



Universidad de Valladolid

**ESTUDIO DE SERIE DE
CASOS DE
ANTICOAGULANTE
CIRCULANTE EN PEDIATRÍA**

Trabajo de Fin de Grado

Realizado por: *Natalia Carpizo Jiménez*

Dirigido por: *Hermenegildo González García*

Valladolid, 2018

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen	2
Introducción	4
Objetivo	7
Material y métodos	7
Resultados	10
Discusión	13
Conclusiones	15
Agradecimientos	16
Bibliografía	17
Póster	20
Anexo CEIC	21

ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE ANTICOAGULANTE CIRCULANTE EN PEDIATRÍA

Autora: Natalia Carpizo Jiménez. Alumna de sexto curso de Medicina de la Universidad de Valladolid

Tutor: Hermenegildo González García. Unidad de Oncohematología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico de Valladolid. Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad de Valladolid.

RESUMEN

Objetivo: Estudio descriptivo de las formas de presentación, características biológicas y evolución de los pacientes pediátricos diagnosticados de anticoagulante lúpico en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de todos los pacientes que cumplieron los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para diagnóstico de anticoagulante lúpico.

Resultados: Cumplieron los criterios establecidos 30 niños, 13 varones (43,3%) y 17 mujeres (56,7%), con una mediana de edad decimal al diagnóstico de 3,58 años (rango: 1-12,57). Los motivos del primer estudio de coagulación fueron: preoperatorio ORL por infecciones de repetición (n: 16, 37,5%), estudio por trombosis (n: 4, 13,3%), estudio por clínica hemorragia (n: 4, 13,3%), ingresado por fiebre (n: 2, 6,7%), ingresado por abdominalgia (n:1, 3,3%), ingesta de raticida (n: 1, 6,3%) y púrpura trombopénica inmune crónica (n:1, 3,3%). Permanecieron asintomáticos sin trombosis ni hemorragias al diagnóstico o evolutivas 22 de los pacientes (73,3%), todas formas transitorias. En ocho casos el motivo del estudio de coagulación se relacionó con síntomas hematológicos, **casos sintomáticos** (26,7%), cuatro por síntomas **hemorrágicos** (13,3%) por disminución transitoria de algún factor de coagulación y cuatro por **trombosis** (13,3%); en dos de ellos se encontró

además trombofilia primaria y patología inmunitaria o tumoral y en otro caso se cumplieron criterios de síndrome antifosfolípido primario, siendo uno de los casos en que el anticoagulante lúpico fue persistente. Otro caso persistente, sin trombosis ni hemorragia, se asoció a diagnóstico final de *Lupus-like*.

Conclusiones: El anticoagulante lúpico es un hallazgo poco frecuente en Pediatría. Se encuentra con más frecuencia en preoperatorio de procesos ORL y/o infecciones. La gran mayoría son transitorios y sin relevancia clínica. Cuando se asocia trombosis, frecuentemente se asocia a trombofilia primaria y patología inmunitaria o tumoral; y cuando lo hace a hemorragias, a déficit transitorio de factores procoagulantes.

PALABRAS CLAVE: Anticoagulante lúpico. Anticuerpos antifosfolípidos. Trombosis. Hemorragia. Infancia. Síndrome antifosfolipídico. Síndrome de hipoprotrombinemia-anticoagulante lúpico.

INTRODUCCIÓN

Los **anticuerpos antifosfolípidos** (APL) son un tipo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas plasmáticas con afinidad por fosfolípidos aniónicos. Estos anticuerpos pueden determinarse por análisis funcionales coagulativos, en el caso del *anticoagulante lúpico* (AL), o por análisis en fase sólida, en el caso de *los anticuerpos anticardiolipina* (aCL) y *el anticuerpo anti-β2-glicoproteína I* (β2-GPI) (1).

La asociación de eventos trombóticos o abortos de repetición junto con la presencia en la circulación de anticuerpos antifosfolípidos en dos ocasiones, separadas por doce semanas, definen el **síndrome antifosfolípido** (SAF) (2). Puede ser primario, cuando no está asociado a otras enfermedades, o secundario a procesos subyacentes, el más frecuente el lupus eritematoso sistémico (LES). Fue descrito por primera vez por Hughes (3). El SAF primario se define por la presencia de APL en pacientes con trombosis idiopáticas y sin evidencia de otras enfermedades autoinmunitarias o de otros factores como infecciones, neoplasias, hemodiálisis o APL inducidos por fármacos. El término SAF secundario hace referencia al que acontece en pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias (principalmente LES y artritis reumatoide). En la actualidad se tiende a sustituir los términos primario y secundario por la “existencia o no” de otros factores de riesgo de trombosis arterial o venosa. El síndrome antifosfolípido es un **trastorno trombofílico adquirido**, enfermedad autoinmunitaria multisistémica, en la cual se producen de forma persistente autoanticuerpos contra una variedad de fosfolípidos y proteínas transportadoras de los fosfolípidos. De estas proteínas las más comunes son la beta2-glicoproteína I y la protrombina, aunque han sido implicadas otras proteínas transportadoras de fosfolípidos, como la proteína C, la proteína S y la anexina V. En la patogenia del SAF (4), en la actualidad, se valora el papel central de las **células endoteliales, los monocitos, plaquetas y complemento** en la inducción de trombosis y muerte fetal. Las células endoteliales y los monocitos pueden ser activadas por los APL con actividad anti β2-GPI. A su vez, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión y ambas, células endoteliales y monocitos, aumentan la producción de factor

