

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO E INMUNOLÓGICO DEL SÍNDROME
ANTIFOSFOLÍPIDO DE LOS PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL DE
NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERÍODO DE LOS AÑOS 2009 - 2013.**

Informe final presentado por:
Dra. Mónica Alejandra Palma Bernabé

Para Optar al Título de Especialista en:
Medicina Pediátrica

Asesor de tema:
Dra. Keny Ruth García Méndez
Hematóloga Peditra

San Salvador, Diciembre de 2014

| CONTENIDO | INDICE | PAGINA |
|---------------------------------------|---------------|---------------|
| I. INTRODUCCION | | 1 |
| II. OBJETIVOS | | 2 |
| III. MARCO TEORICO | | |
| Definición | | 3 |
| Fisiopatología | | 4 |
| Epidemiología | | 4 |
| Clasificación | | 5 |
| Manifestaciones Clínicas | | 5 |
| Diagnóstico | | 8 |
| Tratamiento | | 9 |
| IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | | 12 |
| V. METODOLOGÍA | | |
| Diseño y Método | | 13 |
| Limitantes del Estudio | | 16 |
| Consideraciones Éticas | | 17 |
| Plan de Ejecución | | 18 |
| Organización del Estudio | | 18 |
| VI. RESULTADOS | | 19 |
| VII. DISCUSIÓN | | 28 |
| VIII. CONCLUSIONES | | 30 |
| IX. RECOMENDACIONES | | 31 |
| X. BIBLIOGRAFÍA | | 32 |
| XI. ANEXOS | | 33 |
| 1.Instrumento de recolección de datos | | |
| 2.Cronograma | | |
| 3.Presupuesto | | |

RESUMEN

Antecedentes: Varios estudios tanto retrospectivos como prospectivos han encontrado una fuerte asociación entre los anticuerpos antifosfolípidos y la trombosis arterial y/o venosa, y a la condición sistémica caracterizada por estos elementos clínicos y autoinmunes se le ha reconocido como síndrome antifosfolípidos. A diferencia de los casos adultos, los datos sobre el Síndrome Antifosfolípidos pediátrico con escasos. No existe ningún estudio en los niños salvadoreños con este síndrome.

Objetivos: Especificar las características clínicas, epidemiológicas e inmunológicas de los pacientes con Síndrome Antifosfolípidos del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período de enero 2009 a diciembre 2013.

Métodos: Se realizó una investigación descriptiva, retrospectiva de corte transversal, que detalló a través del uso del instrumento del Ped APS Registry los aspectos clínicos, demográficos e inmunológicos de los casos de Síndrome Antifosfolípidos Pediátrico en nuestro centro. Se revisaron retrospectivamente 14 casos de SAF pediátrico del Hospital Bloom, 11 asociados a Lupus Eritematos Sistémico, 1 asociado a PTI y 2 primarios. Se determinó información sociodemográfica, trastornos trombóticos, hematológicos, dermatológicos, renales, cardiovasculares y neurológicos. Las características inmunológicas detalladas fueron la presencia de anticuerpos IgG e IgM anticardiolipinas, anticoagulante Lúpico, Anticuerpos Antinucleares, anticuerpos anti ds- DNA, complementos C3 y C4.

Resultados: El estudio incluyó 14 pacientes, 10 pacientes femeninas y 4 masculinos. La mayoría de los casos de SAF fueron secundarios a LES. El evento trombótico más frecuente fue la Trombosis Venosa, en su mayoría de Miembros Inferiores. La característica no trombótica más frecuente fue la afección hematológica y Renal. El estudio de las características inmunológicas se vio limitado por la falta de datos en gran parte de los casos estudiados.

Conclusiones: Los datos de este estudio conforman la primera investigación de las características de SAF pediátrico en el centro de referencia pediátrica de El Salvador, y ofrecen una aproximación al comportamiento de este síndrome. Los resultados obtenidos son acordes a lo determinado en literatura mundial. Sin embargo, son necesarios estudios con mayor cantidad de pacientes y con perfil inmunológico completo de los pacientes.

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es definido por el Colegio Americano de Reumatología como una condición autoinmune sistémica caracterizada por la combinación de trombosis arterial o venosa, pérdidas fetales recurrentes, y alteraciones hematológicas (trombopenia o anemia hemolítica) asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos como anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina. Definición que se ajusta a pacientes adultos, ya que fue descrito completamente en los años 1980, luego de varios reportes previos acerca de anticuerpos específicos en personas adultas, en su mayoría mujeres, con lupus eritematoso sistémico y trombosis.

La primera descripción en pacientes pediátricos de la asociación entre Anticuerpos Antifosfolípidos (AAF) y trombosis vascular fue realizada en 1979 y 1981. En estos últimos años se han aportado un número creciente de casos de SAF en pediatría y se ha reconocido su importancia en diferentes especialidades ya que la trombosis puede tener múltiples órganos blanco.

El SAF puede presentarse como una enfermedad primaria en pacientes sin enfermedad de base (síndrome antifosfolípidos primario) o como un desorden secundario (síndrome antifosfolípidos secundario) asociado principalmente a otros desórdenes autoinmunes, más frecuentemente Lupus Eritematoso Sistémico.

En nuestro medio no hay investigaciones que describan las características epidemiológicas del SAF o que exploren la asociación entre los diferentes autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas del SAF.

La presente investigación pretendió establecer el perfil epidemiológico, clínico y de laboratorio de los niños con SAF, caracterizando las principales manifestaciones clínicas e inmunológicas del SAF al comienzo de la enfermedad y durante su evolución en una serie de pacientes del Hospital de Niños Benjamín Bloom y detectó posibles asociaciones entre los anticuerpos antifosfolípidos y las manifestaciones clínicas.

II. OBJETIVOS

Objetivo General

1. Especificar las características clínicas, epidemiológicas e inmunológicas de los pacientes con Síndrome Antifosfolípidos del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período de enero 2009 a diciembre 2013.

Objetivos Específicos

1. Determinar la distribución en cuanto a edad y sexo de los pacientes con SAF en el Hospital de niños Benjamín Bloom.
2. Determinar la distribución de los pacientes con Síndrome Antifósfolípidos primario y secundario y enumerar las principales enfermedades asociadas al síndrome antifosfolípidos secundario.
3. Establecer, dentro de los criterios diagnósticos de la enfermedad, la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad al momento del diagnóstico y las manifestaciones durante la evolución posterior al diagnóstico.
4. Comprobar asociación entre los diferentes autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas del SAF en los pacientes del Hospital de Niños Benjamín Bloom

III. MARCO TEÓRICO

Definición

Los eventos trombóticos en niños no son comunes. Sin embargo cuando ocurren merecen cuidadosa evaluación. Es así, que es importante tamizar a los niños con eventos trombóticos para verificar sus causas. Uno de los síndromes asociados a eventos trombóticos es el Síndrome Antifosfolípidos ^{1,2}

El Síndrome Antifosfolípidos se caracteriza por la aparición de trombosis de repetición (tanto venosas como arteriales o de pequeño vaso) en diferentes órganos y por tanto con diferentes manifestaciones clínicas, morbilidad en los embarazos (abortos o pérdidas fetales recurrentes) y alteraciones hematológicas (trombopenia o anemia hemolítica), asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos ³

Anticuerpos Antifosfolípidos

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA dirigidos contra diferentes tipos de fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos aniónicos (cofactores) fundamentalmente b2 glucoproteína 1 y protrombina⁴

La enfermedad se caracteriza por dos grupos de anticuerpos, los llamados anticuerpos anticardiolipinas dirigidos contra un componente de las membranas de las mitocondrias, la cardiolipina y los llamados anticoagulante lúpico, que son un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra complejos fosfolípido-proteína que tienen la característica de dificultar la cascada de coagulación en ensayos hechos in vitro, entre estos últimos anticuerpos destacan los anticuerpos anti apolipoproteína H también llamados anti- β_2 glicoproteína I⁵

Los anticuerpos anticardiolipina reconocen y atacan la cardiolipina, un tipo de fosfolípido cargado negativamente que se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias, bajo esta apreciación los anticuerpos anticardiolipinas podrían ser considerados también como un tipo de anticuerpo antimitocondrial⁵

El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina que se une a los fosfolípidos y proteínas asociadas a la membrana celular es un agente protrombótico, debido a que la presencia de este anticuerpo produce la precipitación y formación de trombos en *vivo* Su nombre deriva de sus propiedades en *vitro*, debido a que en prueba de laboratorios produce un aumento en el tromboplastina parcial. Se especula que la presencia de este anticuerpo interfiere con los fosfolípidos utilizados para inducir la coagulación in vitro. En vivo, interactúa con la membrana de las plaquetas provocando aumento en la adhesión y la agregación de éstas, teniendo así sus características protrombóticas⁵

Fisiopatología

Los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico) reaccionan contra las proteínas que se unen a los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares. La etiología exacta, todavía no es bien conocida, pero la activación del sistema de coagulación es un hecho evidente ⁶

Los anticuerpos Anti- β 2-glicoproteína I (Anti-ApoH) son un subgrupo de anticuerpos que se unen a la ApoH, lo que a su vez conduce a la inhibición de la proteína C, una glicoproteína que desempeña un papel regulatorio en la vía común de coagulación. (Lo hace degradando al factor V ⁶

Los anticuerpos del anticoagulante lúpico se unen a la protrombina, conduciendo a un aumento en su clivaje hacia trombina, la forma activa ⁵

En el Síndrome Antifosfolípidos además aparecen anticuerpos dirigidos contra:
La proteína S, la cual es un cofactor de la proteína C. Por lo que los anticuerpos anti proteína S disminuyen la eficiencia de la proteína C ⁶

La anexina A5, la cual forma una especie de escudo en torno a las moléculas de fosfolípidos con carga negativa, reduciendo por lo tanto su capacidad de desencadenar una cascada de coagulación. Por lo tanto, los anticuerpos anti anexina A5 incrementan los pasos de la coagulación que son dependientes de fosfolípidos ⁶

