



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Títulos de anticuerpos antifosfolípidos y su correlación con la
presentación clínica de trombosis en pacientes pediátricos con
diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en el Hospital
Infantil de México Federico Gómez

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dra. María Teresa Braña Ruiz

Director de tesis: Dra. María del Rocío Maldonado Vázquez

Tutor: Dr. Enrique Faugier Fuentes



Ciudad de México, febrero 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de Firmas

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Jefa Departamento Enseñanza y Desarrollo Académico



Director de tesis: Dra. María del Rocío Maldonado Vázquez

Jefe de Servicio de Reumatología Pediátrica



Tutor: Dr. Enrique Faugier Fuentes

Médico Adscrito del Servicio de Reumatología Pediátrica

Dedicatorias

A mis papás y hermanos, por siempre estar a mi lado. A mi compañero, por caminar de mi mano, darme fuerza, amor, respaldo y comprensión. Por siempre retarme a ser mejor.

Índice

Portada	1
Hoja de firmas	2
Dedicatoria	3
Índice	4
Resumen	5
Introducción	5
Marco teórico	7
Antecedentes	14
Planteamiento del problema	17
Pregunta de investigación	18
Justificación	18
Objetivos del estudio	19
Métodos	19
Descripción del estudio	20
Plan de análisis	21
Consideraciones éticas	22
Resultados	25
Discusión	29
Conclusión	
Limitación del estudio	31
Cronograma de actividades	32
Referencias bibliográficas	32
Anexos	33

Resumen

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) es una enfermedad multisistémica y autoinmune caracterizada principalmente por la presencia de eventos trombóticos, morbilidad gestacional y manifestaciones hematológicas, dermatológicas y neurológicas, en presencia de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos ha sido ampliamente reportada en pacientes pediátricos con trombosis, y con menor frecuencia en manifestaciones hematológicas y neurológicas aisladas. El SAAF se considera la causa adquirida más común de un estado protrombótico de etiología autoinmune. Por el momento, no hay datos confiables sobre la incidencia o prevalencia de este síndrome en pediatría. Aunque la incidencia de trombosis en niños es menor que en adultos, la trombosis atribuible a anticuerpos antifosfolípidos es proporcionalmente mayor. Los pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípido presentan un riesgo incrementado de eventos trombóticos. En la población pediátrica no se encuentra descrito las características demográficas de dichos pacientes. Actualmente, tampoco se cuenta con criterios validados en niños, aplicándose las guías diagnósticas y de tratamiento establecidas en adultos. El objetivo de este estudio es describir la presentación clínica y la evolución, además de los hallazgos de laboratorio, de la población pediátrica mexicana con diagnóstico de Síndrome de anticuerpos antifosfolípido valorados en los últimos 18 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Introducción

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) es una enfermedad multisistémica y autoinmune la cual se caracteriza principalmente por la presencia de eventos trombóticos, morbilidad gestacional, así como manifestaciones hematológicas, dermatológicas y neurológicas, en la presencia de títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos. Puede presentarse de forma primaria, como entidad clínica aislada, o secundaria, acompañado alguna otra patología, principalmente lupus eritematoso sistémico. A 35 años de su primera descripción, el entendimiento de esta patología aún se encuentra en evolución y más aún en la presentación en la edad pediátrica. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos se ha reportado ampliamente en pacientes pediátricos con trombosis, y en menor frecuencia en manifestaciones hematológicas y neurológicas aisladas. El SAAF se considera la causa adquirida más común de un estado protrombótico de etología autoinmune¹. Al momento no existen datos confiables de la incidencia o prevalencia de este síndrome en pediatría, esto se debe en parte a la ausencia de criterios diagnósticos validados para la población pediátrica. Aunque la incidencia de trombosis en niños es menor que en adultos, la trombosis atribuible a anticuerpos antifosfolípidos es proporcionalmente mayor. El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un centro nacional de referencia en enfermedades autoinmunes, hasta el momento no se cuenta con un estudio descriptivo que nos permita conocer las características demográficas de la población con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Tampoco contamos con información que nos permita correlacionar la presencia de positividad y títulos de los diferentes anticuerpos antifosfolípidos y su relación con la presencia de trombosis arterial o venosa. El conocer esta información nos permitirá predecir el riesgo de trombosis y la necesidad de terapia preventiva para limitar la mortalidad y morbilidad asociada al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos de presentación pediátrica.

Marco Teórico

Clasificación

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) es una enfermedad protrombótica, asociada con la presencia de auto-anticuerpos la cual puede afectar la circulación arterial y venosa. Estos auto-anticuerpos incluyen anticardiolipina, anti-B2 glicoproteína I y anticoagulante lúpico. Los criterios para la clasificación de SAAF fueron desarrollados originalmente por consenso en 1998, siendo revisados en 2006 y estableciéndose como Criterios de Sapporo. La clasificación de SAAF definitivo requiere de la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio (Tabla 1).

Criterio	Especificación
Clínico	Trombosis -Al menos un episodio de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, en cualquier órgano o tejido. La trombosis debe ser confirmada por un método validado de imagen o histopatológico.
	Morbilidad gestacional -Al menos una muerte de un feto morfológicamente normal, corroborado por ultrasonido o visualización directa, a las 10 semanas de gestación o posteriormente. -Al menos un nacimiento prematuro de un feto morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación, ya sea por eclampsia o preeclampsia severa o insuficiencia placentaria. -Tres o más abortos consecutivos inexplicables antes de las 10 semanas de gestación, excluyendo alteraciones maternas anatómicas u hormonales y alteraciones cromosómicas maternas o paternas.
Laboratorio	Anticoagulante lúpico Positivo en plasma, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, detectado según las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis.
	Anticuerpos anticardiolipina Isotipos IgG y/o IgM en suero o en plasma, presentes en títulos medios o altos en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas diferencia, detectados por una prueba estandarizada de ELISA.
	Anticuerpos anti-B2 glicoproteína I Isotipos IgG y/o IgM en suero o en plasma en títulos altos en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas diferencia, detectados por una prueba estandarizada de ELISA.

Tabla 1. Criterios de Sapporo².

El SAAF se puede presentar como definitivo, cuando cumple con los criterios previamente mencionado, sin embargo, también se puede clasificar como probable,

seronegativo y catastrófico. Un paciente se diagnóstica con SAAF probable cuando presenta títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos asociados a características clínicas del síndrome pero que no cumple criterios de clínicos para ser clasificado como definitivo. El SAAF seronegativo se refiere a los pacientes que presentan manifestaciones clínicas altamente sugestivos de SAAF, pero con los anticuerpos antifosfolípidos comúnmente medidos negativos. Algunos de estos pacientes pueden tener anticuerpos antifosfolípidos no diagnóstico positivo, como lo son anticuerpos contra fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, protrombina, proteína C, proteína S y anexina V, entre otros. El SAAF catastrófico se caracteriza por eventos agudo de enfermedad oclusiva microvascular que condiciona falla multiorgánica y un alto riesgo de mortalidad.

El SAAF primario, sin asociarse a otra condición inmunológica, representa del 40% en población pediátrica. En general, los pacientes con SAAF primario son menores al diagnóstico y tiene una mayor frecuencia de trombosis arterial¹. Los pacientes con SAAF secundarios, asociado a otra patología como lupus eritematoso sistémico representan un 60% en pediatría¹.

Es importante remarcar, que diversos procesos infecciosos bacterianos o virales, pueden inducir la formación de anticuerpos antifosfolípidos. Esta positividad generalmente es en títulos bajo y tiende a ser transitoria. Los procesos infecciosos son muy comunes en la población pediátrica, pudiéndose encontrar un alto porcentaje de anticuerpos incidentalmente positivos. Los anticuerpos producidos secundariamente a infección pueden ser inmunogénicos o no. Las infecciones más frecuentemente asociadas con positividad de anticuerpos antifosfolípidos son virus de varicela zoster, parvovirus B19, virus de inmunodeficiencia adquirida, infecciones por estreptococos y estafilococos, bacterias gram negativas y *Mycoplasma pneumoniae*. La positividad de anticuerpos se explica por el mimetismo molecular entre los agentes infecciosos y la glicoproteína B2.

Los pacientes con tumores sólido, así como malignidad hematológica también pueden presentarse con anticuerpos antifosfolípidos positivos. Los procesos malignos representan un factor de riesgo importante para desarrollo de trombosis en la población pediátrica, sin embargo, esta no se encuentra mediada por anticuerpos antifosfolípidos. Los pacientes con procesos malignos representan menos del 1% de la población pediátrica con SAAF¹.

Hasta el 25% de la población pediátrica sana puede presentarse con anticuerpos antifosfolípidos positivos en títulos bajos. Estos anticuerpos naturales generalmente se presentan de forma transitoria y pueden ser secundarios a un proceso infeccioso previo o a la aplicación de vacunas. El riesgo de trombosis en paciente pediátricos sano en los cuales se encuentran anticuerpos antifosfolípidos positivos es muy bajo. Evidencia reciente demuestra que algunos factores nutricionales, en un sistema inmunológico inmaduro como lo es el de la población pediátrica, también puede condicionar positividad transitoria en títulos bajos de anticuerpos antifosfolípidos.