tisular. Las plaquetas activadas aumentan la expresión de la glicoproteína 2b-3a y la síntesis de tromboxano A2. El factor nuclear kB y la proteinkinasa mitogen-activada p38 son mediadores importantes de estos tres procesos. Estudios experimentales revelan el papel esencial de la activación del complemento en la trombosis y pérdidas fetales inducidos por los APL. Por otra parte, los fragmentos C4d y C3b se depositan en la placenta de los pacientes con SAF. Después de la activación de las células endoteliales, monocitos y plaquetas por los APL, se induce un estado procoagulante, que es mediado principalmente por el incremento de la síntesis del factor tisular y tromboxano A2. La activación de la cascada del complemento podría cerrar el círculo y provocar trombosis. La interacción de los APL con proteínas implicadas en regulación de la coagulación, tales como la protrombina, factor X, proteínas C y S y plasmina, dificulta la inactivación de los factores procoagulantes e impiden la fibrinólisis. No existe una asociación específica entre las manifestaciones clínicas y un subgrupo de APL en particular. Independientemente del mecanismo patogénico, es probable que otros factores jueguen un papel determinante en el desarrollo o no de manifestaciones clínicas. Muchos pacientes con niveles persistentemente elevados de anticuerpos nunca presentan trombosis. Podemos encontrar títulos bajos de aCL y a β 2-GPI en el 11% y el 7% de los niños sanos, respectivamente. Un segundo suceso debe ser necesario para que se desarrolle trombosis. Así en los niños la presencia de infecciones, cáncer, inmovilización, cirugía, traumatismos o trombofilia primaria concomitante, pueden aumentar el riesgo oclusivo vascular en aquellos pacientes con APL positivos (5).

El anticoagulante lúpico (AL) es un autoanticuerpo de clase IgG, IgA o IgM, presente en niños afectados de algunos procesos infecciosos, enfermedades autoinmunes como el LES, cáncer e incluso en niños sanos (1) (6). Se trata de un hallazgo pocas veces detectado porque requiere de una cuidadosa evaluación del paciente con un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) alargado. A pesar de que en la infancia la mayoría de los casos son transitorios, la importancia de realizar su estudio radica en que la presencia de este tipo de anticuerpo y su persistencia en el tiempo puede llevar a la aparición de complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas, que podrían estar subestimadas (7).

El anticoagulante lúpico actúa de diferente forma *in vitro* e *in vivo*. *In vitro* es capaz de retrasar la formación del coágulo alargando el TTPA. El mecanismo radica en la capacidad del anticuerpo para alterar la vía intrínseca de la coagulación al unirse a los fosfolípidos, necesarios para culminar el último paso de la vía: la formación de factor X activado. Disminuye así la disponibilidad de estos fosfolípidos con el consiguiente alargamiento del tiempo de formación del coágulo. *In vivo*, este tipo de molécula posee la capacidad de inhibición de la proteína S, promueve el paso de protrombina a trombina y produce daños en el endotelio vascular, condicionando, por diferentes vías, como se ha referido previamente, un estado protrombótico (8).

El SAF pediátrico es muy raro. Sólo un 3% de los pacientes desarrollarán la enfermedad con menos de 15 años. El SAF en niños se presenta de forma ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres (1.2:1), mientras que en el adulto es más frecuente en los varones (5:1). El SAF primario y el asociado a otras enfermedades autoinmunitarias ocurren en los niños, con una frecuencia similar. El 21% de los niños con un SAF primario progresan a un LES posteriormente. En la infancia se ha descrito la presencia de APL en otras patologías como síndrome hemolítico urémico, nefropatía no lúpica, enfermedad de *Perthes*, púrpura de *Scholein-Henoch* y dermatitis atópica (5) (8). A diferencia del adulto el SAF pediátrico se caracteriza por la ausencia de factores de riesgo protrombóticos presentes en los adultos, la incidencia aumentada de APL inducidos por infecciones, la prevalencia de algunas manifestaciones particulares, diferencias en los puntos de corte de los valores para la determinación de APL, y factores específicos de los niños que afectan a la toma de decisión de terapias a largo plazo. Cerca del 70% de los pacientes pediátricos con trombosis relacionadas con APL presentan uno o más factores de riesgo protrombótico diferentes a la presencia de estos anticuerpos. La forma de presentación más frecuente de la trombosis venosa es la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores, seguida de la trombosis del seno venoso cerebral. El suceso de trombosis arterial más frecuente es el accidente isquémico cerebral. Los pacientes pediátricos con SAF primario suelen iniciar la clínica a edades más tempranas y con mayor frecuencia de sucesos trombóticos arteriales, mientras que aquellos con SAF asociado a enfermedades autoinmunitarias son más mayores y presentan con

mayor frecuencia sucesos trombóticos venosos. En Pediatría, aunque muy raro, cabe destacar el SAF neonatal. El periodo neonatal es de riesgo trombótico por la inmadurez hemostática y la frecuente utilización de catéteres y prematuridad. El paso transplacentario de APL puede acarrear clínica trombótica neonatal, por lo que debe estudiarse este factor y en caso de encontrarse monitorizar su desaparición.

