXOS

**Figura 1.** Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico del Instituto Nacional de Pediatría del 2005 al 2016.



**Pacientes:**

295		<u>LESp</u>
80		<u>LESp con Serología SAF+ y/o Manifestación clínica SAF</u>
78		<u>LESp con Serología SAF+</u>
2		<u>LESp con Manifestación clínica SAF</u>
18		<u>LESp con Serología SAF+ y Manifestación clínica SAF</u>

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes.

	<b>Pacientes con LESp además de SAF+ y/o manifestación clínica de SAF (n=80)</b>
<b>Género</b>	
<b>Masculino</b>	17 (21.25)
<b>Femenino</b>	63 (78.75)
<b>Edad al diagnóstico de LES</b>	
<b>Menor a 5 años</b>	3 (3.75)
<b>Entre 5 y 10 años</b>	20 (25)
<b>Entre 10 y 15 años</b>	37 (46.25)
<b>Mayor a 15 años</b>	20 (25)

\*Porcentaje en base al número de pacientes (%)

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas asociadas a SAF.

<b>Manifestación clínica de SAF</b>	<b>Casos (n=20)</b>
Trombosis venosa	11 (55)
Trombosis arterial	7 (35)
Corea	1 (5)
Trombosis en biopsia de piel	1 (5)

\*Porcentaje en base al número de pacientes (%)

**Tabla 3.** Medicamentos utilizados para tromboprofilaxis secundaria.

<b>Medicamento</b>	<b>Casos (n=20)</b>
Acenocumarina	5 (25)
Heparina o Heparina de bajo peso molecular y posteriormente acenocumarina	13 (65)
Dipiridamol	2 (10)

\*Porcentaje en base al número de pacientes (%)

**Tabla 4.** Características de pacientes con SAF secundario a LESp.

Caso	Género	Edad dx LESp	Manifestación clínica SAF con respecto al dx LESp	Manifestación clínica SAF	Ac. antiB2GPI-IgG/IgM	Ac. aCL-IgG/IgM	AL
1	F	12 años 4 meses	Evolución	Trombosis venosa MI	++	++	+
2	F	5 años 9 meses	Diagnóstico	Trombosis biopsia piel	-/+	++	-
3	F	9 años 10 meses	Evolución	Trombosis venosa MI	-/-	-/+	+
4	F	10 años 0 meses	Evolución	EVC	-/+	-/-	-
5	F	8 años 2 meses	Diagnóstico	EVC	-/-	-/+	+
6	F	12 años 5 meses	Diagnóstico	Trombosis venosa MI	+/-	+/-	+
7	M	14 años 11 meses	Diagnóstico	Trombosis vena esplénica	-/+	-/-	-
8	F	5 años 6 meses	Antecedente	EVC	-/+	+/-	-
9	F	7 años 10 meses	Evolución	Corea	++	++	+
10	F	13 años 5 meses	Diagnóstico	Isquemia digital	++	++	+
11	F	14 años 2 meses	Diagnóstico	Trombosis venosa MI	NR	+ /NR	+
12	F	13 años 5 meses	Evolución	TEP	-/+	+/-	+
13	F	16 años 5 meses	Diagnóstico	Trombosis venosa MI	++	++	+
14	M	10 años 6 meses	Diagnóstico	Isquemia digital	++	++	+
15	F	14 años 9 meses	Evolución	Trombosis venosa MS	-/+	-/+	+
16	F	15 años 8 meses	Antecedente	Trombosis arterial pancreática	-/+	-/-	-
17	F	13 años 7 meses	Antecedente	EVC	++	-/-	NR
18	F	13 años 9 meses	Diagnóstico	EVC	NR	-/+	NR

AL: anticoagulante lúpico; EVC: evento vascular-cerebral; F: femenino; M: masculino; MI: miembro inferior; MS: miembro superior; NR: no realizado; TEP: tromboembolia pulmonar.