Epidemiología

La prevalencia de SAAF en la población general se encuentra pendiente de ser determinada, no se cuenta con estudios epidemiológicos multicéntricos. Durcan y Petri² estimaron que la incidencia de SAAF en adultos se encuentra en 5 casos por 100,000 individuos por año y la prevalencia 40 a 50 casos por 100,000 individuos. No se cuenta con datos confiables de la incidencia o prevalencia de SAAF en población pediátrica. En una cohorte europea, el 2.8% de los pacientes con SAAF lo presentaron antes de los 15 años de edad³. La prevalencia de positividad de anticuerpos antifosfolípidos en paciente pediátricos con trombosis se reportó entre un 12 y 25%⁴. Las características demográficas de 121 pacientes pediátricos en el registro internacional de SAAF identificó una media de edad al diagnóstico de SAAF de 10.7 años, con un rango entre 1.0 a 17.9 años. También demostró una en mujeres en un rango de 3:1⁵.

Genética

Se han asociado múltiples antígenos leucocitarios humanos con SAAF, pero la mayoría de estas asociaciones no han sido estadísticamente significativas ya que se trata de pequeñas series de casos y sin controles de etnicidad. La asociación más fuerte que se ha encontrado es la positividad de anticoagulante lúpico y la presencia de DQB1*0301 y DQB1*0302⁶. Se requieren de futuros estudios que permitan encontrar asociaciones genéticas y el desarrollo de SAAF.

Patogénesis

El SAAF es una enfermedad que se debe a la presencia de auto-anticuerpos, la cual puede afectar la circulación arterial y venosa. Estos auto-anticuerpos incluyen anticardiolipina, anti-B2 glicoproteína I y anticoagulante lúpico, como parte de criterios diagnóstico. Sin embargo, se han identificado otros anticuerpos como anti-fosfatidiletanolamina, anti-protrombina, anti-proteína C, anti-proteína S y anti-anexina V. Los anticuerpos anticardiolipina se dirigen contra cardiolipina, un fosfolípido presente en las membranas celulares. Los anticuerpos anti-B2 glicoproteína I se encuentran dirigidos contra la glicoproteína B2, la cual es un factor de unión de cardiolipina. Finalmente, el anticoagulante lúpico es una mezcla de varios auto-anticuerpos, los cuales prolongan las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos.

El SAAF se caracteriza por un aumento en el estrés oxidativo. Las enzimas encargadas de propiedades antioxidantes, como la paraoxonasa, se encuentra disminuida en pacientes con SAAF. En contraste, enzimas encargadas de la oxidación de lípidos, como peroxidasas, se encuentran incrementadas. Existe además una disminución en la enzima óxido nítrico sintetasa. El estrés oxidativo juega un rol determinante en la estructura y función de la B2-glicoproteína I. La glicoproteína B2 I se compone de cinco dominios, cuatro de ellos con dos puentes disulfuro y el quinto con tres. En personas con SAAF, el puente disulfuro en el dominio I de la glicoproteína se encuentra oxidado, volviéndose un sitio inmunogénico ya que desenmascara epítopes de células B.

La B2 glicoproteína I puede existir de forma circular, cuando el dominio I y el V se encuentra interactuando, o de forma lineal. En la forma circular, el epítoto de células B se encuentra oculto para el sistema inmune. Sin embargo, al unirse a través del dominio V a una superficie fosfolipídica, la molécula se abre en forma de anzuelo, exponiendo así el dominio I y permitiendo la unión de anticuerpos antifosfolípidos.

Los anticuerpos antifosfolípidos reaccionan con proteínas de unión a fosfolípido, particularmente protrombina. Los anticuerpos anti-protrombina dañan la función de células endoteliales, mediante la interacción con moléculas blanco en su superficie. El mecanismo procoagulante mediado por los anticuerpos antifosfolípidos se relaciona con la actividad de los mimos de reaccionar con proteínas de unión a fosfolípidos expresadas en la membrana celular. El anticuerpo forma un complejo con el antígeno, llevando a la alteración de la membrana celular y finalmente generando una señal al núcleo. Las células alteradas mediarían respuestas distintas, dependientes de su función biológica, las cuales contribuyen a las manifestaciones clínicas del SAAF. En particular, la glicoproteína B2 se expresa en membranas de células con alta actividad antigénica, por lo que permite que sea reconocida incluso por anticuerpos de baja afinidad.

Los anticuerpos antifosfolípidos además de alterar las células endoteliales, tienen efecto sobre las plaquetas, monocitos y neutrófilos. Entre su mecanismo de acción destaca la activación del complemento, así como la inhibición de factores anticoagulantes entre los cuales se encuentra proteína C, antitrombina, anexina 5, alterando la fibrinólisis. Aunado a esto, los anticuerpos antifosfolípidos incrementan la función procoagulante de plaquetas, células endoteliales y leucocitos. Respecto al efecto sobre las plaquetas, los anticuerpos anti-B2 glicoproteína I se unen al receptor plaquetario de factor de von Willebrand, a glicoproteína alfa Ib y al receptor 2 de apo lipoproteína, promoviendo la adhesión plaquetaria al endotelio. Los anticuerpos antifosfolípidos aumentan la adhesividad de leucocitos y plaquetas a

células endoteliales mediante el aumento en la expresión de ICAM-1, VCAM-1 y selectina-E. Las células endoteliales bajo la estimulación de anticuerpos antifosfolípidos aumentan la producción de interleucina 6, así como de especies reactivas del oxígeno promoviendo un fenotipo inflamatorio endotelial. La activación del endotelio por parte de los anticuerpos antifosfolípidos se da a través del receptor tipo Toll 4. La expresión de factor tisular también se encuentra incrementada, ejerciendo un efecto protrombótico, así como la activación de factor nuclear KB.

La adhesión del complejo anticuerpo con la glicoproteína B2 se encuentra mediada por la anexina A2, es por ello que los anticuerpos contra anexina A2 producen la misma activación del endotelio, siendo otra vía de daño. Los complejos inmunes activan el complemento a través de la vía clásica. En los monocitos, los anticuerpos antifosfolípidos regulan a la alta la expresión de factor tisular y moléculas de adhesión, así como la producción de interleucina 1, interleucina 6 e interleucina 8.

Se ha reconocido agentes infecciosos, comentados previamente, como el desencadenante de la formación de auto-anticuerpos. Esto se debe al mimetismo molecular entre estructuras víricas y bacterianas y aminoácidos en la secuencia de la glicoproteína B2. Aunado a esto, el cambio de conformación de b2 glicoproteína, por sí solo, puede promover la formación de anticuerpos.

Los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran de forma cotidiana en los pacientes con SAAF, sin embargo, los eventos trombóticos ocurren de manera ocasional. Esto se explica mediante el modelo del doble golpe. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos, primer golpe, es necesaria pero insuficiente para el desarrollo de trombosis. El segundo golpe genera una alteración en la homeostasis hematológica, promoviendo la trombosis. El segundo golpe incluye factores externos, como infección o traumatismo, factores inflamatorios, como actividad de lupus eritematoso sistémico o factores procoagulantes, como cirugía o inmovilización prolongada.

Cuadro clínico

El SAAF, de forma clásica, se presenta en la población pediátrica como trombosis, pudiendo ser estas a nivel arterial, venoso o de pequeños vasos. La trombosis venosa es la más común de presentación, hasta en un 60%⁵. El sitio de mayor trombosis venosa es en extremidades inferiores, seguida de trombosis cerebral y de la vena porta. Los pacientes con SAAF secundario asociado a Lupus Eritematoso Sistémico generalmente presentan trombosis venosa. Eventos tromboticos arteriales ocurren en aproximadamente el 30% de los pacientes pediátricos con SAAF⁵. El cuadro más común de trombosis arterial son en primer lugar eventos isquémicos cerebrales y posteriormente trombosis arterial periférica. Los eventos tromboticos arteriales son más comunes en pacientes con SAAF primario y en pacientes de menor edad al diagnóstico. La trombosis de vasos pequeños es la menos común, ocurriendo hasta en un 10%⁵, sin embargo, se puede presentar como microangiopatía trombotica agresiva como en el caso de SAAF catastrófico.

El SAAF es considerado, de forma global, como el principal responsable de trombofilia adquirida⁷, sin embargo, existen manifestaciones clínicas no tromboticas que no forman parte de los criterios de clasificación. Las manifestaciones dermatológicas pueden preceder a los eventos tromboticos, siendo la más común livedo reticularis, que ocurre en un 25% de los pacientes⁸. El livedo reticularis puede considerarse como un marcador de enfermedad más severa, así como de riesgo de trombosis arterial y de alto riesgo de desarrollo de microangiopatía trombotica. La gangrena digital, necrosis superficial de la piel, úlceras cutáneas, lesiones que simulan vasculitis y que simulan pioderma gangrenoso son manifestaciones cutáneas menos comunes de SAAF.