Muchas infecciones víricas y bacterianas en los niños pueden inducir la producción de APL, los cuales suelen permanecer de forma transitoria y no suelen asociarse a manifestaciones clínicas de SAF. De cualquier forma, el riesgo de desarrollar un SAF no es nulo y existe una creciente lista de agentes infecciosos que se han definido como “precipitantes”: parvovirus B19, citomegalovirus, virus varicela-zóster, infecciones estreptocócicas y estafilocócicas, bacterias gram negativas y *Mycoplasma pneumoniae* (5).

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es analizar las formas de presentación, características biológicas y evolución de los pacientes pediátricos diagnosticados de anticoagulante lúpico en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y pacientes

Estudio retrospectivo de los casos diagnosticados de anticoagulante lúpico en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid, desde 1990 hasta la actualidad. Todos los pacientes fueron estudiados por presentar un TTPA alargado. Se incluyeron los pacientes que cumplieron los tres criterios para el diagnóstico de anticoagulante lúpico de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia-2009 (9) (tabla I). Se excluyen los pacientes con TTPA alargado en los que se detectó anticoagulante circulante pero no cumplan alguno de los criterios establecidos.

Tabla I: Criterios para diagnóstico de ANTICOAGULANTE LUPICO de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH-2009)^{2,9}.

CRITERIOS
1. Realización de dos test de <i>screening</i> basados en diferentes principios (tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) y tiempo de veneno diluido de víbora de Russel (DVV), con valores de tiempo alargados respecto al valor normal. Al menos uno de los test positivo.
2. Mezcla de plasma enfermo y plasma de individuo sano (NPP: PPP) sin preincubación (test en menos de 30 minutos tras la mezcla), siendo positivos los resultados cuando el tiempo de coagulación o el índice de anticoagulantes circulantes (ICA) están alargados respecto al valor de corte normal.
3. Realización de un test confirmatorio, incrementando la concentración de fosfolípido en el test de <i>screening</i> , que resulta positivo si el porcentaje de corrección está por encima del valor de corte normal.

Aquellos pacientes que cumplen los tres criterios se pueden diagnosticar de anticoagulante lúpico.

Métodos

Para la determinación de pruebas de coagulación, la sangre fue recogida en tubos que contienen como anticoagulante citrato sódico (0,129 M). El plasma pobre en plaquetas se obtuvo mediante centrifugación durante 15 minutos a 2.500 g durante 15 minutos. El plasma se congeló a -20° C y se utilizó para realizar pruebas de coagulación antes de un mes. En todos los casos se realizó un TTPA de enfermo y mezcla con plasma normal (Diagnostica Stago, Asnières-su-Seine, Francia), así como el tiempo de coagulación de veneno de víbora de Russel diluido (DVV) y mezcla con plasma normal (DVV-M) (Diagnostica Stago, Asnières-su-Seine, Francia). El tiempo de cefalina activado sensible a anticoagulante lúpico (PTT-LA) se realizó mediante el método de Langdell utilizando como activador cefalina y sílice en método tamponado (Diagnostica Stago, Asnières-su-Seine, Francia). La prueba de neutralización de fosfolípidos purificados en fase hexagonal para la detección de un anticoagulante lúpico en plasma se realizó mediante el método de Triplett (Staclot-LA, Diagnostica Stago, Asnières-su-Seine, Francia). Los anticuerpos anticardiolipina (ACA) se determinaron mediante ELISA en fase sólida (BL Diagnostika, Barcelona). En todos los casos de la serie se determinaron

factores XII, XI, IX y VIII y los test se realizaron aumentando la concentración de fosfolípidos. Todas las pruebas de coagulación se realizaron en un analizador automático de coagulación (Diagnostica Stago).

Variables estudiadas y análisis estadístico

En todos los casos se valoran los resultados de las pruebas de coagulación, los antecedentes familiares de trombosis o hemorragia, la edad, el sexo, los motivos por los que se realizó el primer estudio de coagulación, la presencia al diagnóstico o evolutiva de hemorragia o trombosis, la presencia o ausencia de patología de base en los antecedentes personales y la persistencia en el tiempo o no del anticoagulante lúpico. Las variables cuantitativas se expresarán utilizando la mediana y el rango y las cualitativas en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 17.0.

Consideraciones éticas

El desarrollo del trabajo se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal de modo que se asegure el anonimato de la paciente; respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), el RD 1720/2007 de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo (reguladora del

consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

El acceso a la información clínica, en este caso con fines docentes o de investigación, correspondió únicamente al Tutor/Profesor Asociado en el Centro Sanitario.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Área Este de Valladolid en febrero de 2018: PI: 18-946 TFG (ANEXO 1).