Los anticuerpos del anticoagulante lúpico son aquellos que presentan una asociación más estrecha con la trombosis, y entre ellos los que tienen como objetivo a la β 2glicoproteína 1 presentan una mayor asociación que aquellos que tienen como objetivo a la protrombina. Los anticuerpos anticardiolipinas presentan asociación con las trombosis a títulos entre moderados y altos ⁵

Los pacientes que presentan ambos tipos de anticuerpos lúpicos y títulos entre moderados y altos de anticuerpos anticardiolipinas son quienes muestran el mayor riesgo de trombosis ⁶

Epidemiología

No se conoce exactamente la prevalencia del Síndrome Antifosfolípidos. Los estudios epidemiológicos que están realizándose pretenden determinar la importancia de los Anticuerpos Antifosfolípidos en los accidentes cerebro-vasculares, infartos de miocardio, abortos recurrentes, etc. ²

La primera descripción en pacientes pediátricos de la asociación entre Anticuerpos Antifosfolípidos y trombosis vascular fue realizada en 1979 y 1981. En estos últimos años se han aportado un número creciente de casos de Síndrome Antifosfolípidos, informando

sobre la prevalencia y el significado clínico de los Anticuerpos Antifosfolípidos en la edad pediátrica. Estudios recientes demuestran una alta prevalencia de Síndrome Antifosfolípidos en niños con trombosis.^{7, 8} Estudios en poblaciones pediátricas latinoamericanas muestran prevalencia del sexo femenino frente al masculino 3:1¹⁸. Mientras que poblaciones adultas latinoamericanas muestran mayor prevalencia del sexo femenino 5:1¹⁹, esta diferencia es menor en poblaciones pediátricas europeas 1.2:1²⁰

Predisposición genética

Los factores genéticos pueden jugar un papel en la presentación de este síndrome ya que existen familias en las que varios miembros presentan Anticuerpos Antifosfolípidos positivos y los estudios de HLA sugieren asociaciones con HLA-DR7 en Canadá, Alemania, Italia y México, y con HLA- DQw7 en América y España⁹

Clasificación

El Síndrome Antifosfolípidos puede ser primario (sin enfermedad subyacente) y secundario, generalmente asociada a enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del colágeno)⁶

Manifestaciones Clínicas

El Síndrome Antifosfolípidos es una situación de hipercoagulabilidad en la que los pacientes pueden presentar trombosis venosas y arteriales.

Trombosis venosa

Puede afectar cualquier porción del círculo arterial o venoso y vasos de distinto calibre y dimensiones. Las trombosis más frecuentes son de las extremidades inferiores tanto en venas superficiales como profundas, al igual que en el adulto. Son recurrentes generalmente y pueden acompañarse de embolismo pulmonar¹⁰

El Síndrome Antifosfolípidos es la segunda causa más frecuente de síndrome de Budd-Chiari. Es causado por trombos que ocluyen la cava inferior y se extienden a las venas hepáticas. Los Anticuerpos Antifosfolípidos se han implicado también en la producción de trombosis de venas adrenales que pueden conducir a una enfermedad de Addison. En pacientes con Anticuerpos Antifosfolípidos circulantes, la presentación de dolor abdominal asociado a signos clínicos y de laboratorio que sugieran una insuficiencia adrenal debe hacernos sospechar la presencia de una hemorragia o infarto adrenal¹⁰

Trombosis arterial

La isquemia cerebral es el síntoma neurológico más frecuente asociado a la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos. Las trombosis arteriales más frecuentes en el niño afectan las arterias cerebrales, se manifiestan como accidente cerebro-vascular o ataques isquémicos transitorios. Distintos grupos demuestran una alta prevalencia de Anticuerpos Antifosfolípidos, un 57-76% de los casos en niños con isquemia cerebral idiopática. La presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos circulantes en pacientes jóvenes con un accidente cerebro-vascular representa un factor de riesgo para el desarrollo de episodios recidivantes ¹¹

Cardiovascular

Las lesiones cardiacas más frecuentemente asociadas a los Anticuerpos Antifosfolípidos son la trombosis de las arterias coronarias, que se manifiestan principalmente como infarto de miocardio.

La asociación entre la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos y la afectación valvular cardiaca se haya bien establecida. La afectación de la válvula mitral es la más frecuente, seguida de la aórtica. En la mayoría de los pacientes suele ser asintomática, aunque en algunos puede producir síntomas de insuficiencia valvular ¹²

Renales

Las complicaciones renales también pueden asociarse a la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos, causadas por la trombosis arterial que incluye la trombosis de la arteria renal, el infarto renal y la microangiopatía trombótica, sin nefropatía lúpica. La asociación entre la presencia de Anticoagulante Lúpico y la trombosis glomerular ha sido descrita en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, y no como consecuencia de la vasculitis sino de la presencia del Anticoagulante Lúpico circulante ¹³

Neurológicas

Además de las situaciones clínicas secundarias a los accidentes cerebro-vasculares ¹⁴, los Anticuerpos Antifosfolípidos se han asociado con otras enfermedades neurológicas como corea, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré y recientemente con la epilepsia. Aunque la migraña parece ser más frecuente en pacientes con Síndrome Antifosfolípidos, un estudio prospectivo no ha demostrado su asociación ¹⁵

Cutáneas

Las manifestaciones cutáneas asociadas con más frecuencia a la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos es la livedo reticularis. Afecta principalmente los codos, carpos y miembros inferiores. La oclusión de arterias o arteriolas distales de los dedos puede producir síntomas de isquemia, gangrena y necrosis digital. Las úlceras en miembros inferiores también han sido descritas en el contexto de este síndrome. En ocasiones pueden aparecer lesiones purpúricas recurrentes o bien lesiones nodulares, dolorosas o necrosis superficial de la piel ¹⁶

Oculares

La isquemia e infarto de la retina pueden aparecer secundariamente a la oclusión de pequeños vasos. Algunos casos de neuritis óptica pueden ser de origen vascular en relación con la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos ¹⁴

Necrosis ósea vascular

Es una complicación poco frecuente, aunque la asociación entre los Anticuerpos Antifosfolípidos en pacientes pediátricos con necrosis avascular de la epífisis femoral o enfermedad de Perthes ha sido descrita, posiblemente por pequeñas trombosis arteriales ¹⁵

Síndrome antifosfolípidos catastrófico

Recientemente ha sido descrito en algunos pacientes con Anticuerpos Antifosfolípidos un fallo multiorgánico secundario a una trombosis multisistémica que afecta grandes y pequeños vasos. El diagnóstico diferencial de estos pacientes incluye LES grave, púrpura trombocitopénica grave y coagulación intravascular diseminada. En algunos casos, una infección viral o una reacción alérgica parecen actuar como factores desencadenantes, pero en otros no existe ningún antecedente conocido. La evolución de este síndrome suele ser fatal ¹⁶

Complicaciones obstétricas

Las complicaciones obstétricas son frecuentes en el Síndrome Antifosfolípidos. Los Anticuerpos Antifosfolípidos son actualmente una de las principales causas conocidas de abortos de repetición, con una prevalencia aproximada de un 10% entre mujeres no seleccionadas con antecedentes de abortos previos. Los abortos pueden ocurrir en cualquier momento de la gestación, pero el 50% de ellos suelen producirse en el segundo y tercer trimestre.

Otras complicaciones obstétricas asociadas son el retraso en el crecimiento intrauterino, preeclampsia, prematuridad, sufrimiento fetal y muerte fetal ²

Trombosis neonatal

El efecto del paso transplacentario de los Anticuerpos Antifosfolípidos de la madre al feto podría, como ocurre en otras patologías autoinmunes, testimoniar la patogenicidad de estos anticuerpos, como en la púrpura trombocitopénica autoinmune.

La trombosis neonatal es un hecho raro, y con excepción de la trombosis renal, casi siempre está asociada al empleo de cateterismo. Es por lo tanto interesante la descripción de algunos casos de trombosis neonatal en aorta, renal y cava en pacientes hijos de madres Anticuerpos Antifosfolípidos positivas ¹⁷

Trombocitopenia

La trombocitopenia es relativamente frecuente en pacientes con Anticuerpos Antifosfolípidos, aunque no suele ser tan grave como para causar hemorragia. Suele ser moderada >50.000. En algunos pacientes la trombocitopenia es la única manifestación del

SAF, por lo que pueden ser diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática, mientras no desarrollen trombosis o pérdidas fetales ¹⁸

Diagnóstico

Desde el punto de vista diagnóstico, tal como sucede en otras enfermedades autoinmunes, debe basarse en el cumplimiento de criterios clínicos y biológicos. Se han propuesto diversos criterios diagnósticos ¹⁰

Criterios diagnósticos clásicos del SAF, según Harris (1990)

Manifestaciones clínicas

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

Parámetros de laboratorio

AAC-IgG (título medio/alto)
AAC-IgM (título medio/alto)

Condiciones

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

Criterios diagnósticos clásicos del SAF, según Alarcón-Segovia (1992)

Manifestaciones clínicas

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

Titulos de Anticuerpos Anticardiolipinas

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

Condiciones

- a) *Síndrome Antifosfolípidos definido*: dos o más manifestaciones clínicas y AAC con títulos altos
- b) *Síndrome Antifosfolípidos probable*: una manifestación clínica y Anticuerpos Anticardiolipinas con títulos altos con dos o más manifestaciones y Anticuerpos Anticardiolipinas con títulos bajos
- c) *Síndrome Antifosfolípidos dudoso*: ninguna manifestación clínica pero Anticuerpos Anticardiolipinas con títulos altos, una manifestación y Anticuerpos Anticardiolipinas con títulos bajos o dos o más manifestaciones pero sin AAC

Consenso internacional de Síndrome Antifosfolípidos en pediatría (actualización de criterios de Sapporo) 2006

Manifestaciones clínicas

Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe ser confirmada por criterios objetivos y válidos (hallazgos inequívocos de estudios de imagen apropiados o por histopatología). Para la confirmación histopatológica, la trombosis deberá estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared vascular.