El SAAF también puede presentarse con alteraciones renales. El daño puede ser secundario a trombosis o al depósito de inmunocomplejos. Las manifestaciones clínicas dependen del sitio y tamaño de vasos involucrados. Las lesiones agudas son secundarias a microangiopatía trombotica, mientras que las crónicas se deben

a arterioesclerosis, hiperplasia fibrosa de la íntima, atrofia focal cortical o fibrosis obliterativa de arterias y arteriolas. El daño renal se traduce en hematuria, proteinuria, hipertensión arterial sistémica e insuficiencia renal. La identificación e intervención pronta de daño renal secundario a SAAF mejora el pronóstico del paciente.

A nivel hematológico, el SAAF se presenta como trombocitopenia. En la población pediátrica en la cual se ha descartado otras causas de disminución de la cuenta plaquetaria, se debe solicitar anticuerpos antifosfolípidos. La trombocitopenia asociada a SAAF es generalmente moderada y no se presenta con sangrado. El SAAF además se puede presentar como anemia hemolítica autoinmune o síndrome de Fisher Evans cuando se acompaña la anemia y trombocitopenia. En el sistema cardiovascular el SAAF afecta las válvulas cardiacas, reportándose hasta en un 65% en adultos³.

Las manifestaciones neurológicas del SAAF asociadas a trombosis se encuentran dentro de los criterios de clasificación, sin embargo, existen manifestaciones no trombóticas. Dentro de las trombóticas se encuentran eventos vasculares isquémicos y trombosis venosa cerebral. Las manifestaciones neurológicas no vasculares incluyen cefalea, migraña, trastorno bipolar, mielitis transversa, demencia, corea, epilepsia, lesiones que semejan esclerosis múltiple, psicosis, síndrome de Tourette, parkinsonismo, amnesia, trastorno obsesivo compulsivo y leucoencefalopatía.

Tratamiento

Los eventos trombóticos son el mecanismo principal de enfermedad del síndrome, ocasionado principalmente por células endoteliales activadas, monocitos, plaquetas, activación de vías de coagulación y el complemento, además de la inhibición de mecanismos anticoagulante y fibrinolíticos. Los regímenes para el tratamiento de SAAF son múltiples. El tratamiento del SAAF pediátrico es un reto debido a la complejidad del síndrome y la falta de estudios controlados y

aleatorizados en población pediátrica. Las estrategias de manejo de SAAF pediátrico se basan en modificaciones de las recomendaciones para adultos, lo cual implica una limitante importante debido a las diferentes concentraciones de procoagulantes en plasma en la población pediátrica, las dificultades de llegar a metas de INR, el diferente metabolismo de los medicamentos y los efectos secundarios en el crecimiento y riesgo de sangrado en población menor.

En primer lugar, es necesario controlar factores de riesgo externos, para lo cual actualmente se encuentran en desarrollo calculadores de riesgo trombocito en pacientes adultos con anticuerpos antifosfolípidos⁹, sin embargo, no se cuenta con dicho enfoque en población pediátrica. Para evitar insultos extra que puedan precipitar trombosis, es imperativo controlar el sobrepeso y obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemia, factores hormonales, así como las enfermedades autoinmunes concomitantes.

El objetivo principal del tratamiento en SAAF es la prevención de trombosis, ya sea el primer evento en pacientes con anticuerpos positivos y manifestaciones clínicas de SAAF, pero sin antecedentes de trombosis, o evitar la recurrencia de dicha manifestación, como trombopprofilaxis secundaria.

Respecto a la trombopprofilaxis primaria, debido a la falta de estudios recientes, se ha establecido que el riesgo de desarrollo de trombosis en paciente con positividad de anticuerpos sin otros factores de riesgo es equiparable al de la población general, siendo en adultos menor al 1%¹⁰. Los pacientes con positividad persistente, y en título moderados a altos, de anticuerpos antifosfolípidos y enfermedad inmunológica concomitante tienen un riesgo anual de hasta 5% de desarrollar un evento trombótico⁹. El uso de bajas dosis de ácido acetilsalicílico como profilaxis primaria es controversial, encontrándose indicada en pacientes con títulos altos de anticuerpos y factores de riesgos a una dosis de 3 a 5mg/kg/día. Los pacientes que serán sometidos a situaciones de alto riesgo como cirugía o inmovilización, deberán recibir heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica.

El uso de hidroxiclороquina no se encuentra en las últimas recomendaciones de manejo de SAAF en adultos⁹, en población pediátrica es indicado en SAAF secundario.

La tromboprofilaxis secundaria se basa en sí el evento previo fue arterial o venosos. En eventos previos venosos está indicado como terapia inicial heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, seguida por anticoagulación a largo plazo con agonistas de vitamina K, como warfarina, con una meta de INR entre 2 y 3. Se desconoce el beneficio de continuar anticoagulante a largo plazo en pacientes en los cuales se identificó un factor desencadenante del evento trombótico y que han negativizado anticuerpos, sin embargo, los pacientes con persistencia de títulos o que no se identifica un insulto causante del evento trombótico deberán continuar con terapia anticoagulante¹⁰.

La tromboprofilaxis posterior a un evento arterial requiere de terapia anticoagulante permanente en caso de eventos en la vasculatura cerebral, con agonistas de vitamina K y con una meta de INR entre 3 y 4. Esta meta puede disminuirse a 2 y 3 cuando se usa de forma agregada ácido acetilsalicílico a dosis bajas.

Es común la falla terapéutica a warfarina, ya sea en trombosis profilaxis por evento arterial o venoso, sin embargo, no existe evidencia de calidad que apoye un manejo específico en estos casos en población adulta o pediátrica¹⁴. Algunas revisiones sugieren, además de agregar ácido acetilsalicílico, el uso de hidroxiclороquina y estatinas, el cambio de tipo de anticoagulante o la combinación de estas estrategias⁹.

En los pacientes que se presentan con SAAF catastrófico se requiere de una detección y manejo oportuno por la alta mortalidad. El manejo debe realizarse con una combinación de infusión intravenosa de heparina, altas dosis de esteroide y, según la gravedad y patología concomitante, el uso de gammaglobulina o plasmaféresis¹⁷.

Las manifestaciones no trombóticas de SAAF representan un reto de tratamiento tanto en la población pediátrica como en adultos ya que no se cuentan con suficiente información que permita la generación de guías. Actualmente existen recomendaciones para las manifestaciones hematológicas, principalmente para trombocitopenia sintomática y anemia hemolítica o para la presentación concomitante de estas, conocida como síndrome de Fisher-Evans, en la cual se sugiere el uso de agentes inmunosupresores a dosis habituales, específicamente azatioprina y micofenolato de mofetilo. En las manifestaciones hematológicas refractarias a inmunosupresión, así como en manifestaciones renales, cutáneas y en SAAF catastrófico, existen reportes de caso de manejo con Rituximab y se encuentra en estudio el manejo con Sirlimumab, Eculizumab, Defibrotide¹⁷.

No existen guías de tratamiento del SAAF en población pediátrica, utilizándose como base los reportes en adultos y ajustan el manejo a la población pediátrica. Específicamente para la terapia con anticoagulación se cuenta con las guías de CHEST 2012²¹.

Pronóstico

El entendimiento del SAAF pediátrico, así como su curso y pronóstico, requiere de estudios prospectivos. Información de estudios observacionales indican que el riesgo de recurrencia de eventos trombóticos en la población pediátrica en seguimientos a 6 años es de 20 a 30%¹. Títulos altos de anticuerpos y la presencia de triple marcador, incrementan el riesgo de recurrencia, así como los pacientes que desarrollaron SAAF catastrófico. El intervalo entre nuevos eventos de trombosis es variable, de meses hasta años.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido pediátrico es una enfermedad grave y potencialmente pone en riesgo la vida del paciente, con una mortalidad reportada hasta del 7%⁵ y de hasta un 26% en su presentación catastrófica⁵.

Antecedentes

El SAAF, como se ha comentado anteriormente, se considera la causa más común de un estado protrombótico adquirido de etiología autoinmune. No existen datos fidedignos de la incidencia o prevalencia de SAAF en la población pediátrica, ya que no se cuenta con criterios validados para el diagnóstico en niños. En una cohorte de 1000 pacientes con diagnóstico de SAAF en trece países europeos, se encontró que el 2.8% de ellos se diagnosticó antes de los 15 años de edad³. La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes pediátricos con trombosis fue del 12 al 25%⁴. Un meta análisis de 16 estudios observacionales investigó la asociación entre presencia de anticuerpos antifosfolípidos y desarrollo de trombosis, encontrando una positividad de hasta 22% en eventos arteriales y hasta 12% en venosos⁵. Se cuenta con 121 pacientes pediátricos en el Registro Internacional de SAAF, de los cuales las características demográficas arrojan que la media de edad al diagnóstico es de 10.7 años, con una mayor incidencia en el sexo femenino. Se registró también que los pacientes con SAAF primario son más jóvenes al diagnóstico y presentan más eventos arteriales³. Sin embargo, no se cuenta en México, ni en el mundo con descripciones demográficas o asociaciones clínicas del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en población pediátrica, limitando el diagnóstico y tratamiento oportunos.