RESULTADOS

De los 282 niños estudiados por alargamiento de APTT, en los 28 años de estudio, cumplieron los criterios establecidos para el diagnóstico de anticoagulante lúpico 30 niños (10,6%), 13 varones (43,3%) y 17 mujeres (56,7%), con una mediana de edad decimal al diagnóstico de 3,58 años (rango: 1-12,57). En la tabla II se muestran los resultados de los test diagnósticos de AL, expresados en índice enfermo/normal.

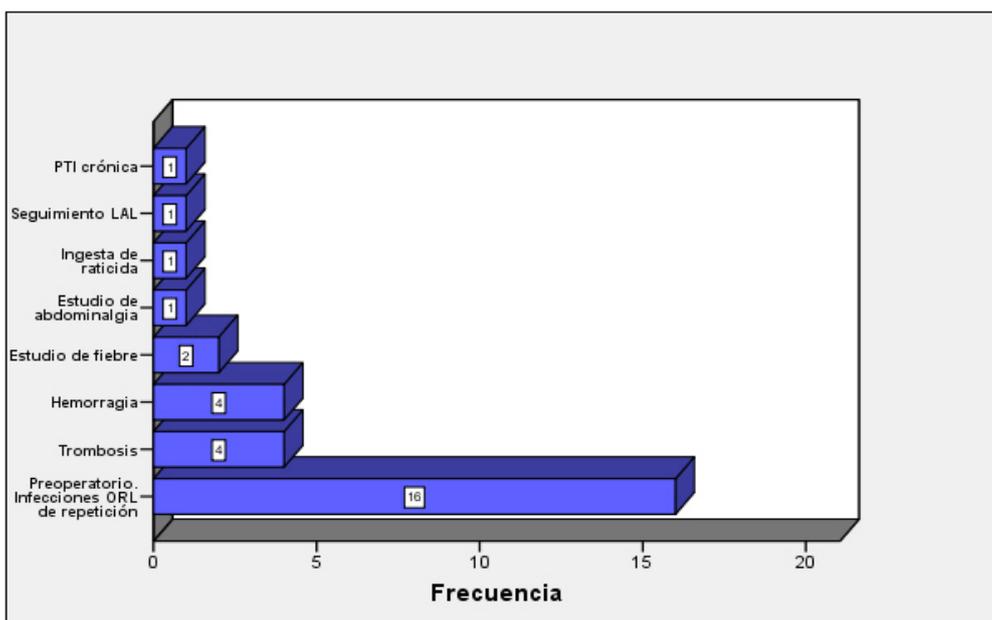
Tabla II: Resultados de los test diagnósticos de Anticoagulante Lúpico, expresados en índice enfermo/normal.

	TTPA	TTPA (E+N)	DVV	DVV (E+N)	TTPA s AC	TNP
n	30	30	30	30	30	30
Mediana	1,80	1,37	1,38	1,27	1,88	19,8
Rango	1,28 – 2,59	1,22 - 2,8	1,27 – 3,1	1,22 – 2,63	1,21 – 3,54	2,5 -79,6
Valores normales	0,80 – 1,22	0,9 – 1,20	0,8 -1,20	0,9 - 1,2	0,9 - 1,2	0 - 7

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada. **TTPA (E+N):** estudio de mezcla de plasma enfermo y normal. **DVV:** test de veneno de víbora de Russel diluido. **TTPA s a AC:** TTPA sensible a AL. **TNP:** Test de neutralización plaquetaria

Los motivos del primer estudio de coagulación fueron (Figura 1): preoperatorio ORL por infecciones de repetición (n: 16, 37,5%), estudio por trombosis (n: 4, 13,3%), estudio por clínica hemorragia (n: 4, 13,3%), ingresado por fiebre (n: 2, 6,7%), ingresado por abdominalgia (n:1, 3,3%), ingesta de raticida (n: 1, 6,3%) y púrpura trombopénica inmune (PTI) crónica (n:1, 3,3%). Presentaron antecedentes familiares de episodios trombóticos 6 casos (20%).

Figura 1: Motivo primer estudio coagulación



Solamente dos pacientes (6,7%) presentaron **persistencia de AL**, con presencia en la circulación de anticuerpos antifosfolípidos en dos ocasiones, separadas por doce semanas. Uno de los casos de Ac persistente fue sintomático de trombosis, presentó dos eventos trombóticos (trombosis venosa profunda) separados por dos años, con persistencia de la positividad del AL, sin patología de base previa, estudio de trombofilia primaria negativa y estudio de autoinmunidad normal, cumpliendo criterios de síndrome antifosfolipídico primario y fue el único paciente de la serie que requirió tratamiento continuo anticoagulante como tromboprofilaxis. El otro caso de persistencia de AL se trata de la niña en seguimiento por PTI crónica. Evolutivamente además de la trombopenia se añade positividad del test de Coombs directo, sin anemia ni signos hemolíticos. Después de tres años en un estudio de coagulación

presenta APTT alargado y cumple criterios de anticoagulante circulante. Presenta posteriormente anticuerpos anticardiolipina positivos y ANA positivos. En la actualidad con 18 años, no ha presentado trombosis, persiste la trombopenia, positividad del test de Coombs directo y los ANA positivos, habiéndose sido catalogada de *Lupus-like* y en tratamiento con ácido acetil salicílico, profiláctico.