Parámetros de laboratorio

- Anticuerpos anticardiolipinas serotipos IgG o IgM en suero o plasma
- Anticuerpo Anti β 2 glicoproteína 1 de tipo IgG o IgM en suero o plasma
- Anticoagulante Lúpico en plasma

Tratamiento

Consejos generales

Se deben eliminar o reducir los factores de riesgo vascular en todo paciente con AAF:

1. Hipertensión arterial
2. Hipercolesterolemia
3. Tabaquismo
4. Anticonceptivos orales que contengan estrógenos
5. Obesidad
6. Inmovilización³

Profilaxis en individuos asintomáticos sin historia de trombosis

Ácido acetilsalicílico(100 mg/día/v.o.) si existe:

- AL persistentemente positivo
- AAC a títulos moderados/altos, sobre todo si se asocian a anticuerpos anticofactor³

Profilaxis en individuos asintomáticos con historia de trombosis

- < 1 año: anticoagulación con dicumarínicos.
- > 1 año: Acido Acetilsalicílico (100 mg/día/v.o.) o anticoagulación con cumarínicos de forma individualizada en función de la edad del paciente, del número de trombosis y del tiempo transcurrido ³

Tratamiento de las trombosis

Trombosis arteriales.

Heparina sódica intravenosa en perfusión continua (1000 U/hora) durante un mínimo de 5 días, con controles seriados del TTPa.

A partir del tercer día, se administra acenocumarol, a razón de un comprimido al día, con controles diarios del ratio normalizado internacional (INR).

Cuando éste se sitúe entre 2 y 3, se suspende la heparina. El tratamiento anticoagulante por vía oral se seguirá de forma indefinida, manteniendo un INR de 1,5-2, siempre teniendo en cuenta la edad del paciente y el peso, que presentará variaciones importantes respecto al adulto ³

Trombosis venosa.

Se inicia tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulante, siguiendo el mismo esquema que el apartado anterior. En el caso de tromboembolismo pulmonar se ha de valorar el uso de fibrinolíticos.

Tratamiento de la afectación valvular cardiaca:

- En caso de engrosamiento valvular se puede iniciar tratamiento con AAS a dosis de 100 mg/día.
- Si en la ecocardiografía existe evidencia de vegetaciones, se iniciará tratamiento con anticoagulantes orales, manteniéndolos de manera indefinida con controles INR.
- La indicación de cirugía se hará de acuerdo con criterios cardiológicos ³

Tratamiento de la trombopenia

Trombocitopenia > 50.000/ml sin diátesis hemorrágica. No requiere tratamiento

Trombocitopenia persistente < 50.000/ml sin diátesis hemorrágica. Prednisona vía oral o deflazacort (0,5-1 mg/kg/día) siguiendo pauta descendente según la respuesta del recuento plaquetario.

Trombocitopenia con diátesis hemorrágica: Prednisona, deflazacort de forma similar al LES.

Casos refractarios. Se puede administrar alguna de las opciones: inmunoglobulinas, danazol, esplenectomía, ciclofosfamida, Acido Acetilsalicílico ³

Tratamiento del SAF catastrófico

Debido a su elevada mortalidad, es aconsejable instaurar de forma precoz una anticoagulación con heparina de inicio, añadiendo metilprednisolona i.v. 1-2 mg/kg/día o bolus de metilprednisolona en los casos más graves.

En caso de empeoramiento o situaciones de riesgo vital se realizará plasmaféresis, altas dosis de corticoides, ciclofosfamida o gammaglobulina ³

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Como personal sanitario se debe tratar de brindar el completo bienestar a los pacientes con enfermedades crónicas. Debe acentuarse la importancia de un diagnóstico precoz del Síndrome Antifosfolípidos Pediátrico, a fin de instaurar tratamiento adecuado y evitar desenlaces fatales. El conocimiento de las características del síndrome antifosfolípidos en nuestro Hospital facilitará su diagnóstico precoz.

Pregunta de la Investigación

En base a lo anterior, fue necesario plantearse la interrogante **¿Cuáles fueron las características clínicas, epidemiológicas e inmunológicas de los pacientes ingresados y de consulta externa con Síndrome Antifosfolípidos del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período de enero 2009- diciembre 2013?**; ya que en la población salvadoreña, eran nulos los reportes epidemiológicos sobre el Síndrome Antifosfolípidos en pediatría, lo que constituye un obstáculo para la identificación de estas alteraciones y de sus factores desencadenantes.

| POBLACION | INTERVENCION | COMPARACION | OUTCOME (RESULTADO) |
|---|--------------------------------|-------------|---|
| Pacientes ingresados y de consulta externa con Síndrome Antifosfolípidos del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. | Aplicación de Ped APS Registry | Ninguna | Describir las características clínico, epidemiológicas e inmunológicas de los pacientes |

Aplicabilidad y Utilidad de los Resultados

La presente investigación revistió suma importancia en el campo de la investigación, ya que no se contaba con estudios similares en el Hospital Benjamín Bloom.

Con los resultados obtenidos se pretendió establecer el perfil clínico epidemiológico de los pacientes pediátricos que cursaron con SAF, lo cual cobró relevancia ya que el SAF pediátrico cuenta con poca investigación. Establecer el perfil de los pacientes con SÁF pediátrico del Hospital de subespecialidades pediátricas de El Salvador constituyó el primer eslabón para instaurar normas de abordaje y manejo en pro de la salud de los pacientes que padecen de dicha enfermedad. Ya que se trataba de un tema innovador la presente investigación constituirá un estímulo para incentivar a los residentes de medicina pediátrica del hospital Bloom para que realicen investigaciones similares a la presente.

V. METODOLOGÍA

Diseño y Métodos

En la presente investigación se estudiaron las características más relevantes de la presentación clínica e inmunológica de los pacientes con síndrome antifosfolípidos.

- *Tipo de diseño:* Se realizó un estudio de tipo descriptivo, transversal retrospectivo de Enero de 2009 a Diciembre de 2013.

- *Población de estudio:* los pacientes de Hospitalización y la consulta externa del Hospital Bloom que fueron diagnosticados con Síndrome Antifosfolípidos de Enero de 2009 a Diciembre de 2013

- *Muestra:* Con el fin de que fuera representativa, se tomó como muestra a la totalidad de pacientes que conformaron la población de estudio y que cumplían los criterios de inclusión.

- *Criterios de inclusión:*

- Que haya sido diagnosticado durante ingresos previos o en controles subsecuentes con Síndrome Antifosfolípidos.
- Que tenga entre 0 y 18 años al momento del diagnóstico.

- *Criterios de Exclusión:*

- Que tuviese una enfermedad hematológica de base que predisponga a trombosis.
- Que el expediente haya sido depurado del sistema de archivo del Hospital Bloom y no fuese detectado al momento de realizar la búsqueda.

- *Método de recogida de datos:* Se entregó el Protocolo de Investigación a los comités encargados de su revisión: Comité bipartito de investigación y Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Niños Benjamín Bloom. Una vez aprobado, se procedió a la revisión de expedientes de los pacientes con diagnóstico de Síndrome Antifosfolípidos del Hospital Bloom (los números de registro fueron brindados por la Unidad de Epidemiología del Hospital, ya que este diagnóstico no se incluye en el CIE 10, se realizó una búsqueda de los expedientes con cuadro de trombosis y enfermedades autoinmunes). Se revisó un total de 82 expedientes, de los cuales 14 cumplían criterios de inclusión y exclusión. Al acceder a los expedientes se seleccionó la información necesaria para completar el instrumento de investigación Ped APS Registry

- Variables:

| Objetivo: Determinar la distribución en cuanto a edad y sexo de los pacientes con SAF en el Hospital de niños Benjamín Bloom | | | | |
|---|--------------|---|--|--|
| Variable | Sub-Variable | Definición Operacional | Indicador | Valor |
| Factores Biológicos | Edad | Número de años cumplidos según fecha de nacimiento al momento de realizar el estudio. | Información obtenida del expediente clínico | De 0 a 18 años |
| | Sexo | Identificación del sexo biológico al que pertenece el individuo. | Información brindada por el expediente clínico | Masculino Femenino |
| Síndrome Antifosfolípidos | | <p>Se considera que un paciente tiene Síndrome Antifosfolípidos si reúne los criterios del consenso internacional de Síndrome Antifosfolípidos en pediatría</p> <p>Manifestaciones clínicas Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe ser confirmada por criterios objetivos y válidos (hallazgos inequívocos de estudios de imagen apropiados o por histopatología). Para la confirmación histopatológica, la trombosis deberá estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared vascular.</p> <p>Parámetros de laboratorio - Anticuerpos anticardiolipinas serotipos IgG o IgM en suero o plasma - Anticuerpo Antiβ2 glicoproteína 1 de tipo IgG o IgM en suero o plasma - Anticoagulante Lúpico en plasma</p> | Información brindada por el expediente clínico | <p>Con síndrome Antifosfolípidos: Un criterio clínico más otro analítico</p> <p>Sin Síndrome Antifosfolípidos: No reúne criterios de Síndrome Antifosfolípidos</p> |