Planteamiento del Problema

Los pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípido presentan un riesgo incrementado de eventos trombóticos. En la población pediátrica no se encuentra descrito las características demográficas de dichos pacientes. Actualmente, tampoco se cuenta con criterios validados en niños, aplicándose las guías diagnósticas y de tratamiento establecidas en adultos. Se desconoce en pediatría, la correlación entre la clase de anticuerpos y sus títulos con el evento final de trombosis. La identificación del tipo y título de anticuerpo y la correlación con presencia de eventos venosos o arteriales, así como la descripción

demográfica de la población pediátrica con SAAF, nos permitirá establecer criterios diagnósticos y guías terapéuticas dirigidas a los niños, que nos permitan una identificación oportuna y un manejo dirigido, evitando la morbilidad y mortalidad asociada esta patología.

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los tipos de anticuerpos antifosfolípidos, la correlación con presencia de eventos venosos o arteriales, así como la descripción demográfica presentes en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos que acuden a nuestra institución?

Justificación

El SAAF se considera la causa más común de un estado protrombótico adquirido de etiología autoinmune. Es una enfermedad inmunológica, que se puede presentar de forma primaria o asociada a otra enfermedad inmunológica, siendo poco común su presentación en edad pediátrica. El paciente pediátrico se encuentra en desarrollo y su sistema inmunológico es inmaduro, es por ello que las enfermedades autoinmunes se presentan con características clínicas y de laboratorio distintas a las del adulto, además de tener un curso más agresivo y con peor pronóstico. En la actualidad no existe descripción de las características demográficas internacionales de los pacientes pediátricos con SAAF, utilizándose criterios de clasificación y guías de tratamiento de adultos para su diagnóstico y manejo. La descripción demográfica de la población pediátrica con SAAF, en nuestro hospital nos permitirá establecer criterios diagnósticos y manejos terapéuticos dirigidos, así como la identificación oportuna y de esta manera evitando la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología.

Objetivos del Estudio

General:

-Describir el tipo y título de anticuerpos antifosfolípidos presentes en la población pediátrica de nuestra institución con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y su correlación con eventos de trombosis arteriales o venosos.

Específicos:

-Describir las características demográficas de la población pediátrica mexicana que acude al Hospital Infantil de México con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

-Describir las diferencias entre los hallazgos en población pediátrica mexicana de un hospital de tercer nivel y lo reportado en literatura internacional hasta el momento.

Métodos y material

Diseño del estudio transversal descriptivo. Se realizó una búsqueda en Bioestadística de los pacientes valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de marzo de 2000 a marzo de 2018 que cumplieran con los criterios de Sapporo para clasificación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Se capturaron los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico (ANEXO 1 y 2). Se realizó un análisis estadístico mediante descripción de variables correlacionando la información encontrada. Se realizó la descripción de los hallazgos de las características demográficas de los pacientes mexicanos de nuestro hospital con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y se correlacionó con la literatura internacional. Se emitieron conclusiones de los hallazgos sentando bases para criterios diagnósticos pediátricos, así como guías de tratamiento dirigido.

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 16 años con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con base en los criterios de Sapporo valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre marzo de 2000 y marzo de 2018.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cumplan los criterios de síndrome de anticuerpos antifosfolípido.
- Pacientes con expedientes incompletos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante descripción de las variables. Se utilizó el programa StatPlus for Mac® para la estadística descriptiva y analítica. Se utilizaron para las variables cuantitativas estadísticos de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y variancia). Las variables cualitativas se resumieron en porcentajes y conteos.

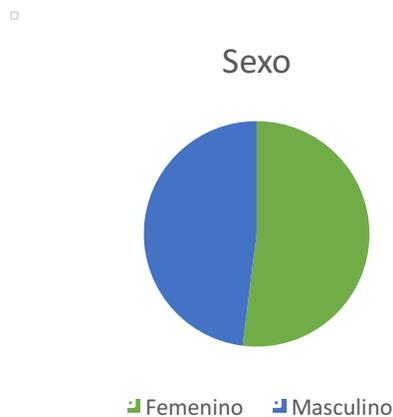
Descripción de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Edad	Edad del paciente al momento del diagnóstico en años.	Registro en expediente de paciente.	Cualitativa	1.1 – 17.11	Años
Sexo	Sexo del paciente.	Registro en expediente de paciente.	Cualitativa dicotómica	Género	Femenino Masculino
Clasificación SAAF	Patología primaria o secundaria.	Registro en expediente de paciente.	Cualitativa Dicotómica	Tipo	Primario o secundario
Tipo de trombosis	Evento hematológico de formación de trombo en vasculatura arterial o venosa.	Identificación mediante método validado de imagen o histopatológico y registrado en expediente de paciente.	Cualitativa Dicotómica	Vasculatura	Arterial o venosa

Sitio de trombosis	Sitio anatómico de presencia de trombosis.	Identificación mediante método validado de imagen o histopatológico y registrado en expediente de paciente.	Cualitativa	Anatomía	Sitio anatómico
Presencia de segundo evento de trombosis	Evento hematológico de formación de trombo en vasculatura arterial o venosa.	Identificación mediante método validado de imagen o histopatológico y registrado en expediente de paciente.	Cualitativa dicotómica	Presencia	Si o no
Sitio de segundo evento de trombosis	Sitio anatómico de presencia de trombosis.	Identificación mediante método validado de imagen o histopatológico y registrado en expediente de paciente.	Cualitativa	Anatomía	Sitio anatómico
Anti-coagulante lúpico	Mezcla de varios auto-anticuerpos, los cuales prolongan las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos.	Medición en plasma, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, detectado según las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis.	Cuantitativa discreta	>1.2	Ratio normalizado
Anti cardiolipina	Inmunoglobulina dirigida contra fosfolípido presente en las membranas denominado cardiolipina.	Isotipos IgG y/o IgM en suero o en plasma, presentes en títulos medios o altos en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, detectados por una prueba estandarizada de ELISA.	Cuantitativa discreta	>12	U/ml
Anti B2 Glicoproteína	Inmunoglobulina dirigida contra la glicoproteína B2, la cual es un factor de unión de cardiolipina.	Isotipos IgG y/o IgM en suero o en plasma en títulos altos en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, detectados por una prueba estandarizada de ELISA.	Cuantitativa discreta	>20	U/ml
Subclase de anticuerpo	Isotipo IgG o IgM de inmunoglobulina.	Isotipo detectado en suero por ELISA.	Cualitativa discreta	Isotipo	IgG o IgM

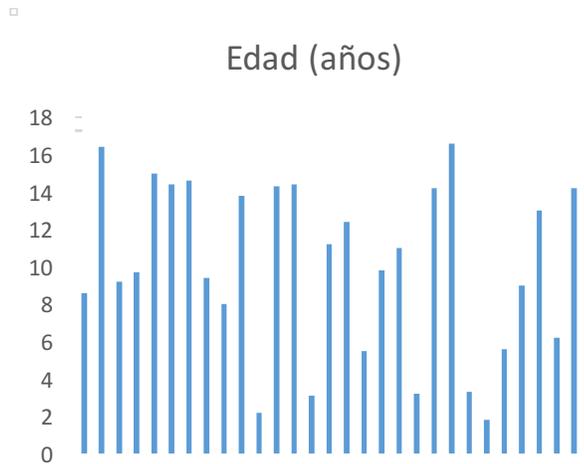
Resultados

Se realizó la revisión de los expedientes documentándose 29 pacientes valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de marzo de 2000 a marzo de 2018 que cumplieran con los criterios de Sapporo para clasificación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (Anexo 1 y anexo 2). Se encontró que el 52% de los pacientes enrolados en el estudio correspondió al sexo femenino y el 48% al sexo masculino.



Gráfica 1. Porcentaje Sexo

La edad comprendida promedio de los pacientes correspondió a 9.8 años, con un mínimo de 2.2 años y máximo de 16.4 años. La media de edad al momento del diagnóstico fue de 14.8 años con una desviación estándar de 4.56 (rango de 6.2 años a 14.2 años).



Gráfica 2. Edad de pacientes en años

El 48% de los pacientes tuvieron diagnóstico de SAAF primario, mientras que el 52% se diagnosticaron como SAAF secundario, de estos el 100% se asociado a Lupus Eritematoso Sistémico.

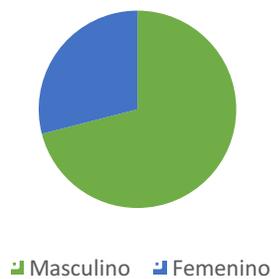


Gráfica 3. Clasificación SAAF

SAAF Primario

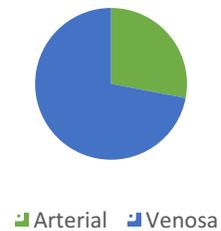
En relación a los pacientes con SAAF primario, el 71% correspondió al sexo masculino y únicamente el 29% al femenino. La edad de presentación mínima de los pacientes con SAAF primario fue de 1.8 años y una máxima de 16.4 años, con una media de 8.17 años. En lo que respecta al desarrollo de trombosis el 28% presentó trombosis arterial y el 72% trombosis venosa.