En ocho casos el motivo del estudio de coagulación se relacionó con síntomas hematológicos, **casos** sintomáticos (26,7%), cuatro por **trombosis (13,3%)** y cuatro por **síntomas** hemorrágicos (13,3%). De los cuatro niños estudiados por **trombosis** el único caso de AL persistente fue el que cumplió criterios de SAF primario, en el que no se encontró trombofilia ni patología de base, anteriormente referido. En otro de los casos de trombosis el niño presentó trombosis venosa profunda y no se encontró trombofilia primaria ni patología de base previa. En los dos casos restantes de trombosis se encontró trombofilia primaria (en ambos casos mutación de la protrombina 20210) y patología de base previa (Leucemia y LES). La niña de 7 años con leucemia linfoblástica de alto riesgo desarrolló una trombosis masiva de senos venosos cerebrales en el día 22 del tratamiento de inducción de tratamiento. Antes de la trombosis presentaba factores de riesgo de trombosis por su patología y tratamiento (infección por la aplasia, la propia leucemia de alto riesgo, el tratamiento con asparaginasa y corticoides, medicación intratecal y catéter central). Después de la trombosis se estudiaron otros factores encontrándose el anticoagulante lúpico, la trombofilia primaria que también se encontró en la madre, y mastoiditis. La paciente falleció por lo que no se pudo comprobar si el AC hubiera persistido o no. El último caso de trombosis fue una niña diagnosticada de LES en tratamiento con corticoides y obesidad que presentó una TVP. De detectó entonces la trombofilia primaria asociada al AC, pero el anticoagulante circulante desapareció antes de 3 meses. En los cuatro casos de trombosis se estudió y se encontraron anticuerpos anticardiolipina en todos los casos.

Cuatro de los casos sintomáticos presentaron clínica hemorrágica (epistaxis y equimosis en todos ellos) asociadas a disminución transitoria de algún factor de coagulación (3 por déficits de FII y uno FVIII). En los tres casos de déficit transitorio de factor II se asoció prolongación del tiempo de

protrombina. En todos los casos a los tres meses el AL había desaparecido y los controles de coagulación y dosificación de factores fueron normales.

Permanecieron **asintomáticos** sin trombosis ni hemorragias al diagnóstico o evolutivas 22 de los pacientes con AC (73,3%) y correspondieron a los pacientes en los que se detectó el AL en análisis preoperatorios por infecciones ORL de repetición, ingresados por infecciones o abdominalgia e ingesta de raticida. Sólo uno de estos pacientes presentaba patología significativa previa al diagnóstico de AL: leucemia aguda linfoblástica, en tratamiento de mantenimiento, en uno de los casos asociados a infección. En todos los casos asintomáticos el AL había desaparecido a los 3 meses del diagnóstico.

DISCUSIÓN

Los anticuerpos antifosfolípidos están presentes entre el 1 y 5% de la población adulta sana. Por otra parte, pueden ser inducidos por infecciones, vacunaciones, enfermedades malignas y algunos medicamentos. En todas estas situaciones, los títulos de los anticuerpos suelen ser bajos, generalmente transitorios y por tanto con escasa asociación con manifestaciones clínicas en forma de síndrome antifosfolipídico (6) (10). En la infancia, los escasos trabajos existentes con datos de prevalencia de estos anticuerpos en niños sin enfermedades relevantes de base, parecen mostrar una mayor incidencia que en los adultos (3-7%) (10) (11), relacionándose con la mayor exposición a agentes infecciosos y vacunaciones (12). En niños con dermatitis atópica la prevalencia de anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I es mayor del 40%, posiblemente por inmadurez de la permeabilidad intestinal y mayor respuesta de anticuerpos en niños susceptibles (13). Sin embargo, en la práctica clínica habitual se trata de un hallazgo poco frecuente en Pediatría. En nuestra serie, en población infantil sin patología inmunitaria u oncológica de base, el AL en la mayoría de las ocasiones se detecta sin síntomas hemostáticos asociados (ni trombosis ni hemorragias) y en el contexto del estudio de coagulación, parte del protocolo preoperatorio de procesos quirúrgicos otorrinolaringológicos (ORL)

(adenoidectomías y amigdalectomías) en niños con infecciones ORL de repetición o en el de estudio por otros procesos infecciosos, siendo en ambos casos transitorios, todo ello en consonancia con los hallazgos de otros autores (14,15). La presencia del AL en pacientes de este tipo no contraindica las intervenciones quirúrgicas, siendo en algunos casos la solución al problema al ceder las infecciones ORL de repetición.

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes afectados de LES se estima entre el 12% y 44% (16). Además, estudios longitudinales en el seguimiento a largo plazo encuentran una alta incidencia (50-70%) de síndrome antifosfolipídico secundario en pacientes con LES con AL positivo (17). También está aumentada la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en numerosos tipos de cáncer (sólidos y hematológicos) y algunos autores encuentran relación entre su presencia y el desarrollo de cáncer hematológico (10). En los pacientes con cáncer, la presencia de estos anticuerpos por sí solos no parece incrementar el riesgo de eventos trombóticos (10). Sin embargo, en estos pacientes, se produce la sumación de otros factores protrombóticos (utilización de catéteres, infecciones por neutropenia, utilización de medicamentos como la asparraginas y corticoides) que explican la mayor incidencia de trombosis asociada a los procesos tumorales (18).