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| Objetivo: Determinar la distribución de los pacientes con síndrome antifosfolípidos primario y secundario y enumerar las principales enfermedades asociadas al síndrome antifosfolípidos secundario | | | | |
| Clasificación de Síndrome Antifosfolípidos | | Presencia de enfermedad de base | Información brindada por el expediente clínico | Primario: si tiene enfermedad de base Secundario: si no la tiene |
| Objetivo: Establecer, dentro de los criterios diagnósticos de la enfermedad, la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad al momento del diagnóstico y las manifestaciones durante la evolución posterior al diagnóstico | | | | |
| Manifestaciones Clínicas de Síndrome Antifosfolípidos | | Signos y síntomas propios del Síndrome Antifosfolípidos | Información brindada por el expediente clínico | Trombosis Arterial Trombosis Venosa Trombosis de pequeños vasos Trastorno hematológico Trastorno dermatológico Enfermedad Valvular Cardíaca Manifestaciones Renales Otras |
| Objetivo: Comprobar asociación entre los diferentes autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas del SAF en los pacientes del Hospital de Niños Benjamín Bloom | | | | |
| Autoanticuerpos | | Anticuerpo desarrollado por el sistema inmunitario que actúa directamente en contra de uno o más antígenos del propio individuo | Información brindada por el expediente clínico | - Anticuerpos anticardiolipinas serotipos IgG o IgM en suero o plasma - Anticuerpo Anti β 2 glicoproteína 1 de tipo IgG o IgM en suero o plasma - Anticoagulante Lúpico en plasma |
| Manifestaciones Clínicas de Síndrome Antifosfolípidos | | Signos y síntomas propios del Síndrome Antifosfolípidos | Información brindada por el expediente clínico | Trombosis Arterial Trombosis Venosa Trombosis de pequeños vasos Trastorno hematológico Trastorno dermatológico Enfermedad Valvular Cardíaca Manifestaciones Renales Otras |

- *Descripción de la intervención:* de manera retrospectiva se revisaron los expedientes de los niños diagnosticados con Síndrome Antifosfolípidos en Hospital Bloom en el período de enero 2009 a diciembre 2013.

Se aplicó el registro de Ped-APS Registry, que es un proyecto colaborativo entre el Foro Europeo de Anticuerpos Antifosfolípidos (Euro aPL Forum) y el Grupo de Trabajo de Lupus de Sociedad Europea de Reumatología (PRES), que incluye características generales, manifestaciones clínicas y rasgos inmunológicos.

-*Entrada y gestión informática de los datos:* los datos recolectados al aplicar el registro a cada expediente clínico fueron procesados por el investigador. Se realizó una planilla en Epi Info 7.1.4 sobre la cual se introdujeron los datos. Luego de su tabulación se realizaron medidas de tendencia central y dispersión en el caso de las variables ordinales, así como porcentajes en el caso de variables cualitativas.

Limitaciones y Posibles Sesgos del Estudio

Durante la investigación teórica y la realización del perfil de investigación y revisión bibliográfica se encontraron las siguientes limitaciones y posibles sesgos del estudio:

- El diagnóstico de Síndrome Antifosfolípidos no se encontró en los registros Hospitalarios del departamento de Estadística y Documentos Médicos (ESDOMED), ya que no tiene un código asignado del CIE-10. Esto constituyó un sesgo al momento de recolectar datos. Para solucionar este problema, en consenso con la asesora teórica de investigación se llegó al acuerdo de buscar a los pacientes con SAF con los siguientes términos diagnósticos que si aparecieron en los registros de ESDOMED:
 - D68 Otros defectos de la coagulación
 - D68.3 Trastorno hemorrágico debido a anticoagulantes circulantes
 - I63.3 Infarto cerebral debido a trombosis de arterias cerebrales
 - I63.6 Infarto cerebral debido a trombosis de venas cerebrales, no piógeno
 - I66.0-9 Oclusión y estenosis de las arterias cerebrales sin ocasionar infarto cerebral
 - I74.0-9 Embolia y trombosis arteriales
 - I82.0-9 Otras embolias y trombosis venosas

Y se revisó cada cuadro en busca del diagnóstico de Síndrome antifosfolípidos. Asimismo, se realizó una revisión de expedientes censados bajo el diagnóstico de M.32.9 Lupus Eritematoso Sistémico

- El laboratorio del Hospital Bloom no tuvo disponibles pruebas de detección de los siguientes anticuerpos:
 - Anticuerpos Anticardiolipinas (disponibilidad intermitente)
 - Anticuerpos anti β 2 glicoproteínas
 - Anticoagulante Lúpico (disponibilidad intermitente)
 - Anticuerpos anti-dsDNA
 - Anticuerpos anti-antígeno nuclear extraíble
 - CH50-del complemento.

Y tuvo disponibles únicamente en algunos períodos la detección de Anticuerpos Antinucleares. Es así que la cuantificación de dichos anticuerpos se realizó con laboratorios externos al hospital, en muchos casos supeditado al pago particular por los padres de los pacientes. Esto dificultó en gran medida la toma de todos los anticuerpos requeridos por los organismos internacionales para el diagnóstico de Síndrome Antifosfolípidos Pediátrico. Es así que existió falta de datos inmunológicos en los expedientes evaluados.

Lo anterior constituyó una dificultad, ya que el registro creado por los organismos internacionales para la detección de los principales características de los niños con SAF incluye detalles inmunológicos con los que no se contó. Para solucionar este problema, en consenso con la asesora teórica de investigación se llegó al acuerdo de utilizar únicamente los datos encontrados en los expedientes y especificar en cada caso las razones por las que no se cuente con todas las anticuerpos.

Consideraciones Éticas

El presente trabajo de investigación fue sometido a evaluación por el comité de ética en investigación clínica del Hospital de Niños Benjamín Bloom, a fin de verificar su apego a las consideraciones bioéticas que existen a nivel nacional e internacional para los estudios de investigación en seres humanos.

La información recopilada en esta investigación fue confidencial, y no incluyó nombres a fin de proteger la identidad de los pacientes. A cada paciente del estudio se le asignó un código alfanumérico (iniciales de primer nombre y apellido seguido de un número ordinal correlativo). De manera tal que solo el investigador tuvo un registro del número de expediente clínico con el cual se corresponde cada código alfanumérico.

Debido a que se utilizó únicamente información recopilada de los expedientes clínicos, el estudio no afectó la atención que el paciente recibió en el Hospital.

En caso de ser publicado el presente estudio de investigación, se garantizo la confidencialidad y protección a la identidad de los participantes.

Plan de Ejecución

Una vez aprobado el presente protocolo de investigación, se solicitó al departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED) del Hospital Bloom el listado de los expedientes incluidos en el período de enero 2009 a diciembre 2013 con los siguientes diagnósticos:

- D68 Otros defectos de la coagulación
- D68.3 Trastorno hemorrágico debido a anticoagulantes circulantes
- I63.3 Infarto cerebral debido a trombosis de arterias cerebrales
- I63.6 Infarto cerebral debido a trombosis de venas cerebrales, no piógeno
- I66.0-9 Oclusión y estenosis de las arterias cerebrales sin ocasionar infarto cerebral
- I74.0-9 Embolia y trombosis arteriales
- I82.0-9 Otras embolias y trombosis venosas
- M.32.9 Lupus Eritematoso Sistémico

Al contar con el listado se solicitó a Archivo el préstamo de los expedientes en horario diurno, en bloques de 10 expedientes.

Se revisaron 82 expedientes a fin de comprobar el diagnóstico de Síndrome Antifosfolípidos Y finalmente se procedió a completar el instrumento impreso del Ped APS Registry para cada uno de los 14 casos encontrados, utilizando la matriz de Epi Info 7.1.4
Los datos recolectados se evaluaron por métodos estadísticos.

Organización del Estudio

Recursos Humanos.

En la presente investigación se contó con un médico residente de la especialidad de Medicina Pediátrica que durante el estudio cursaba tercer año de la especialización.

Recursos Físicos.

Se tomó en cuenta el área física del Hospital Bloom, el área de Archivo donde se solicitaron los expedientes para realizar la revisión de los mismos.

Recursos Técnicos.

Matriz en EPI Info 7.1.4 del APS Registry y una computadora portátil.

En primera instancia cuando estuvo aprobado el estudio por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, se solicitaron los datos con los diagnósticos relacionados al tema de investigación.

Luego se procedió a verificar el diagnóstico de síndrome antifosfolípidos en cada caso. Finalmente se completaron los instrumentos del Ped APS Registry para cada uno de los pacientes incluidos en la investigación.

VI. RESULTADOS.

En el presente trabajo de investigación se revisaron un total de 82 expedientes clínicos, y debido a la limitante que en el CIE 10 el SAF no tiene asignado código, se recurrió a una búsqueda que incluyó a los pacientes pediátricos con diagnósticos de Trombosis arteriales y/o venosas, así como los correspondientes a Enfermedades Autoinmunes. **

Como resultado se obtuvo que de 82 expedientes revisados, 14 cumplieron los criterios de inclusión del estudio, por lo cual a éstos últimos se les aplicó el instrumento de investigación Peds APS Registry (ver Anexos). Es de hacer resaltar que dentro del grupo de estudio no se encontró paciente en edad neonatal o lactante menor.

