

Vol. 16 No. 2 2022

Editorial

10. Artropatía de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Inmunosupresores y terapias complementarias
Mayra Castillo Jurado

Artículos Originales

14. Infección por COVID-19 en paciente ecuatorianos con enfermedades reumáticas
Jairo Quiñonez Caicedo, Mario Moreno Álvarez, José Martínez Pérez, Rafael López Martínez, Andrés Zúñiga Vera

Artículos de Revisión

21. Síndrome antifosfolípido: Más allá de los criterios diagnósticos
Diana Gabriela Garate Correa
32. Enfermedad de Kawasaki: Definición, etiología, diagnóstico y manejo de la fase aguda
Cristina N. Herrera, Javier Tomalá-Haz

Reporte de Casos Clínicos

44. Trombosis de los senos venosos como forma de presentación de un síndrome antifosfolípido
Santiago Andrés Guzmán-García, María Eliza Ruiz Aguirre, José Elías Samaniego Burneo, Jorge Nicolás Aguirre Celi, Felipe Rodríguez Jaramillo

Imágenes en Reumatología

50. Pioderma Gangrenoso en paciente con Artritis Reumatoide
Tatiana Carranco

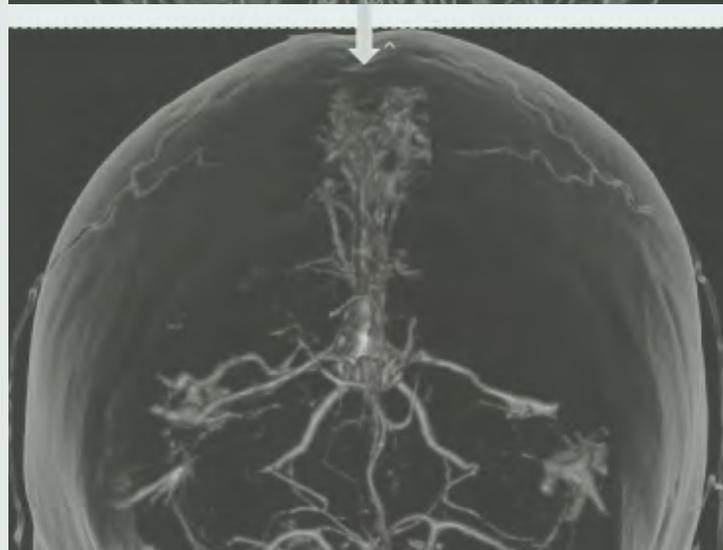
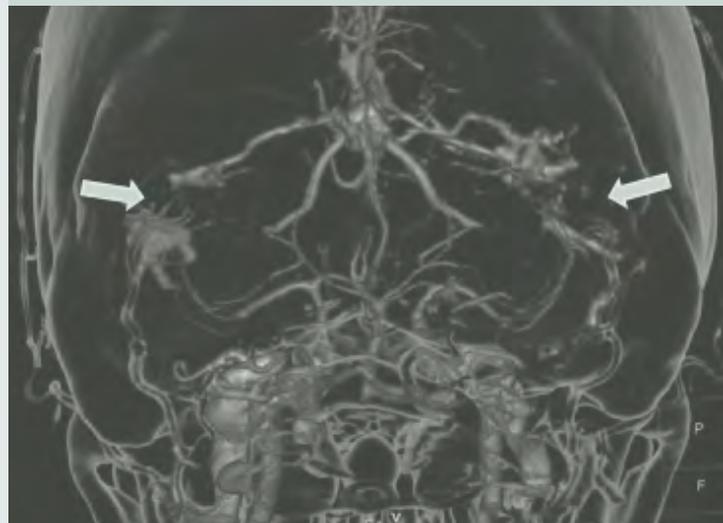


REVISTA
**REUMATOLOGÍA
AL DÍA**



SOCIEDAD
ECUATORIANA DE
REUMATOLOGÍA

Órgano de difusión oficial de la
Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.





REVISTA
**REUMATOLOGÍA
AL DÍA**

Publicación Oficial de la Sociedad
Ecuatoriana de Reumatología (SER)

e-ISSN 2953-6332

Volumen 16
Número 2
Agosto 2022

www.reumatologiaaldia.com

La Revista Reumatología al Día es el órgano oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER) para la difusión de artículos de la especialidad o relacionados con enfermedades reumáticas. Se publica cada cuatro meses (marzo, julio, noviembre) y está dirigida al cuerpo médico: Reumatólogos, subespecialistas en otras áreas y médicos generales.