Sexo SAAF Primario



Gráfica 4. Sexo SAAF primario

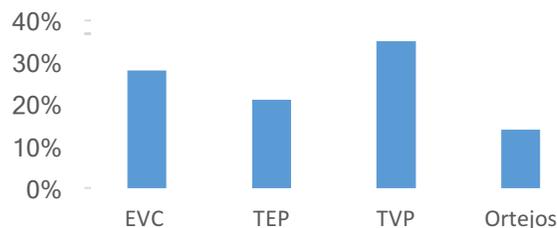
Trombosis SAAF primario



Gráfica 5. Trombosis SAAF primario

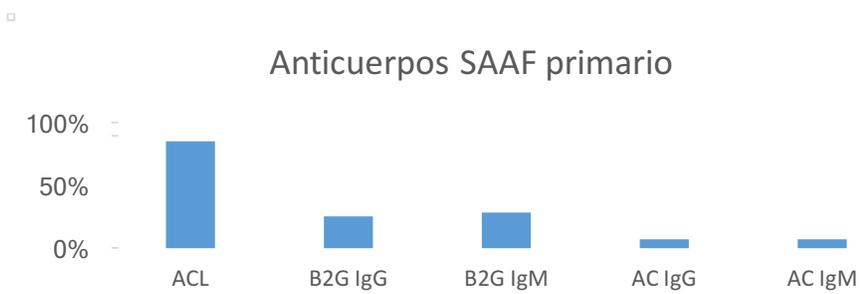
De los pacientes que desarrollaron trombosis arterial, el 100% lo hizo en vasculatura de sistema nervioso central. Los pacientes con trombosis venosa, el sitio anatómico de mayor presentación fue trombosis venosa profunda de miembros pélvicos, seguido de trombo embolia pulmonar y finalmente de trombosis en oratejos.

Sitio trombosis SAAF primario



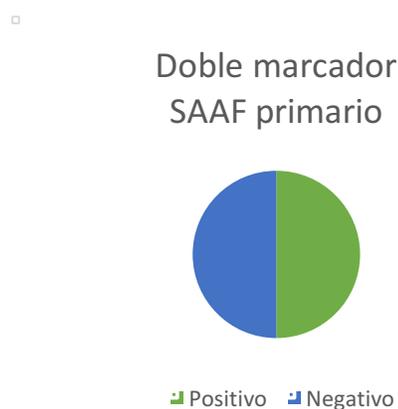
Gráfica 6. Sitio de trombosis SAAF primario

Dentro de las pruebas inmunológicas que se realizaron a los pacientes con SAAF primario, el anticoagulante lúpico resultó positivo en un 85%, anti-B2 glicoproteína isotipo IgG en el 25%, anti-B2 glicoproteína isotipo IgM en un 28% y anticardiolipina de ambos isotipos en un 7%.



Gráfica 7. Presentación anticuerpos SAAF primario

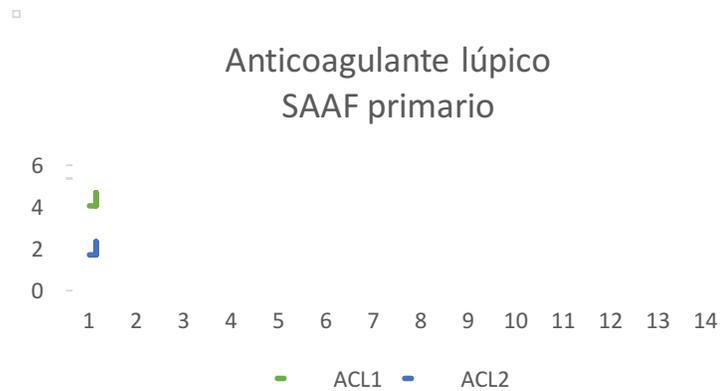
Ninguno de los pacientes presentó triple marcador. Sin embargo, el 50% cursó con doble marcador positivo, a expensas de anticoagulante lúpico y anti-B2 glicoproteína. Solo 2 pacientes cursaron con un segundo evento de trombosis, encontrándose en uno de ellos doble marcador positivo.



Gráfica 8. Doble marcador SAAF primario

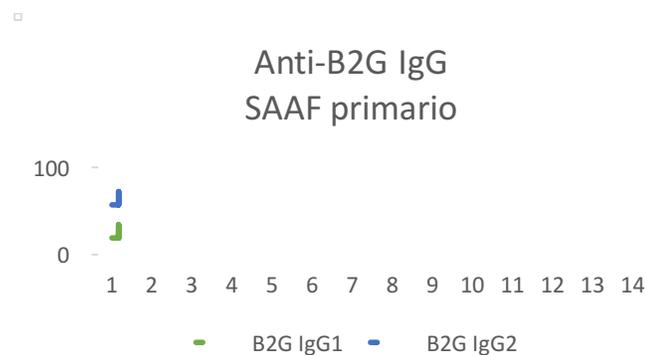
En relación a los valores de anticoagulante lúpico en los pacientes con SAAF primario, en la determinación inicial se cuenta con un nivel máximo de 4.7 y mínimo de 0. Presentándose con una desviación estándar de 1.087, sin relevancia significativa. En la segunda determinación, a las 12 semanas de la inicial, se

presentaron valores que fluctuaron de 0 a 2.34, mostrando una desviación estándar de 0.66.



Gráfica 9. Distribución anticoagulante lúpico SAAF primario

Respecto a los valores encontrados de anti-B2 glicoproteína IgG en los pacientes con SAAF primario, los valores fluctuaron de 0 a 34. Presentándose con una desviación estándar de 1.087. En la segunda determinación, a las 12 semanas de la inicial, los valores obtenidos incrementaron fluctuando de 0 a 72.4, con una desviación estándar de 21.14.



Gráfica 10. Distribución anti-B2 glicoproteína isotipo IgG, SAAF primario

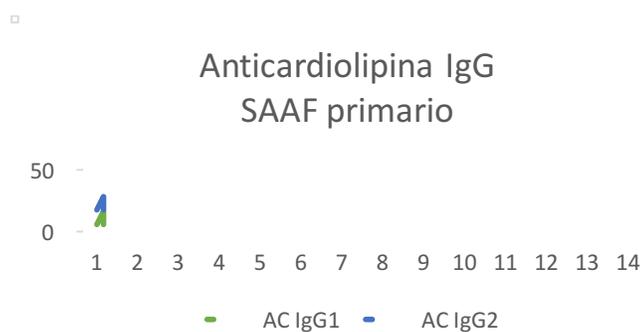
En relación a los valores de anti-B2 glicoproteína IgM, en la determinación inicial se cuenta con un nivel de 0 hasta 70.86, con una desviación estándar de 25. En la segunda determinación, a las 12 semanas de la inicial, los valores fueron muy

similares a los de la determinación inicial, siendo de 0 hasta 67.72, con una desviación estándar de 24.98, con percentil 25 de 0 y 75 de 28.26.



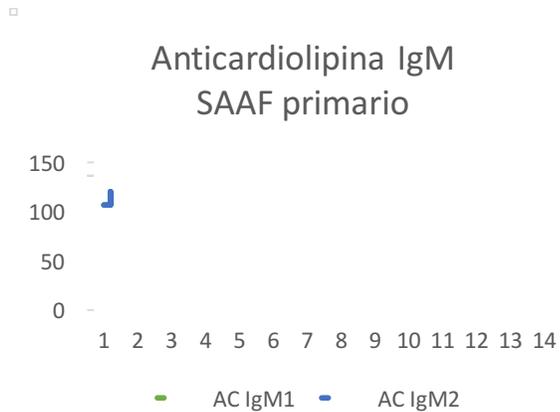
Gráfica 11. Distribución anti-B2 glicoproteína isotipo IgM, SAAF primario

En lo que respecta a valores de anticardiolipina IgG, en la determinación inicial se cuenta con un nivel mínimo de 0 y máximo de 16.7. Presentando una desviación estándar de 4.4. En la segunda determinación, a las 12 semanas de la inicial, se presenta con una medición mínima de 0 y máxima de 28.2, con una desviación estándar de 7.53.



Gráfica 12. Distribución anticardiolipina isotipo IgG, SAAF primario

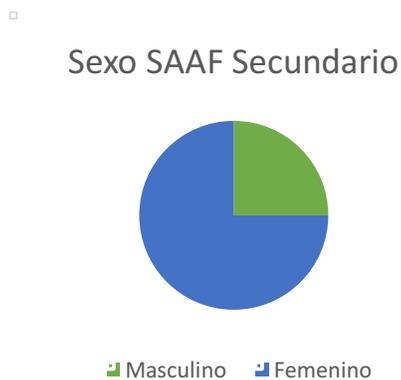
La anticardiolipina IgM, sus valores iniciales fluctuaron desde 0a máximo de 74, con una desviación estándar de 19.77. En la segunda determinación, a las 12 semanas se observan valores máximos de 120 y mínimos de 0, con una desviación estándar de 32.15.



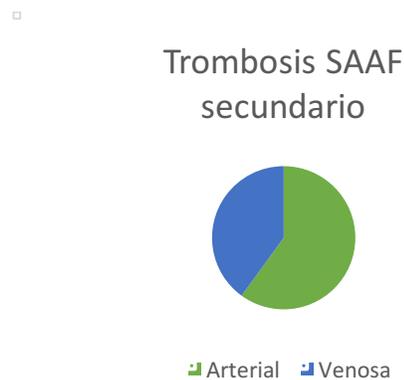
Gráfica 13. Distribución anticardiolipina isotipo IgM, SAAF primario

SAAF Secundario

Los pacientes con SAAF secundario, el 25% de la población fueron masculinos y el 75% femeninas. La edad mínima de los pacientes con SAAF secundario es de 5.6 años y una máxima de 16.6 años, con una media de 12.05 años. El 60% desarrolló trombosis arterial y el 40% trombosis venosa.