Tabla 1. Distribución por sexo y edad al momento del diagnóstico, de pacientes con SAF pediátrico que participaron en el estudio.

| FEMENINO | | | | MASCULINO | | | |
|------------------------|---------------|--|----------------------|--------------|---------------|--|---------------------|
| EDAD | No. Pacientes | RANGO (Según la OMS) | No. Pacientes | EDAD | No. Pacientes | RANGO (Según la OMS) | No. Pacientes |
| 6 años | 1 | Niñez (6 - 9 años) | 1 (7.1%) | 6 años | 0 | Niñez (6 - 9 años) | 1 (7.1%) |
| 7 años | 0 | | | 7 años | 0 | | |
| 8 años | 0 | | | 8 años | 1 | | |
| 9 años | 0 | | | 9 años | 0 | | |
| 10 años | 2 | Adolescencia Temprana (10 - 14 años) | 8 (57.2%) | 10 años | 3 | Adolescencia Temprana (10 - 14 años) | 3 (21.5%) |
| 11 años | 0 | | | 11 años | 0 | | |
| 12 años | 3 | | | 12 años | 0 | | |
| 13 años | 2 | | | 13 años | 0 | | |
| 14 años | 1 | | | 14 años | 0 | | |
| 15 años | 1 | Adolescencia Tardía (15 - 19 años) | 1 (7.1%) | 15 años | 0 | Adolescencia Tardía (15 - 19 años) | 0 (0%) |
| 16 años | 0 | | | 16 años | 0 | | |
| 17 años | 0 | | | 17 años | 0 | | |
| 18 años | 0 | | | 18 años | 0 | | |
| 19 años | 0 | | | 19 años | 0 | | |
| TOTAL | 10 | | 10 (71.4%) | TOTAL | 4 | | 4 (28.6%) |
| TOTAL 14 (100%) | | | | | | | |

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

** Diagnósticos del CIE 10 utilizados para búsqueda de pacientes con SAF:

- D68 Otros defectos de la coagulación
- D68.3 Trastorno hemorrágico debido a anticoagulantes circulantes
- I63.3 Infarto cerebral debido a trombosis de arterias cerebrales
- I63.6 Infarto cerebral debido a trombosis de venas cerebrales, no piógeno
- I66.0-9 Oclusión y estenosis de las arterias cerebrales sin ocasionar infarto cerebral
- I74.0-9 Embolia y trombosis arteriales
- I82.0-9 Otras embolias y trombosis venosas
- M.32.9 Lupus Eritematoso Sistémico

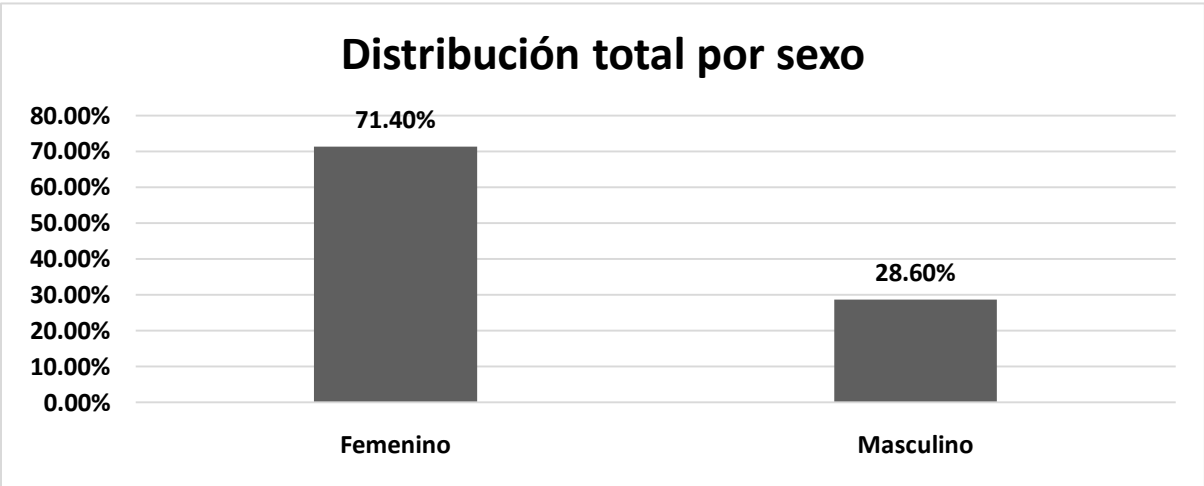


Grafico 1: Distribución por sexo datos totales.

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Del total de pacientes con SAF pediátrico atendido en los últimos 5 años, período comprendido entre Enero 2009 y Diciembre 2013, el 71.4% (10 casos) correspondió a pacientes del sexo femenino y el 28.6% (4 casos) a pacientes del sexo masculino.

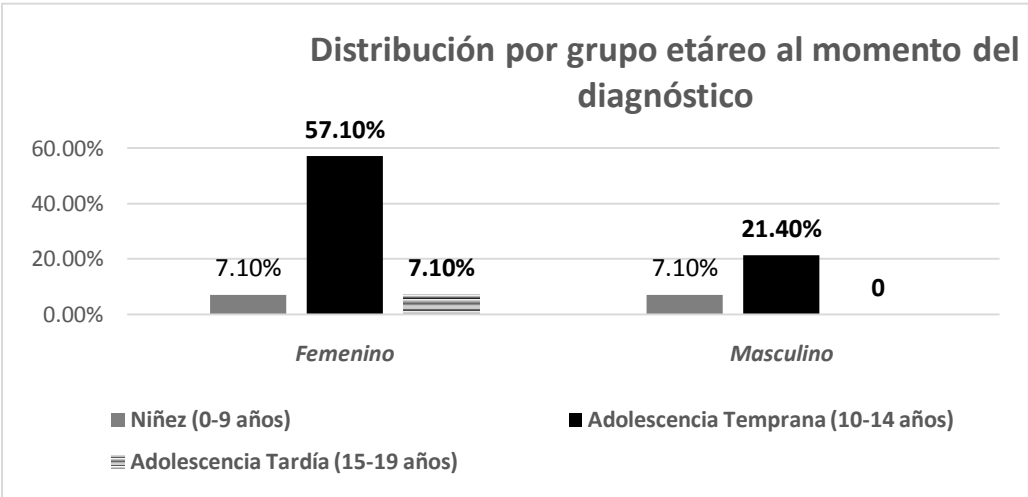


Grafico 2: Distribución por Grupo Etáreo.

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

La distribución de los casos según la edad al momento del diagnóstico de SAF, en ambos sexos, oscila entre las edades de 6 años y 15 años. Es decir desde la niñez hasta inicios de la adolescencia tardía, siendo así que la edad con mayor porcentaje de casos de SAF fue 10 años, con el 35.7% (5 pacientes), seguida por los 12 años, con el 21.4% (3 casos). Se reitera que dentro del grupo de estudio no se encontró ningún paciente en edad neonatal o lactante menor.

En el caso de los pacientes del sexo femenino con SAF que formaron parte del estudio, se tiene lo siguiente, con respecto a la edad al momento del diagnóstico: el 57.1% (8 casos) oscila entre las edades de 10-14 años (adolescencia temprana), siendo los 12 años la edad que mayor número de casos aportó al estudio (3 pacientes), seguida por los 10 años con 2 pacientes. La edad promedio al diagnóstico de SAF en las pacientes femeninas fue de 11.7 años de edad

En cuanto al sexo masculino es evidente la menor proporción de afectación, el 7.1% fue diagnosticado con SAF a los 8 años, mientras que el 21.4% fueron diagnosticados a los 10 años de edad. La edad promedio al diagnóstico fue de 9.5 años de edad para los pacientes de sexo masculino.

En la edad al diagnóstico de SAF de los paciente femeninos y masculinos (si ésta se cataloga por grupo etario) no existe una diferencia estadísticamente significativa ($p>0.25$), siendo que en ambos sexos el mayor porcentaje de diagnóstico de SAF se realizó en el grupo de adolescencia temprana (10-14 años), con el 78.6% de casos (11 pacientes) del total.

Tabla 2. Distribución de los pacientes con SAF primario y secundario de acuerdo a sexo.

| CARACTERISTICAS CLINICAS | | FEMENINO | TOTAL FEMENINO | MASCULINO | TOTAL MASCULINO | TOTAL |
|--------------------------|-----|-------------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|
| SAF PRIMARIO | | 0 | 0 | 2(14.3%) | 2(14.3%) | SAF PRIMARIO: 2 (14.3%) |
| SAF SECUNDARIO | LES | 10 (71.4%) | 10(71.4%) | 1(7.15%) | 2(14.3%) | SAF SECUNDARIO: 12 (85.7%) |
| | PTI | 0 | | 1(7.15%) | | |
| TOTAL | | 10 (71.4%) | | 4(28.6%) | | 14 (100%) |

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

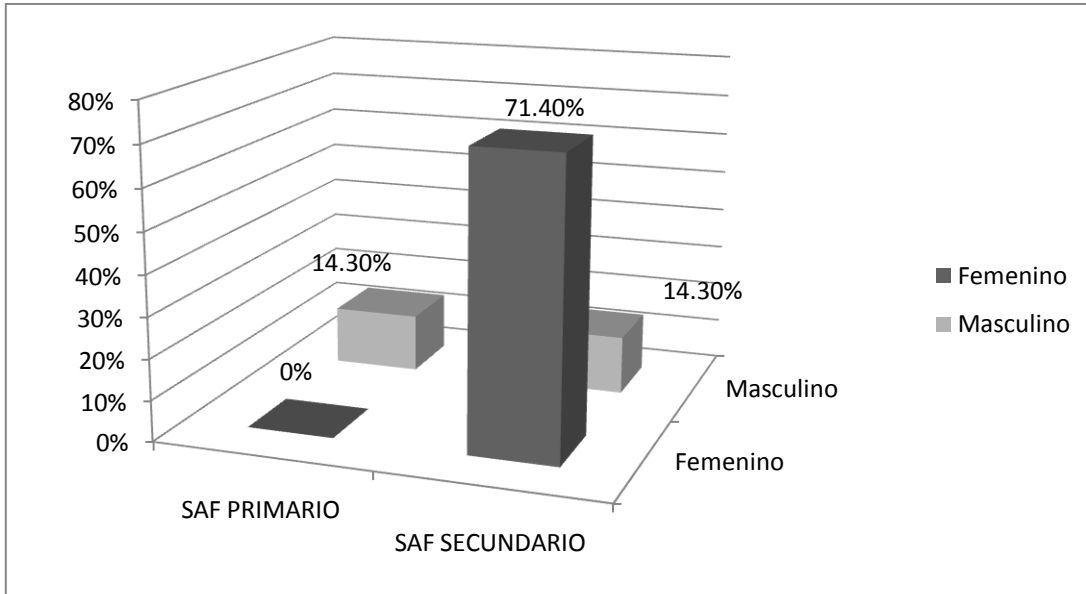


Gráfico 3: Distribución por sexo, SAF primario y secundario

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Existió mayor cantidad de SAF secundario en la población pediátrica atendida en los últimos 5 años, con un total de 85.7% (12 pacientes) del total de casos. La totalidad de los SAF primarios correspondían a pacientes del sexo masculino. Mientras que en el caso del SAF secundario la mayoría correspondían a pacientes del femenino. La diferencia en la relación femenino: masculino entre pacientes con SAF primario y SAF secundario fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