En nuestra serie, en los pacientes en los que se detectó el AL por *clínica trombótica*, fue frecuente la asociación de patología de base inmunitaria o tumoral (LES y leucemia), concomitantemente con trombofilia primaria, circunstancia que previamente han aportado otros autores (18, 19). En un caso no se encontró ni patología de base inmunitaria ni trombofilia primaria. La evolución de la trombosis fue favorable y el control de AL fue negativo a los tres meses, sin nuevos eventos evolutivos. El último caso, también sin patología de base inmunitaria ni trombofilia primaria, evolucionó como un síndrome antifosfolipídico primario.

Hasta el momento se desconoce la incidencia y prevalencia del síndrome antifosfolipídico en Pediatría (20). El mayor número de casos publicado los aporta un registro europeo con 121 pacientes (13). Este estudio establece diferencias entre los casos primarios (tendencia a ser pacientes más jóvenes y con mayor frecuencia de trombosis arterial) y los secundarios a enfermedades autoinmunes (pacientes de más edad, con mayor frecuencia de

trombosis venosa y asociación con otras manifestaciones autoinmunes). Aunque existe controversia, podría considerarse en casos seleccionados la administración de dosis bajas de aspirina a determinados pacientes con anticuerpos antifosfolípidos persistentes como profilaxis primaria antes de producirse una trombosis (20). La prevención de recurrencias trombóticas venosas o arteriales precisará de terapia anticoagulante (20).

En las formas más frecuentes los anticuerpos antifosfolípidos *in vivo* se dirigen de forma predominante contra componentes de los sistemas anticoagulantes naturales originando un estado protrombótico (proteínas C y S), pero en ocasiones predomina la especificidad del anticuerpo contra factores procoagulantes (principalmente contra el Factor II y menos frecuentemente frente a otros factores: VII, VIII, IX, X y XII) (21), condicionando predisposición hemorrágica. Así el síndrome de hipoprotrombinemia-anticoagulante lúpico (HLAS), desde su primera descripción en 1960, ha sido posteriormente bien documentado (22, 23, 24). En nuestra serie cuatro de los pacientes (13,3%) presentaron *hemorragia* al diagnóstico de AL, tres de ellos con hipoprotrombinemia transitoria y el otro con déficit también transitorio de factor VIII.

CONCLUSIONES

1. Es preciso un adecuado estudio de los niños con alargamiento del TTPA cuando no se corrige, o la haga parcialmente, con la mezcla de plasma normal. Entonces ha de pensarse en la posibilidad de que el anticoagulante circulante sea la causa de dichas alteraciones y es conveniente recordar los criterios para su diagnóstico.
2. En la infancia cuando se detecta el anticoagulante circulante en niños asintomáticos, frecuentemente se asocia a infecciones de repetición, su presencia no contraindica las intervenciones quirúrgicas y son de carácter transitorio.

3. En los pacientes sintomáticos por trombosis la presencia aislada y no persistente del AL no parece ser suficiente, pero contribuye a la trombogénesis cuando coexisten trombofilia primaria, enfermedades oncológicas o inmunitarias asociadas.

4. En los pacientes con anticoagulante circulante sintomáticos por hemorragia debe hacer pensar en el predominio de la especificidad del anticuerpo contra factores procoagulantes, cediendo la clínica hemorrágica cuando desaparezca el anticuerpo.

5. Cuando se demuestre el AL de forma aislada y persistente es obligado un adecuado seguimiento para vigilar la evolución hacia un síndrome antifosfolípido primario.

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer al Dr. González García por acceder a ser el tutor de mi Trabajo de Fin de Grado, por facilitarme los medios para la realización del mismo, y muy especialmente por su constante atención y buen trato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giordano P, Tesse R, Lassandro G, Fracchiolla D, Ranieri P, Lotito A, De Mattia D, Del Vecchio GC. Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transfus* 2012; 10: 269-301.
2. Ruiz-Irastorga G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498-1509.
3. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088-1089.
4. Willis R, Harris EN, Pierangeli SS. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2012 Jun;38(4):305-21.
5. MJ Lirola, MS Camacho. Síndrome antifosfolipídico. *Protocolos de Reumatología. Protocolos AEP. Protoc diagn ter pediatr.* 2014; 1:79-89.
6. Frauenknecht K, Lackner K, von Landenberg P. Antiphospholipid antibodies in pediatric patients with prolonged activated partial thromboplastin time during infection. *Immunobiology* 2005; 210: 799-805.
7. De Hoyos López MC, Pascual Pérez JM, Blanco Quirós A, Guerola Delgado D, Valbuena Crespo C, Álvarez Guisasola FJ. Anticoagulante lúpico en Pediatría. Presentación de 4 casos. *An Pediatr* 1999; 51: 637-642.
8. Nichols WL, Kottke-Marchant K, Ledford-Kraemer MR, Homburger HA, Cardel LK. Lupus anticoagulants, antiphospholipid antibodies, and antiphospholipid syndrome. En: Kottke-Marchant K, Davis BH (eds). *Laboratory Hematology Practice.* Oxford: Wiley-Blackwell; 2012. p. 509-525.
9. Pengo V, Tripodi A, Reber G. Official communication of the SCC (Scientific and Standardization Committee) on Lupus Anticoagulant / Phospholipid-dependent

Antibodies (ISTH): update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1737-1740.

10. Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9: 299-304
11. Cabiedes J, Trejo-Hernandez J, Loredano-Abdala A. Anti-cardiolipin, anticardiolipin plus bovine, or human b2glycoprotein-I and anti-human b2glycoprotein-I antibodies in a healthy infant population. *Arch Med Res* 2002; 33:175–9.
12. Mizumoto H, Maihara T, Hiejima E, Shiota M, Hata A, Seto S, Atsumi T, Koike T, Hata D. Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 484–488.
13. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Features of 121 Patients in an International Registry. *Pediatrics*. 2008;122; e1100-7.
14. Aguilar C, Lucía JF. Anticuerpos antifosfolípido en población pediátrica asintomática. *An Pediatr* 2001; 54 (5): 445-449.
15. Male C, Lechner K, Eichinger S, Kyrle PA, Kapiotis S, Wank H, Kaider A, Pabinger I. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J Pediatr* 1999; 134:199–205.
16. Cervera R. Lessons from the “Euro-phospholipid” project. *Autoimmun Rev* 2008; 7:174–8.

17. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33:2214–21.
18. González H, Sacoto G, Moreno E, Blanco A, Fernández MC, Álvarez-Guisasola FJ. Trombosis de senos venosos cerebrales en una niña con leucemia linfoblástica, portadora de la variante de la protrombina G20210A. *An Pediatr*. Disponible en internet: avance online.
19. Brouwer JP, Bijl M, Veeger NJGM, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2004; 104 (1): 143-148.
20. González E. Síndrome antifosfolípido en pediatría. *An Pediatr* 2005; 62(4): 361-364.
21. Horstman LL, JY W, Bidot CJ, Ahn YS, Kelley RE, Zivadinov R, Maghzi AH, Etemadifar M, Mousavi SA, Minagar A. Antiphospholipid antibodies: Paradigm in transition. *Journal of Neuroinflammation* 2009; 6: 3.
22. Appert-Flory A, Fischer F, Amiral J, Monpoux F. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome (HLAS): Report of one case in a familial infectious context. *Thromb Res* 2010; 126 (2): 139-140.
23. Rapaport SI, Ames SB, Duvall BJ. A plasma coagulation defect in SLE arising from hypoprothrombinemia combined with antiprothrombinase activity. *Blood* 1960; 15:212.
24. Choon Hae Chung, Chi Young Park. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia in healthy adult. *Korean J Intern Med* 2008; 23:149-151.



ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE ANTICOAGULANTE CIRCULANTE EN PEDIATRÍA



AUTORA: Natalia Carpizo Jiménez. Estudiante de Sexto de Medicina de la Universidad de Valladolid.
TUTOR: Hermenegildo González García. Unidad de Oncohematología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad de Valladolid.

INTRODUCCIÓN

El **síndrome antifosfolípido (SAF)** es un trastorno autoinmune, caracterizado por la asociación de eventos trombóticos o abortos de repetición, y en el cual se producen de forma persistente autoanticuerpos contra una variedad de fosfolípidos y proteínas transportadoras de fosfolípidos¹. Estos autoanticuerpos antifosfolípido (APL) son el anticuerpo anticardiolipina (aCL), el anticuerpo anti-β2-glicoproteína I (β2-GPI) y el anticoagulante lúpico (AL)², objeto del presente estudio. El SAF pediátrico es muy raro (3%), siendo más frecuente en mujeres en la edad pediátrica. El SAF puede ser primario o secundario a otros procesos, como el LES. Por otro lado, muchas infecciones víricas y bacterianas en los niños pueden inducir la producción de APL, los cuales suelen permanecer de forma transitoria y no suelen asociarse a manifestaciones clínicas de SAF³.

El **anticoagulante lúpico (AL)** es un autoanticuerpo de clase IgG, IgA o IgM, presente en niños afectados de algunos procesos infecciosos, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), cáncer, e incluso en niños sanos². Su estudio es importante por las potenciales complicaciones tromboembólicas (*in vivo*) o hemorrágicas (*in vitro*) que se pueden derivar de su presencia, que podrían ser subestimadas⁴.

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es analizar las formas de presentación, características biológicas y evolución de los pacientes pediátricos diagnosticados de AL en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de los casos pediátricos diagnosticados de AL en la Unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico Universitario de Valladolid desde 1990 hasta la actualidad (28 años). Todos los pacientes, un total de 282 niños, fueron estudiados por presentar TTPA alargado.

Criterios de inclusión. Se incluyeron los pacientes que cumplieron los tres criterios para el diagnóstico de AL de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (2009) (Tabla 1).