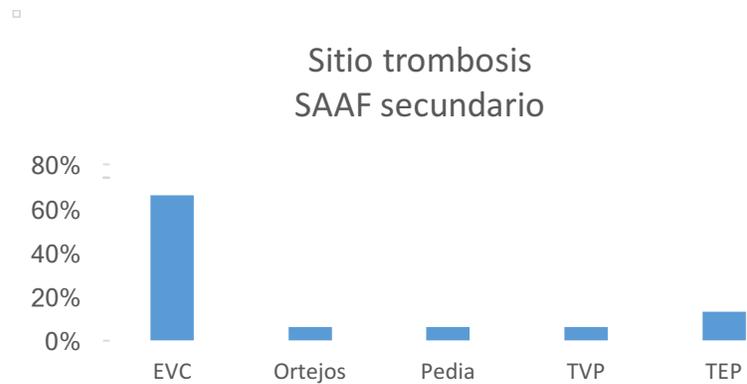


Gráfica 14. Sexo SAAF secundario



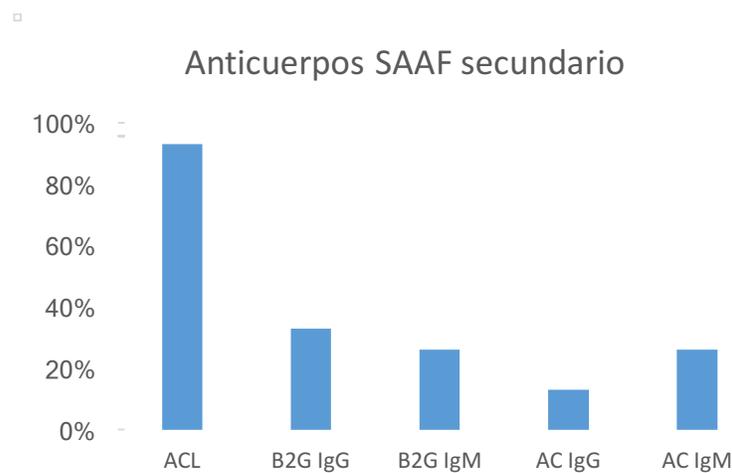
Gráfica 15. Trombosis SAAF secundario

Del porcentaje que desarrolló trombosis arterial la mayoría, 66%, la presentó en sistema nervioso central, y un 6% en arteria pedia. La presentación venosa se dio en un 13% como tromboembolia pulmonar y un 6% como trombosis venosa profunda en extremidades inferiores y en orfejos.



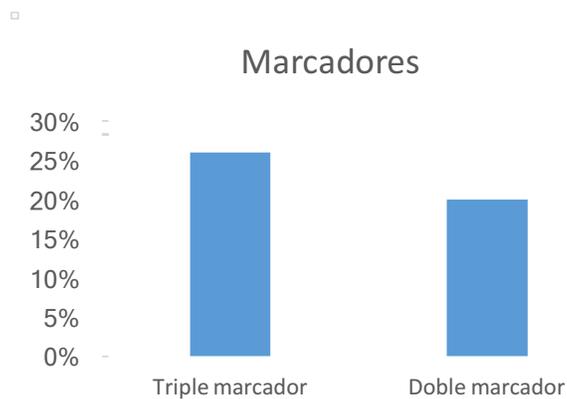
Gráfica 16. Sitio trombosis SAAF secundario

Los pacientes con SAAF secundario presentaron anticoagulante lúpico positivo en un 93%, anti-B2 glicoproteína isotipo IgG 33%, anti-B2 glicoproteína isotipo IgM en un 26% y anticardiolipinas de isotipo IgG e IgM en un 13% y 26% respectivamente.



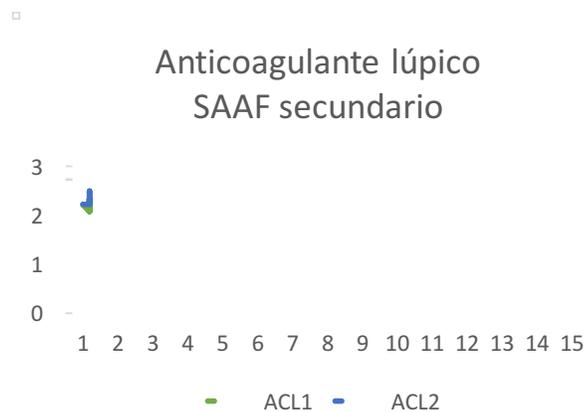
Gráfica 17. Anticuerpos SAAF secundario

El 26% de estos pacientes presentaron triple marcador y el 20% presentó doble marcador positivo. El 26% de los pacientes presentaron un segundo evento de trombosis, de los cuales el 25% se presentó en el sexo masculino y los eventos fueron de tipo arterial, mientras que el 75% en el sexo femenino fue recurrencia venosa. El 50% de los pacientes con segundo evento de trombosis manifestó triple marcador positivo.



Gráfica 18. Marcadores SAAF secundario

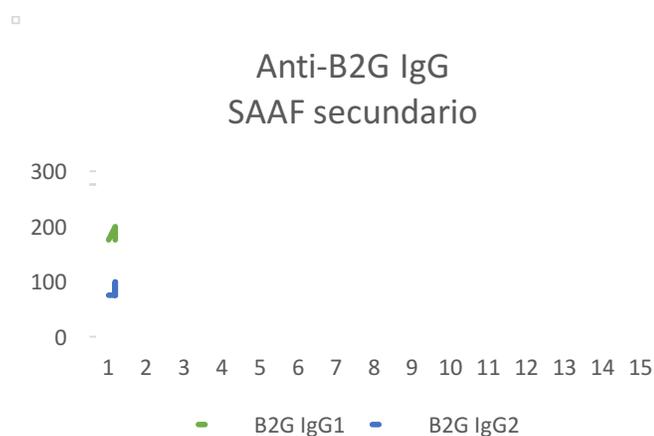
La determinación de anticoagulante lúpico en los pacientes con SAAF secundario, fluctuó desde un máximo de 2.34 hasta un mínimo de 0. Presentando una desviación estándar de 10.61 En la segunda determinación, a las 12 semanas de la inicial, se presenta con una medición máxima de 2.5 y mínimo de 0, con una desviación estándar de 0.63.



Gráfica 19. Distribución anticoagulante lúpico SAAF secundario

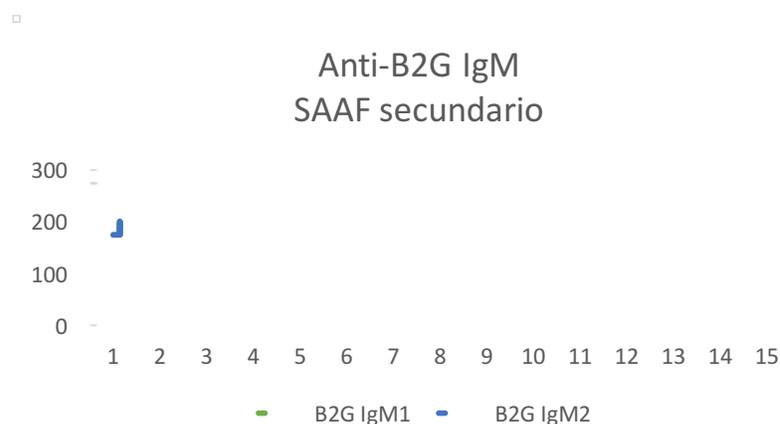
Valores de anti-B2 glicoproteína IgG, en la determinación inicial se cuenta con una determinación máxima de 200 y una mínima de 0 con una desviación estándar de 64.40. En la segunda determinación, a las 12 semanas de la inicial, se

encontró una medición máxima de 98.65 y mínima de 0, con una desviación estándar de 33.



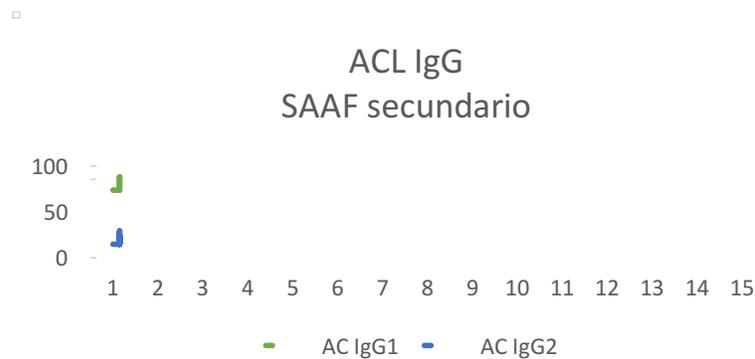
Gráfica 20. Distribución anti-B2 glicoproteína isotipo IgG SAAF secundario

Respecto a los valores de anti-B2 glicoproteína IgM en los pacientes con SAAF secundario, el nivel máximo fue de 200 y el mínimo de 0, con una desviación estándar de 72. En la segunda determinación, a las 12 semanas de la inicial, los valores fueron similares.