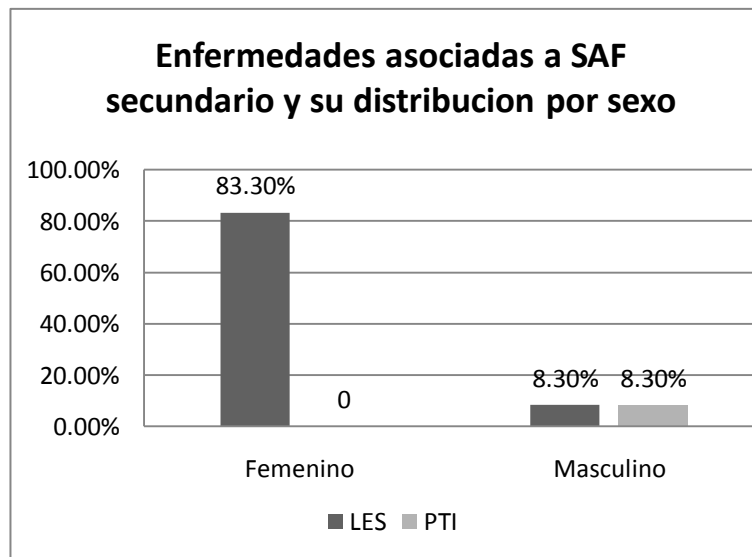


Gráfico 4: Enfermedades asociadas a SAF secundario y su distribución por sexo

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

La patología autoinmune más frecuentemente asociada a SAF secundario fue Lupus Eritematoso Sistémico con 91.7 % de los casos y en segundo lugar se encuentra PTI correspondiendo a 8.3% de total de los SAF secundarios.

Todas las pacientes femeninas con SAF secundario tenían como enfermedad de base Lupus Eritematoso Sistémico. En los pacientes masculinos con SAF secundario uno de los pacientes tiene diagnóstico de LES y el otro paciente de PTI. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el sexo de los pacientes con SAF secundario y la enfermedad (LES o PTI) ($p > 0.05$)

Tabla 3. Diferencia en años desde el diagnóstico de la enfermedad de base hasta el diagnóstico de SAF secundario.

| Diferencia en años | LES | | PTI | TOTAL |
|--------------------|----------|-----------|-----------|------------------|
| | Femenino | Masculino | Masculino | |
| 0 años | 2 | 0 | 0 | 2 (16.7%) |
| 1 año | 5 | 0 | 1 | 6 (50%) |
| 2 años | 1 | 1 | 0 | 2 (16.7%) |
| 3 años | 2 | 0 | 0 | 2 (16.7%) |
| TOTAL | 10 | 1 | 1 | 12 (100%) |

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Los pacientes que debutaron con una enfermedad primaria y fueron diagnosticados luego con SAF secundario, presentaron la clínica de SAF en los primeros 2 años posteriores al diagnóstico de la enfermedad de base (LES o PTI).

Tabla 4. Distribución de las manifestaciones trombóticas de los pacientes con SAF al momento del diagnóstico

| Trombosis | | SAF PRIMARIO | SAF SECUNDARIO | TOTAL |
|-------------------|---------------------|--------------|----------------|-------------------|
| Arteriales | Cerebrales | 0 | 1 | 1 (7.1%) |
| Venosas | Miembros Inferiores | 2 | 8 | 10 (71.4%) |
| | Miembros Superiores | 0 | 2 | 2 (14.2%) |
| | Subclavia o Axilar | 0 | 1 | 1 (7.1%) |
| De pequeños vasos | | 0 | 0 | 0 |

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

La manifestación trombóticas más frecuente de los pacientes con SAF es la Trombosis Venosa con 92.8% de los casos, frente a 7.1% correspondiente a los casos de Trombosis Arterial, y ningún caso de trombosis de pequeños vasos dentro de la serie. Esto es así para los casos de SAF primario y SAF secundario ya que no se encontró diferencia estadística con respecto a sus manifestaciones clínicas ($p > 0.25$ para trombosis arteriales y venosas)

Dentro de las trombosis Venosas, el sitio más común de afección corresponde a las Venas de Miembros Inferiores (todos los casos diagnosticados por USG Doppler) con un 71.4% del total de casos. Esto es cierto tanto para los casos de SAF primario como los de SAF secundario.) Continúa en orden de frecuencia, las trombosis venosas de miembros superiores con 14.2% y finalmente los casos de trombosis venosa subclavia o axilar registrando 7.1%.

Para las trombosis arteriales, sólo se evidenció un caso, correspondiendo a trombosis de arterias cerebrales, en una paciente femenina con LES y SAF secundario, ubicándose en el 7.1% del total de casos.

Tabla 5. Distribución de las manifestaciones no trombóticas de los pacientes con SAF al momento del diagnóstico

| MANIFESTACION CLINICA NO TROMBOTICA | CARACTERISTICA | SAF PRIMARIO | SAF SECUNDARIO | TOTAL |
|-------------------------------------|--------------------|--------------|----------------|-------------------|
| Hematológicas | Anemia Hemolítica | 0 | 6 | 11 (78.5%) |
| | Anemia | 0 | 1 | |
| | Leucopenia | 0 | 2 | |
| | Trombocitopenia | 0 | 2 | |
| Renales | Nefritis Lúpica | 0 | 8 | 9 (64.3%) |
| | Proteinuria | 0 | 1 | |
| Dermatológicas | Rash Malar | 0 | 3 | 7 (50%) |
| | Livedo reticularis | 0 | 2 | |
| | Alopecia | 0 | 1 | |
| | F. Reynaud | 0 | 1 | |
| Neurológicas | Epilepsia | 1 | 1 | 2 (14.2%) |
| | Neuropatía Lumbar | 0 | 1 | |
| Cardiovasculares | Dilatación VI | 0 | 1 | 1 (7.1%) |
| Ninguna | | 1 | 0 | 1 (7.1%) |

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Nota: La presentación de las manifestaciones no trombóticas no son mutuamente excluyentes, de manera que un paciente puede presentar varias de ellas, por esta razón la suma de los porcentajes totales es mayor a 100%

En cuanto a las manifestaciones no trombóticas, es evidente que son más frecuentes en los pacientes con SAF secundario, siendo así que el 100% de los casos de esta serie habían presentado al momento del diagnóstico de SAF manifestaciones no trombóticas. Mientras que solamente el 50% de los pacientes con SAF primario presentó manifestaciones no trombóticas. Existiendo asociación estadísticamente significativa entre SAF secundario y la presencia de manifestaciones no Trombóticas ($p < 0.0005$)

Como se ha dicho anteriormente, la mayoría de los pacientes del estudio con SAF secundario, tiene como enfermedad de base Lupus Eritematoso Sistémico, lo que probablemente se relaciona con las múltiples manifestaciones no trombóticas de estos pacientes.

Tabla 6. Manifestaciones no trombóticas y su repercusión sistémica en pacientes con SAF pediátrico.

| Cantidad de sistemas afectados | SAF PRIMARIO | SAF SECUNDARIO | TOTAL |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------------|------------------|
| 0 | 1 (7.1%) | 0 | 1 (7.1%) |
| 1 | 1 (7.1%) | 1 (7.1%) | 2 (14.2%) |
| 2 | 0 | 3 (21.4%) | 3 (21.4%) |
| 3 | 0 | 6 (42.9%) | 6 (42.9%) |
| 4 | 0 | 1 (7.1%) | 1 (7.1%) |
| 5 | 0 | 1 (7.1%) | 1 (7.1%) |

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Otra característica importante es que los pacientes con SAF secundario presentaron manifestaciones no trombóticas en múltiples sistemas, en donde el 91.7% de los casos presenta afección de más de un sistema, y el 50% presenta afección en 3 sistemas, siendo el promedio la afección de 2.83 sistemas. Por el contrario, el único paciente con SAF primario que presentó manifestaciones no trombóticas, presentó alteración de un solo sistema.

Los sistemas más frecuentes de afectación de las manifestaciones no trombóticas en esta serie fueron las manifestaciones hematológicas (principalmente anemia hemolítica autoinmune) seguido de las manifestaciones renales (sobre todo la nefritis lúpica) y en tercer lugar las manifestaciones dermatológicas (la más frecuente rash malar). Al comparar las manifestaciones no Trombóticas específicas entre los grupos con SAF primario y secundario se encontró que los pacientes con SAF secundario presentan con mayor frecuencia manifestaones hematológicas ($p < 0.02-0.01$), no evidenciándose diferencia estadísticamente significativa con respecto a las manifestaciones renales, dermatológicas, cardiovasculares o neurológicas ($p > 0.25$)

Tabla 7. Evolución clínica posterior a eventos tromboticos en pacientes con SAF pediátrico.

| EVOLUCION | SAF PRIMARIO | SAF SECUNDARIO |
|-----------|--------------|----------------|
| Recaídas | 1 | 0 |
| Secuelas | 0 | 1 |

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

En cuanto a la evolución posterior al diagnóstico, únicamente uno de los pacientes presentó recaída de trombosis, y fue medicado con diferentes fármacos. Asimismo, solamente 1 paciente tuvo secuelas (epilepsia) secundarias a la trombosis (de arterias cerebrales) requiriendo manejo anticonvulsivante.