Los trabajos aceptados lo serán bajo el entendimiento de que no han sido publicados previamente, ni lo serán, en otra revista sin el consentimiento escrito del Editor, y pasan a ser propiedad de la Revista Reumatología al Día.

Si un autor viola este requisito, el Editor puede, además de rechazar el manuscrito, imponer una restricción en la aceptación de nuevos manuscritos del autor.

Se invita a autores enviar trabajos científicos para que sean considerados para publicación previa revisión y clasificación del comité editorial. Todos los artículos deben cumplir las siguientes normas de publicación según el tipo de manuscrito.

EDITORA

Dra. Sara Vargas López

EDITORAS ASOCIADAS

Dra. Mayra Castillo
Dra. Gabriela García

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Amada Barcia
Portoviejo - Ecuador

Dra. Wendy Calapaqui Aguirre
Quito - Ecuador

Dr. Ingacio Gandino
Buenos Aires - Argentina

Dr. José González Paredes
Guayaquil - Ecuador

Dr. Sergio Guevara
Cuenca - Ecuador

Dra. Cristina Herrera
Guayaquil - Ecuador

Dra. Beatriz León
Quito - Ecuador

Dr. Rafael López Martínez
Guayaquil - Ecuador

Dra. Liudmila Maldonado
Guayaquil - Ecuador

Dr. Mario Moreno
Guayaquil - Ecuador

Dr. Carlos Ríos Acosta
Guayaquil - Ecuador

Dra. Marina Scolnik
Buenos Aires - Argentina

Dr. Enrique Soriano
Buenos Aires - Argentina

Dr. Carlos Vallejo
Quito - Ecuador

Dra. Claudia Vera
Guayaquil - Ecuador

Dr. Antonio Wong
Babahoyo - Ecuador

Dr. Andrés Zúñiga
Guayaquil - Ecuador

Tabla de contenido

Editorial

- 10 Artropatía de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Inmunosupresores y terapias complementarias**
Mayra Castillo Jurado

Artículos Originales

- 14 Infección por COVID-19 en paciente ecuatorianos con enfermedades reumáticas**
Jairo Quiñonez Caicedo, Mario Moreno Álvarez, José Martínez Pérez, Rafael López Martínez, Andrés Zúñiga Vera

Artículos de Revisión

- 21 Síndrome antifosfolípido: Más allá de los criterios diagnósticos**
Diana Gabriela Garate Correa
- 32 Enfermedad de Kawasaki: Definición, etiología, diagnóstico y manejo de la fase aguda**
Cristina N. Herrera, Javier Tomalá-Haz

Reporte de Casos Clínicos

- 44 Trombosis de los senos venosos como forma de presentación de un síndrome antifosfolípido**
Santiago Andrés Guzmán-García, María Eliza Ruiz Aguirre, José Elías Samaniego Burneo, Jorge Nicolás Aguirre Celi, Felipe Rodríguez Jaramillo

Imágenes en Reumatología

- 50 Pioderma Gangrenoso en paciente con Artritis Reumatoide**
Tatiana Carranco

Table of content

Editorial

10 Inflammatory Bowel Disease: Immunosuppressants and complementary therapies

Mayra Castillo Jurado

Original Articles

14 COVID-19 infection in ecuadorian patients with rheumatic diseases

Jairo Quiñonez Caicedo, Mario Moreno Álvarez, José Martínez Pérez, Rafael López Martínez, Andrés Zúñiga Vera

Review Articles

21 Antiphospholipid syndrome: Beyond diagnostic criteria

Diana Gabriela Garate Correa

32 Kawasaki disease: Definition, etiology, diagnosis and management of the acute phase

Cristina N. Herrera, Javier Tomalá-Haz

Case Reports

44 Venous sinus thrombosis as a form of presentation of an antiphospholipid syndrome

Santiago Andrés Guzmán-García, María Eliza Ruiz Aguirre, José Elías Samaniego Burneo, Jorge Nicolás Aguirre Celi, Felipe Rodríguez Jaramillo

Images in Rheumatology

50 Pyoderma Gangrenosum in a patient with Rheumatoid Arthritis

Tatiana Carranco

Normas de publicación

La Revista Reumatología al Día es el órgano oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología para la difusión de artículos de la especialidad o relacionados con reumatología. Su publicación se da cada cuatro meses (marzo, julio, noviembre) y está dirigida al cuerpo médico: reumatólogos, subespecialistas en otras áreas y médicos generales.