Criterios ISTH-2009	
1. Realización de dos test de <i>screening</i> basados en diferentes principios: tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y tiempo de veneno diluido de víbora de Russel (DVV), con valores de tiempo alargados respecto al valor normal. Al menos uno de los test positivo.	
2. Mezcla de plasma enfermo y plasma de individuo sano sin preincubación, siendo positivos los resultados cuando el tiempo de coagulación o el índice de anticoagulantes circulantes (ICA) están alargados respecto al valor de corte normal.	
3. Realización de un test confirmatorio, incrementando la concentración de fosfolípido en el test de <i>screening</i> , que resulta positivo si el porcentaje de corrección está por encima del valor de corte normal.	

Criterios de exclusión. Se excluyeron los pacientes con TTPA alargado en los que se detectó anticoagulante circulante pero no se cumplieron alguno de los criterios anteriormente descritos.

Variables estudiadas. Resultados de pruebas de coagulación, antecedentes familiares de trombosis o hemorragia, edad, sexo, motivos por los que se realizó el primer estudio de la coagulación, la presencia al diagnóstico o evolutiva de clínica hematológica, la presencia o ausencia de patología de base y la persistencia en el tiempo o no de AL.

Análisis estadístico. Las variables cuantitativas se expresarán utilizando la mediana y el rango y las cualitativas en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Se utilizó el programa SPSS versión 17.0.

Consideraciones éticas. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Área Este de Valladolid en febrero de 2018 (PI:18-946 TFG)

RESULTADOS

De los 282 niños estudiados por alargamiento de TTPA en los 28 años de estudio, cumplieron los criterios establecidos 30 niños (10,6%), 13 varones (43,3%) y 17 mujeres (56,7%), con una mediana de edad al diagnóstico de 3,58 años (rango: 1-12,57).

En la siguiente tabla (Tabla 2) se muestran los resultados de los test diagnósticos de AL, expresados en índice enfermo/normal.

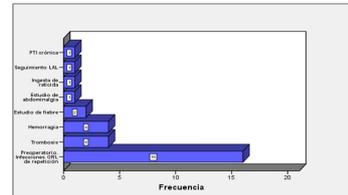
	TTPA	TTPA (E + N)	DVV	DVV (E + N)	TTPA s AC	TNP
n	30	30	30	30	30	30
Mediana	1,80	1,37	1,38	1,27	1,88	19,8
Rango	1,28 – 2,59	1,22 – 2,8	1,27 – 3,1	1,22 – 2,63	1,21 – 3,54	2,5 – 79,6
Valores normales	0,8 – 1,22	0,9 – 1,2	0,8 – 1,2	0,9 – 1,2	0,9 – 1,2	0 – 7

En el siguiente gráfico (Figura 1) se muestran los motivos del primer análisis de coagulación, siendo el más frecuente el estudio preoperatorio ORL (n:16, 37,5%).

Por otro lado, se presentaron antecedentes familiares de episodios trombóticos en 6 casos (20%).

Sólo 2 pacientes (6,7%) presentaron persistencia de AL: SAF primario y PTI crónica que evolucionó a *lupus-like*. Permanecieron asintomáticos 22 de los pacientes (73,3%), todas formas transitorias.

8 pacientes (26,7%) desarrollaron síntomas hematológicos: 4 en forma de hemorragias (13,3%) por disminución transitoria de algún factor de coagulación y 4 por trombosis (13,3%); en dos de ellos se encontró además patología de base (trombofilia primaria y patología tumoral o autoinmune), siendo un tercero diagnosticado de SAF primario.



CONCLUSIONES

- Es preciso un adecuado estudio de los niños con alargamiento del TTPA cuando no se corrige, o lo haga parcialmente, con la mezcla de plasma normal. Entonces se ha de pensar en la posibilidad de que el anticoagulante circulante sea la causa de dichas alteraciones y es conveniente recordar los criterios para su diagnóstico.
- En la infancia cuando se detecta el anticoagulante circulante en niños asintomáticos, frecuentemente se asocia a infecciones de repetición, su presencia no contraindica las intervenciones quirúrgicas y son de carácter transitorio.
- En los pacientes sintomáticos por trombosis, la presencia aislada y no persistente de AL no parece ser suficiente, pero contribuye a la trombogénesis cuando coexisten trombofilia primaria, enfermedades oncológicas o inmunitarias asociadas.
- En los pacientes con anticoagulante circulante sintomáticos por hemorragia, debe hacer pensar en el predominio de la especificidad del anticuerpo contra factores procoagulantes, cediendo la clínica hemorrágica cuando desaparezca el anticuerpo.
- Cuando se demuestre el AL de forma aislada y persistente, es obligado un adecuado seguimiento para vigilar la evolución hacia un síndrome antifosfolípido (SAF) primario.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498-1509
- Giordano P, Tesse R, Lassandro G, Fracchiolla D, Ranieri P, Lotito A, De Mattia D, Del Vecchio GC. Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transf* 2012; 10: 269-301.
- MJ Lirio, MS Camacho. Síndrome antifosfolípido. *Protocolos de Reumatología. Protocolos AEP. Protoc diagn ter pediatr.* 2014; 1:79-89.
- De Hoyos López MC, Pascual Pérez JM, Blanco Quirós A, Guerda Delgado D, Valbuena Crespo C, Álvarez Guisasaola FJ. Anticoagulante lúpico en Pediatría. Presentación de 4 casos. *An Pediatr* 1999; 51: 637-642.