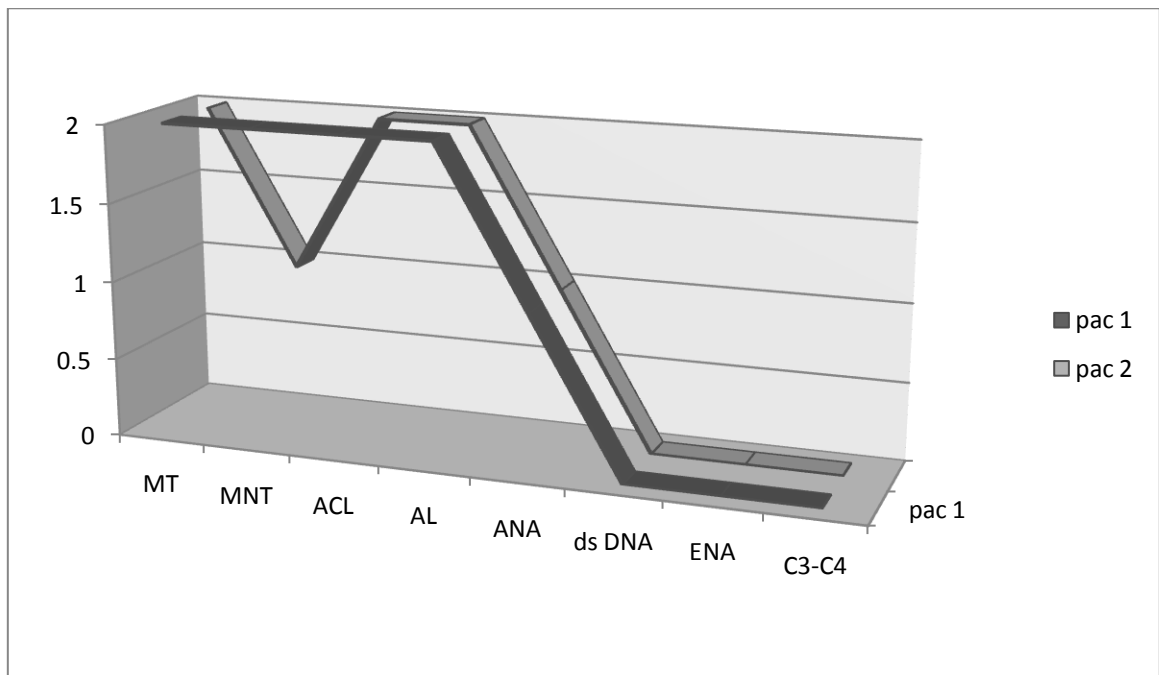


GRAFICO 5. Asociación entre los autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas en los pacientes con SAF pediátrico: SAF PRIMARIO.

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

MT: Manifestaciones Trombóticas. MNT: Manifestaciones No Trombóticas. ACL: Anticardiolipinas.
 AL: Anticoagulante Lúpico. ANA: Anticuerpos Antinucleares. ds DNA: anticuerpos anti ds DNA.
 ENA: Anticuerpos anti Antígeno Nuclear Extraíble.
 **VALOR 2= PACIENTE CON DATOS POSITIVOS
 ** VALOR 1= PACIENTE CON DATOS NEGATIVOS
 *** VALOR 0= PACIENTE NO SE REALIZO PRUEBAS DE LABORATORIO

TABLA 8: Asociación entre los autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas en los pacientes con SAF pediátrico: SAF SECUNDARIO

| SAF SECUNDARIO | | | | |
|---------------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------|---------------------|
| CRITERIOS CLINICOS | POSITIVOS | PRUEBAS DE LABORATORIO | N° TOMADAS | N° POSITIVAS |
| MANIFESTACIONES TROMBOTICAS | 12 (100%) | ACL (IgM e IgG) | 12 | 11(91.7%) |
| MANIFESTACIONES NO TROMBOTICAS | 12 (100%) | LA | 8 | 8 (66.7%) |
| | | ANA | 12 | 11 (91.7%) |
| | | DS DNA | 11 | 9 (75%) |
| | | ANTI ENA | 1 | 1 (8.3%%) |
| | | C3 – C4 | 6 | 6 (50%) |

FUENTE: Departamento de Estadísticas y Documentos Médicos (ESDOMED), Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Como era de esperarse, las manifestaciones trombóticas coinciden con la presencia de anticuerpos Anticardiolipinas del tipo IgM e IgG, y Anticoagulante Lúpico. Todos los casos de la serie, presentaron al diagnóstico una manifestación trombótica arterial o venosa. En todos los casos se cuenta con datos de Anticardiolipinas, siendo estas positivas en un 92.8% de los casos. No se cuenta con el dato de anticoagulante lúpico para todos los pacientes, sin embargo en todos los casos en los que se realizó el examen este se encuentra positivo.

Las manifestaciones no Trombóticas se asociaron a la presencia de anticuerpos ANA y anti ds DNA. Los casos de SAF primario nunca fueron positivos para ANA o Anti DS DNA y fueron los que presentaron menor cantidad de manifestaciones no trombóticas.

VII. DISCUSIÓN

Esta investigación de SAF pediátrico es la única de su índole en el Hospital Bloom y la primera en población pediátrica de El Salvador.

En el estudio, el SAF pediátrico fue más frecuente en pacientes femeninas que en pacientes masculinos, con relación de 2.5:1, lo cual es similar a lo descrito en otros estudios de SAF pediátrico en Latinoamérica (relación 3:1) así como de SAF en adultos en Latinoamérica (5:1). Sin embargo difiere de lo encontrado en estudios Europeos (1.2:1). Una probable causa de esta variación es la cantidad de pacientes incluidos en los diferentes estudios, siendo los estudios Europeos los que cuentan con mayor número de casos incluidos. Además, en el caso del SAF primario, si bien constituyó la minoría de los casos, cabe resaltar que todos los pacientes fueron del sexo masculino. Existiendo diferencia estadísticamente significativa con $p < 0.05$. Esto es acorde a lo encontrado en otras poblaciones en las que se describe mayor prevalencia del sexo masculino en el SAF primario que en el secundario.

La prevalencia de SAF secundario fue mayor que la de SAF primario, lo cual es similar a las diferentes poblaciones en estudios a nivel mundial. En nuestro Centro se diagnosticó con mayor frecuencia SAF secundario en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, seguido por pacientes con Purpura Trombocitopénica Autoinmune, datos semejantes a los obtenidos en otros estudios latinoamericanos de SAF pediátrico. Según estudios previos, el componente inflamatorio de LES activo puede incrementar el riesgo de trombosis. Además en otros estudios se ha demostrado que en cohortes de pacientes con LES, se encuentran altos títulos de Anticardiolipinas y anti- β_2 glicoproteína, lo cual puede explicar la alta cantidad de eventos trombóticos en estos pacientes. Lo anterior implica que debe llevarse estrecho seguimiento de los pacientes con LES del Hospital Bloom y monitoreo completo de sus anticuerpos, a fin de detectar tempranamente los casos de SAF y mejorar su desenlace.

El evento trombótico más frecuente en los pacientes del estudio fue la Trombosis Venosa de Miembros Inferiores, seguido por Trombosis Arterial Cerebral. Estos datos se apegan a lo descrito en los estudios de SAF pediátrico Europeos y la mayoría de estudios de SAF en Latinoamérica, con la excepción de un estudio en niños mexicanos en los que fue más frecuente la Trombosis de pequeños vasos.

La manifestación clínica no trombótica más frecuente fue la afección hematológica, principalmente Anemia Hemolítica Autoinmune, así como la afección Renal, sobre todo Nefritis Lúpica, esto se debió probablemente al gran porcentaje de pacientes con SAF secundario diagnosticados con LES. Se comprobó asociación estadísticamente significativa entre SAF secundario y manifestaciones hematológicas ($p < 0.01$) En estudios similares se demuestra también cierta prevalencia de los fenómenos hematológicos, aunque se describen con mayor frecuencia que en nuestra población Síndrome de Evans y Plaquetopenia.

El hallazgo inmunológico más común fue la presencia de Anticardiolipinas IgM e IgG, seguido por la presencia de Anticoagulante Lúpico. Además, en todos los casos de LES se evidenció positividad a ANA. La falta de numerosos anticuerpos en los diferentes pacientes dificultó en análisis adecuado de las características inmunológicas de los pacientes del estudio.

VIII. CONCLUSIONES

1. El Síndrome Antifosfolípidos es más frecuente en el sexo femenino y se diagnostica con mayor frecuencia en la adolescencia temprana (10-14 años).
2. Predominan los casos de Síndrome Antifosfolípidos secundario, siendo la enfermedad más frecuentemente asociada a estos casos el Lupus Eritematoso Sistémico. El mayor porcentaje de los casos de Síndrome Antifosfolípidos secundario se diagnostica al año de haberse hecho el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.
3. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con Síndrome Antifosfolípidos son las manifestaciones Trombóticas. En la mayoría de casos los cuadros se trata de trombosis venosas en miembros inferiores.
4. Las manifestaciones clínicas no trombóticas (hematológicas, renales, neurológicas, dermatológicas y cardiovasculares) fueron más frecuentes en los casos secundarios a Lupus Eritematoso Sistémico. Un paciente presenta en promedio afección de 3 sistemas durante su evolución. El mayor porcentaje de pacientes presenta alteraciones hematológicas, principalmente anemia hemolítica y en segundo lugar, alteraciones renales sobre todo Nefritis Lúpica.
5. La mayoría de pacientes con Síndrome Antifosfolípidos no presentan recidivas ni secuelas posteriores a los eventos trombóticos posterior a su tratamiento.
6. Los eventos trombóticos se asocian a la presencia de Anticoagulante Lúpico y Anticardiolipinas.
7. Los ANA y Anti ds DNA se asocian a los casos secundarios a Lupus Eritematoso Sistémico y a los eventos no trombóticos.