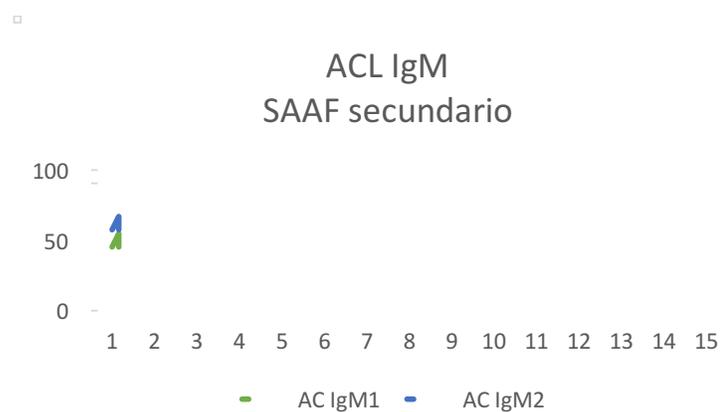
Gráfica 21. Distribución anti-B2 glicoproteína isotipo IgM SAAF secundario

Las anticardiolipina IgG en la determinación inicial se cuenta con un valor máximo de 88.12 y un mínimo de 0, con una desviación estándar de 23.91. En la segunda determinación, 12 semanas después se presentan valores que fluctúan desde una máxima de 29.16 y mínima de 0, con una desviación estándar de 10.68.



Gráfica 22. Distribución anticardiolipina isotipo IgG SAAF secundario

La anticardiolipina IgM mostró valores en un nivel máximo de 55 y un mínimo de 0, con una desviación estándar de 17.44. En la segunda determinación, se presenta con una medición máxima de 67 y mínima de 0, con una desviación estándar de 20.56



Gráfica 23. Distribución anticardiolipina isotipo IgM SAAF secundario

Discusión

En la presente revisión se pretendió hacer una descripción de la epidemiología de los pacientes valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez que presentan diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y su correlación con la escasa información internacional reportada actualmente. Se encontraron 29 pacientes con SAAF valorados en la institución, de marzo 2000 a marzo de 2018 que cumplen con criterios de Sapporo.

En la literatura se reporta, como se comentó con anterioridad, que existe una predominancia del sexo femenino en los pacientes pediátricos con SAAF, en una relación de hasta 3:1; en la población analizada se encontró una relación casi 1:1 de presentación en los diferentes sexos, con una mínima predominancia de sexo femenino. La edad reportada al diagnóstico en literatura internacional es de 10.7 años; la población analizada cuenta con una edad de presentación similar a la reportada internacionalmente, con una media de 9.8 años.

El SAAF primario representa en nuestra institución un 48% de la población total, siendo concordante con lo reportado en la literatura. De igual forma, los pacientes con SAAF primario tenían una menor edad al diagnóstico, pero se presentaron predominantemente con trombosis venosa y no con la presentación arterial esperada. Los pacientes con SAAF secundario se presentaron asociado a lupus eritematoso sistémico, con una mayor edad al diagnóstico, pero con trombosis a arterial. El sitio de mayor frecuencia de trombosis venosa reportado es venosa profunda en extremidades inferiores, lo cual es concordante para nuestra población con SAAF primario. En los pacientes con SAAF secundario, no lo es. En ellos, el principal sitio de trombosis venosa fue tromboembolia pulmonar. En la literatura, al igual que en la población analizada, el sitio de mayor trombosis arterial es eventos isquémicos cerebrales.

La presencia de anticoagulante lúpico positivo, confiere por sí solo un mayor riesgo de trombosis según lo reportado en la literatura. La población analizada

respeta esta presentación, siendo el anticuerpo positivo en la mayoría de los casos, el anticoagulante lúpico. De igual forma, los pacientes que cursaron con recurrencia de trombosis presentan, en su totalidad, positividad de anticoagulante lúpico. La detección de anticoagulante lúpico se considera muy útil en la estatificación de riesgo de trombosis, principalmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico y SAAF secundario.

Se expone en la literatura que el mayor riesgo para desarrollo de trombosis es la presencia de triple marcador inmunológico. En nuestra experiencia, ningún paciente con SAAF primario presentó triple positividad. Sin embargo, la mitad de los pacientes presentaron doble marcador positivo y esto condicionó un riesgo incrementado de un 10% para la presentación de un segundo evento de trombosis. Los pacientes con SAAF secundario presentaron triple marcador en una tercera parte y de estos la mitad presentó recurrencia de trombosis. Los pacientes con triple marcador se presentaron predominantemente con trombosis arterial. En nuestra experiencia la presencia de triple marcador implica un mayor riesgo de trombosis y específicamente de desarrollo de trombosis arterial, así como para recurrencia de trombosis, siendo concordante con lo reportado en la literatura.

En la actualidad se ha identificado que la presencia de positividad de isotipo IgG para anticardiolipina y anti-B2 glicoproteína se asocia con un mayor riesgo de trombosis, que la presencia de isotipo IgM. En la población analizada, los pacientes con SAAF primario presentaron en mayor porcentaje positividad de IgM para anticardiolipina y anti-B2 glicoproteína, así como una mayor persistencia de positividad que el isotipo IgG. En los pacientes con SAAF secundario se presentó mayor positividad de anticuerpos anti-B2 glicoproteína de isotipo IgG y mayor positividad de isotipo IgM en anticardiolipina. Se ha reportado en la literatura que la detección del mismo isotipo para diferentes anticuerpos aumenta el riesgo de diagnóstico de SAAF, esto no se evidenció en nuestra población. Tal como se reporta en la literatura, los pacientes con títulos más elevados de anticuerpos presentaron más eventos de trombosis y recurrencia de la misma.

Conclusión

En los últimos dieciocho años, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se ha dado diagnóstico y tratamiento a 29 pacientes con SAAF. Se considera que este número podría ser aún mayor si se toma en cuenta la población pediátrica con eventos de trombosis y seronegatividad para anticuerpos tradicionales. Es por ello que se necesario implementar la medición de anticuerpos no tradicionales en la población pediátrica con trombosis de causa no identificada; para así dar diagnóstico a los pacientes con SAAF seronegativo. Como se reporta en la literatura, un mayor porcentaje de pacientes son mujeres y presentan SAAF secundario. La mayoría de los pacientes con SAAF primario son hombres. En nuestra población, a diferencia de lo que informa la literatura, el SAAF secundario se presenta con un mayor porcentaje de trombosis arterial. El sitio principal de trombosis venosa fueron las extremidades inferiores y la trombosis arterial fue eventos cerebrovasculares. La presencia de anticoagulante lúpico implica un mayor riesgo de trombosis, así como la presencia de doble o triple marcador. Los títulos de anticuerpos y la persistencia de estos también correlacionan con el riesgo de trombosis.

Si bien la población analizada comparte características epidemiológicas congruentes con lo reportado en la literatura, existen diferencias importantes en la presentación sindrómica, de predominio en SAAF primario. La población pediátrica que presenta SAAF no relacionado a otras enfermedades presenta títulos más altos de anticuerpos, persistencia de título elevados a través del tiempo y mayor riesgo de recurrencia de trombosis a pesar de tratamiento. Es importante hacer énfasis en que los pacientes con SAAF primario de nuestra población, presentan diferencias con lo reportado en la literatura, como ya se describió anteriormente. Particularmente con una presentación serológica caracterizada por anticardiolipina de isotipos IgM, presentación clínica más agresiva y recurrencia de trombosis a pesar de tratamiento. Dicha población requiere de un seguimiento estrecho y con

metas terapéuticas estrictas, evitando así recurrencia de trombosis a pesar de persistencia de positividad de anticuerpos.

La población pediátrica valorada en nuestra institución implica un reto para el clínico ya que el apego, no solo a tratamiento sino a seguimiento en consultas y la realización de estudios complementario, se encuentra limitado por la condición social y económica de los pacientes. De la misma forma, la elección de tratamiento se encuentra influenciada por la capacidad adquisitiva de la población, con la necesidad de modificar estrategias terapéuticas. Se requiere de estudios controlados en estos aspectos, que nos permitan obtener datos estadísticos fidedignos.

Es importante realizar una correlación con nuestros hallazgos y pacientes adultos con SAAF en población mexicana. El presente estudio da pie a la realización de análisis multicéntricos en población pediátrica con SAAF, que permitan desarrollar guías diagnósticas y terapéuticas dirigidas que nos permita una identificación y manejo oportuno en el paciente pediátrico y así disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a SAAF.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es una patología compleja y poco descrita en pediatría, cuya presentación diversa y carácter impredecible implica un reto diagnóstico y de tratamiento. La descripción epidemiológica de la población pediátrica con SAAF en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es invaluable para el desarrollo de guías diagnósticas y terapéuticas. El presente estudio, a través de estadística descriptiva, aporta las bases necesarias para el entendimiento e impulso de guías de práctica clínica.