IX. RECOMENDACIONES

1. Con el fin de evitar el subregistro de los pacientes con Síndrome Antifosfolípidos y facilitar estudios posteriores, se recomienda iniciar una base de datos que se llenará de manera prospectiva tanto en Hospitalización como en la Consulta externa de Hematología y Reumatología, cuando se maneje un caso nuevo de SAF, la cual idealmente debe ser actualizada cada año.
2. Con el fin de establecer un perfil inmunológico adecuado, se recomienda realizar las gestiones necesarias para que el Hospital Bloom efectúe la toma de anticuerpos Anticardiolipinas, Anticoagulante Lúpico, ANA, Anti DS DNA, anti beta 2 glicoproteína.
3. A los médicos residentes de Pediatría, los exhorto a que realicen investigaciones similares o que le den seguimiento a la presente, con el fin de mejorar el abordaje integral del paciente pediátrico con Síndrome Antifosfolípidos del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Deepa Manwani, MD Michael Roth, MD Thrombotic Disorders *Pediatrics in Review* Vol. 32 No. 1 January 1, 2011 pp. 41 -43
2. T Avcin. Pediatric aspects of antiphospholipid síndrome. *Pediatric Rheumatology* 2013 11(Suppl 2):I13.
3. Inmaculada Calvo Penadés Síndrome antifosfolípido. Asociación Española de Pediatría
4. Thomas A. Fleisher, MD* Back to Basics Immune Function *Pediatrics in Review* Vol. 18 No. 10 October 1, 1997 pp. 351 -356
5. A. Tripodi Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment
6. Malagon et al. Juvenile primary and secondary antiphospholipid syndrome. Clinical and serological features on a Colombian cohort. *Pediatric Rheumatology* 2013 11(Suppl 2): P278.
7. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:508-512.
8. Calvo I, Andreu E, Lacruz L, Pineda A, Juan J. Anticuerpos antifosfolípido y púrpura trombocitopénica idiopática. *An Esp Pediatr* 1996; 84:324.
9. Clair W, Jones B, Rogers JS. Deep venous thrombosis and circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Am J Dis Child* 1981;135:230-233.
10. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: Ten years on. *Lancet* 1993;342:341-344.
11. Khamashta MA, Asherson RA. Hughes Syndrome-antiphospholipid antibodies move closer to trombosis in 1994. *Br J Rheumatol* 1995;34:493-494.
12. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hugues GRV. The management of trombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N E J M* 1995;332:993-997.
13. Roberto Gordillo, MD* The Nephrotic Syndrome *Pediatrics in Review* Vol. 30 No. 3 March 1, 2009 pp. 94 -105
14. Michael J. Rivkin Strokes in Children *Pediatrics in Review* Vol. 17 No. 8 August 1, 1996 pp. 265 -278
15. Bradley L. Schlaggar, MD, PhD* Movement Disorders in Children *Pediatrics in Review* Vol. 24 No. 2 February 1, 2003 pp. 39 -51
16. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:970-979
17. María M. Katsicas y cols. Manifestaciones Clínicas severas asociados a anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes. *Archivos Argentinos de Pediatría* 2001; 99(4) 302-308
18. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Yu-Waye Chu, MD *Pediatrics in Review* Vol. 21 No. 3 March 1, 2000 pp. 95 -104

XI. ANEXOS

ANEXO1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ped-APS REGISTRO-1

Tabla 1. Datos Generales de pacientes pediátricos con Síndrome Antifosfolípidos

Código de paciente: _____

Sexo: masculino
 femenino

Edad: ____

Fecha de nacimiento: _____

Enfermedad de base: sí, cuál: _____ Edad al diagnóstico de enfermedad de base: ____
 no Edad al diagnóstico de SAF: ____

Factores de riesgo para trombosis: hipertensión arterial
 Síndrome Nefrítico
 Síndrome nefrótico
 Historia familiar de trombosis precoz
 IMC mayor de 28
 Cirugía
 Fumar tabaco
 Inmovilización
 No identificado

Factor Precipitante: Inmovilización
 Cirugía
 Caídas/ Traumas
 Colocación de catéteres
 Infecciones/Sepsis
 Interrupción de medicamentos
 No identificado

- Enfermedades previas al diagnóstico:
- Cefalea/migraña
 - Otitis Media Aguda
 - Enfermedades virales
 - Infecciones de Vías Urinarias
 - Neumonía
 - Faringoamigdalitis Aguda
 - Asma
 - Urticaria
 - VIH
 - Anemia Hemolítica coombs positivo
 - Púrpura Trombocitopénica Autoinmune
 - Dolores de miembros
 - Ninguno

- Historia perinatal:
- Asfixia perinatal
 - Prematurez
 - Adicciones maternas
 - Madre con trastornos hipertensivos del embarazo
 - Madre con VIH
 - Normal

- Esquema de vacunación completo:
- Si
 - No

- Historia Familiar de trombosis o enfermedades reumáticas:
- padre
 - madre
 - abuelos
 - hermanos
 - otros
 - no conocido

Si es positiva, describir historia familiar: _____

Ped-APS REGISTRO-2

Tabla 2. Manifestaciones Clínicas de pacientes pediátricos con Síndrome Antifosfolípidos

- Trombosis Arterial: Aorta
- Arterias de los miembros superiores
 - Arterias de los miembros inferiores
 - Arterias de los miembros, no especificadas
 - Arteria iliaca
 - Arterias cerebrales
 - Arterias retinianas
 - Otras arterias
 - No presente
- Trombosis Venosa: Venas de miembros inferiores
- Venas de miembros superiores
 - Vena Subclavia y axilar
 - Vena porta
 - Síndrome de Budd-Chiari
 - Venas cavas
 - Vena renal
 - Venas yugulares
 - Venas y senos venosos cerebrales
 - Tromboembolismo pulmonar
 - Otras venas
 - No presente
- Trombosis de pequeños vasos: Digital Manos
- Digital pies
 - Microangiopatía Renal
 - Cardíaca/coronaria
 - No presente
- Trastornos neurológicos: epilepsia
- Migraña
 - Corea/atetosis
 - Ataxia
 - Psicosis
 - Secundarias a ACV
 - Mielitis transversa
 - Guillain Barré
 - No presente

Trastornos Hematológicos: Trombocitopenia
 Anemia Hemolítica
 Leucopenia
 Síndrome de Evans
 Otras
 No presentes

Trastornos Dermatológicos: Livedo reticularis
 Úlceras cutáneas
 Úlceras orales
 Rash malar
 Fenómeno Raynaud
 Alopecia
 No presentes

Enfermedad Cardíaca Valvular: Insuficiencia Mitral
 Insuficiencia Aortica
 Endocarditis
 Otras
 No presente

Manifestaciones Renales: Nefritis Lúpica
 Síndrome nefrótico/proteinuria
 Hematuria
 Falla Renal
 Otras
 No presentes

Tratamiento de SAF: Warfarina
 Heparina
 Aspirina
 Heparinas de bajo peso
 Otros

Tratamiento de la enfermedad de base: prednisona
 Ciclosporina
 Ciclofosfamida
 Azatioprina
 Hidroxicloroquina
 Inmunoglobulina
 Anticonvulsivantes

Ped-APS REGISTRO-3

Tabla 3. Hallazgos de Laboratorio pacientes pediátricos con Síndrome Antifosfolípidos

Conteo plaquetario: _____

Hemólisis: si
 no

IgG aCL: positivo
 negativo
 no dato

IgM aCL: positivo
 negativo
 no dato

IgG anti-B2-GPI: positivo
 negativo
 no dato

IgM anti-B2-GPI: positivo
 negativo
 no dato

IgG aPT: positivo
 negativo
 no dato

IgM aPT: positivo
 negativo
 no dato

ANA: positivo
 negativo
 no dato

LA: positivo
 negativo
 no dato

Anti-dsDNA: positivo
 negativo
 no dato

Anti-ENA: positivo
 negativo
 no dato

CH50: positivo
 negativo
 no dato

C3: positivo
 negativo
 no dato

C4: positivo
 negativo
 no dato

ANEXO 2: CRONOGRAMA 2013 Y 2014

TEMA: PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E INMUNOLÓGICO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS DE LOS PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM DE ENERO 2009 A DICIEMBRE 2013

| Meses | 2013 | | 2014 | | | | FEB | | | | MAR | | | | ABR | | | | MAY | | | | JUN | | | | JUL | | | | AGO | | | | SEP | | | | OCT | | | | NOV | |
|---|------|---|------|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|
| | DIC | | ENE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Semanas | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 |
| Entrega de Perfil. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Evaluación por el Asesor(a) | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración de Revisión Bibliográfica | | | | | | | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración del Protocolo de la Investigación | | | | | | | | | | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | |
| Evaluación por el CEIC-HNNBB | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | | | | |

#CEIC-HNNBB: Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

| Meses | 2013 | | 2014 | | | | FEB | | | | MAR | | | | ABR | | | | MAY | | | | JUN | | | | JUL | | | | AGO | | | | SEP | | | | OCT | | NOV | | DIC | | |
|---|------|---|------|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|-----|---|-----|---|---|
| | DIC | | ENE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Semanas | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 3 | 1 | 3 | 1 | 3 | 1 | 2 | | | |
| Ejecución de Protocolo, Análisis y Discusión. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | | | | | | |
| Informe Final. Evaluación por el Asesor(a) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | | |
| Entrega de Informe Final | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Defensa de tesis | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |

#CEIC-HNNBB: Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom

ANEXO 3: PRESUPUESTO

La presente investigación fue financiada por parte del investigador.

| PRESUPUESTO DE LA INVESTIGACIÓN | | |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------|
| Recurso | Cantidad | Costo |
| Impresora | uno | \$40.00 |
| Tinta para impresión | Dos cartuchos(b/n y color) | \$20.00 |
| Procesador portátil (laptop) | uno | \$ 350.00 |
| Papel bond | Una resma | \$5.00 |
| Internet | Seis meses | \$60.00 |
| Lápices | una caja | \$5.00 |
| Goma (borrador) | Una caja | \$5.00 |
| Gastos imprevistos | imprevistos | \$20.00 |
| | TOTAL | \$505.00 |