Limitación del estudio

En el presente estudio se ha presentado como limitante el diferente punto de corte de positividad de anticuerpos en el laboratorio en que con anterioridad se realizaban los estudios y el corte en nuestra institución.

Aspectos éticos

Debido a que nuestro estudio es de revisión de expedientes, no requiere de carta de consentimiento informado, ni de asentimiento. Apegádonos a las Leyes de la declaración de Helsinki para las buenas prácticas clínicas.

Cronograma de actividades

<u>Fecha</u>	<u>Actividad</u>
Marzo – mayo 2017	Planteamiento de proyecto de tesis y metodología
Junio 2017 – marzo 2018	Recolección de datos
Tercer trimestre 2018	Análisis de datos
Tercer trimestre 2018	Planteamiento de resultados y conclusiones
Tercer trimestre 2018	Entrega de Tesis

Referencias bibliográficas

1. Petty R.E., Lindsley C.B., et al. Cassidys textbook of pediatric rheumatology. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016
2. Miyakis, S. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 4, 295–306 (2006).
3. R. Cervera, J. Piette, J. Font, et al., Antiphospholipid syndrome clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients, *Arthritis Rheum.* 46 (2002) 1019–1027.
4. B. Tavit, E. Ozyurek, F. Gumruk, et al., Antiphospholipid antibodies in Turkish children with thrombosis, *Blood Coagul. Fibrinolysis* 18 (2007) 347–352.
5. T. Avcin, R. Cimaz, E.D. Silverman, et al., Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry, *Pediatrics* 122 (2008) e1100–e1107.
6. F.C. Arnett, P. Thiagarajan, C. Ahn, J.D. Reveille, Associations of anti- beta2-glycoprotein I autoantibodies with HLA class II alleles in three ethnic groups, *Arthritis Rheum.* 42 (1999) 268–274.
7. Thomas, R. Hypercoagulability syndromes. *Arch. Intern. Med.* 161, 2433–2439 (2001).
8. Frances, C. et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum.* 52, 1785–1793 (2005).
9. Garcia, D. M.D, Erkan, D. M.D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *The New England Journal of Medicine.* (2018) DOI: 10.1056/NEJMra1705454.
10. Schreiber, K, Sciascia, S, De Groot, P, et al. Antiphospholipid Syndrome, Primer. *Natures Review, Disease Primers, Vol4, Article number 17103, January 2018.* doi:10.1038/nrdp.2017.103
11. R. Cervera, J. Piette, J. Font, et al., Antiphospholipid syndrome clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients, *Arthritis Rheum.* 46 (2002) 1019–1027.
12. A. Zamora-Ustaran, R.O. Escarcega-Alarcón, M. Garcia-Carrasco, et al., Antiphospholipid syndrome in Mexican children, *Isr. Med. Assoc. J.* 14 (2012) 286–289.

13. M.L. Bertolaccini, O. Amengual, T. Atsumi, et al., 'Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010, *Lupus* 20 (2011) 191–205.
14. Merashli, M., Hassan, M. A., Uthaman, A. Antiphospholipid syndrome: an update. *European Journal of clinical investigation*, Vol 45. 2015, 2015 Stichting European Society for Clinical Investigation Journal Foundation, DOI: 10.1111/eci.12449.
15. Espinosa, G, Cervera, R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows, Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain *Nature Reviews, Rheumatology*. 11, 586–596 (2015); doi:10.1038/nrrheum.2015.88.
16. Sciascia. S, Amigo, M-C., Roccatell, D. Khamashta, M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nature Reviews, Rheumatology*. Departamento of Rheumatology, Dubai Hospital (2017). doi:10.1038/nrrheum.2017.124.
17. Gerosa, M., Meroni, P., Erkan, D. Recognition and management of antiphospholipid syndrome. *Review, Current Opinion*, 2015, 1040-8711.
18. Reynaud, Q., Lega, J-C., Mismetti, P., Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis, *Autoimmunity Reviews* 13, (2014) 595-608, 1568-9972.
19. Giannakopoulos, B., Krilis, S. Mechanisms of Disease. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *Review Article, The New England Journal of Medicine*, 2013;368:1033-44. DOI:10.1056/NEJMra1112830.
20. Meroni, M., Borghi, O., Rasch, E., Tedesco, F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nature Reviews, Rheumatology*, Vol 7, 330–339 (2011); 2011; doi:10/1038/nrrheum.2011.52.
21. CHEST 2012, antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.

Anexo 1

No	Sexo	Edad Dx años	Clasificación SAAF	T1 Art 1 Ven 2	T2 Art 1 Ven 2	ACL1	ACL2	B2G IgG1	B2G IgG2	B2G IgM1	B2G IgM2	AC IgG1	AC IgG2	AC IgM1	AC IgM2
1	Femenino	8.6	2	1	0	2.21	1.98	0	0	0	0	0	0	0	0
2	Masculino	16.4	1	1	1	1.42	1.23	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Femenino	9.2	2	1	0	1.74	1.34	>200	56	0	0	0	0	55	67
4	Femenino	9.7	2	1	0	1.28	1.34	84	67	43.8	34.2	0	0	0	0
5	Femenino	15	1	2	0	1.45	1.31	0	0	0	0	16.7	28.2	0	0
6	Femenino	14.4	2	1	2	1.4	1.26	0	0	123.8	89.1	38.2	25	0	0
7	Femenino	14.6	2	1	1	2.33	2.22	0	0	0	0	0	0	0	0
8	Masculino	9.4	1	2	0	0	0	34	24	0	0	0	0	74	22
9	Masculino	8	2	1	0	1.88	1.74	0	0	0	0	0	0	0	0
10	Masculino	13.8	1	2	2	1.39	1.51	0	0	49.4	58.6	0	0	0	0
11	Masculino	2.2	1	2	0	4.7	1.36	28	32	0	0	0	0	0	0
12	Masculino	14.3	1	2	0	1.74	1.84	0	0	0	0	0	0	0	0
13	Femenino	14.4	2	2	0	0	0	105.76	98.65	0	0	0	0	0	0
14	Femenino	3.1	1	2	0	1.29	1.39	0	0	33.48	67.72	0	0	0	0
15	Femenino	11.2	1	2	0	1.69	1.21	0	72.4	70.86	0	0	0	0	0
16	Femenino	12.4	2	2	2	2.13	1.9	0	0	>200	>200	12.66	29.16	27.48	36.34
17	Masculino	5.5	1	2	0	1.27	1.28	0	25.9	33.8	20.96	0	0	0	0
18	Masculino	9.8	2	2	2	2.34	2.21	0	0	0	0	0	0	0	0
19	Masculino	11	2	1	0	1.55	2.3	0	26	36.93	0	0	0	0	0
20	Masculino	3.2	1	1	0	1.31	1.55	0	0	37	0	0	0	0	0
21	Femenino	14.2	2	1	0	1.69	1.63	0	0	0	0	0	0	0	0
22	Femenino	16.6	2	1	0	1.28	2.32	139.9	56	>200	17.9	88.12	9.9	25.16	18
23	Masculino	3.3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>120	>120
24	Masculino	1.8	1	2	0	1.94	2.34	0	0	56	48.9	0	0	0	0
25	Femenino	5.6	2	2	0	2.2	2.5	6	0	7.8	0	7.8	23	9.1	0
26	Masculino	9	1	2	0	1.94	2.21	0	0	0	0	0	0	0	0
27	Femenino	13	2	2	0	1.56	1.87	0	0	0	0	0	0	18.35	21.86
28	Femenino	6.2	1	1	0	1.35	1.43	0	0	0	30.7	0	0	0	0
29	Masculino	14.2	2	1	0	2.34	2.22	66	52	0	0	0	0	37.6	39

Anexo 2

No	Sitio de Thrombosis	Sitio de trombosis en segundo evento	Manifestación cutánea	Manifestación Hematológica	Otra manifestación
1	EVC isquémico	0	Livedo reticularis	0	0
2	EVC isquémico	EVC isquémico	0	0	0
3	EVC isquémico	0	0	0	0
4	EVC isquémico	0	Livedo reticularis	0	0
5	Ortejos	0	0	0	0
6	EVC isquémico	Microangiopatía trombótica	0	0	0
7	EVC isquémico	EVC isquémico	0	0	0
8	Ortejos	0	Livedo reticularis	0	0
9	EVC isquémico	0	0	0	0
10	TVP + TEP	TVP	0	0	0
11	TVP	0	0	0	0
12	TVP	0	0	Trombocitopenia	0
13	Ortejos	0	0	0	0
14	Basilar	0	0	0	0
15	TVP MPD	0		0	0
16	TVP MPI	TEP	0	Trombocitopenia	0
17	TVP MPI	0	0	0	Amaurosis
18	TEP	VCI, VRD	0	0	0
19	EVC isquémico	0	0	0	0
20	EVC isquémico	0	0	0	0
21	TVP MPI	0	0	0	
22	EVC isquémico	0	0	0	0
23	EVC isquémico	0	Livedo reticularis	0	0
24	TEP	0	0	0	0
25	TEP	0	0	0	0
26	TEP	0	0	0	0
27	EVC isquémico	0	0	0	0
28	TVP MPI	0	0	Trombocitopenia	0
29	EVC isquémico	0	0	0	0