Los trabajos aceptados lo serán bajo el entendimiento de que no han sido publicados previamente, ni lo serán, en otra revista sin el consentimiento escrito del Editor, y pasan a ser propiedad de la Revista Reumatología al Día.

Si un autor viola este requisito, el Editor puede, además de rechazar el manuscrito, imponer una restricción en la aceptación de nuevos manuscritos del autor.

Se invita a autores enviar trabajos científicos para que sean considerados para publicación previa revisión y clasificación del comité editorial. Todos los artículos deben cumplir las siguientes normas de publicación según el tipo de manuscrito.

Nomenclatura de la revista: RevReumDia

NORMAS GENERALES

Los manuscritos dirigidos a la editora de la Revista Reumatología al Día deben enviarse a través de nuestro sistema de envío en línea, disponible en el sitio web:

www.reumatologiaaldia.com

PASOS PARA ENVIAR UN NUEVO MANUSCRITO

1. Inicie sesión en **www.reumatologiaaldia.com** con una cuenta existente. Si está enviando por primera vez, cree una nueva cuenta.
2. Siga todas las instrucciones en línea.
3. Al finalizar las instrucciones, recibirá un correo electrónico confirmando el envío del manuscrito. En caso de no recibir el correo, comuníquese con: **reumatologiaaldia@gmail.com**

Los manuscritos que incumplan con los requisitos descritos en esta guía para autores serán devueltos a los autores para su revisión antes de que el editor los revise.

ÉTICA

Los autores deben incluir una declaración de que el estudio se realizó con plena aprobación de la junta de ética de su institución. Los manuscritos que involucren personas y/o animales deben cumplir con los estándares de ética de las juntas u organismos de ética locales, nacionales o institucionales.

En el caso de utilizar datos del paciente, los autores deben incluir una declaración que indique que han obtenido el consentimiento informado por escrito del paciente para publicar el material, y los autores deben enviar dicha declaración al momento de enviar un manuscrito.

Todo material fotográfico deberá anular la identificación de los pacientes para su revisión por pares y publicación, salvo que su identidad se considere necesaria para la interpretación de la investigación.

En el caso en el que se requiera material visual que no pueda ocultar la identificación por completo del paciente, se debe incluir su consentimiento.

La Revista se reserva el derecho de rechazar trabajos si los aspectos éticos están en duda según la opinión del Comité Editorial.

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

Los manuscritos que cumplan con los requisitos iniciales, serán enviados a revisores académicos científicos especialistas en el tema, nacionales e internacionales que evaluarán exhaustivamente los artículos.

El proceso de selección de revisores se realizará de manera arbitraria y doble ciego para mantener la identidad de los autores en anonimato. La lista de revisores se encuentra en todos los números de la revista Reumatología al Día.

POLÍTICA DE RETIRO

Los artículos pueden ser retirados por los autores mediante una solicitud de retiro indicando una razón convincente. La carta debe estar firmada por todos los autores y enviada a detallar correo de revista.

La revista tiene derecho a retirar el artículo si se determina que el artículo viola la ética de publicación, como publicación duplicada, envíos múltiples, plagio, uso fraudulento de datos o afirmaciones falsas de autoría.

El proceso de retiro se considera completo solo con la confirmación del editor.

GUÍAS PARA MANUSCRITOS

Se aceptarán para su publicación editoriales, artículos originales, inéditos, cartas al editor, artículos de revisión, reportes de casos, imágenes en reumatología después de una revisión exitosa y con la condición de que se envíen únicamente a esta revista.

El tema puede estar relacionado con el amplio campo de la reumatología, la inmunología, las enfermedades infecciosas, los temas ortopédicos o la educación médica relacionada con las enfermedades reumáticas.

TIPOS DE MANUSCRITOS

Editoriales

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 1500
- *Tablas y figuras*: máximo de 3, combinadas
- *Referencias*: máximo de 20

Artículos Originales

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Estructura*: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones
- *Recuento de palabras*: máximo de 3500
- *Tablas y figuras*: máximo de 6, combinadas
- *Referencias*: mínimo de 30, máximo de 100

Cartas al Editor

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 800
- *Autores*: máximo de 2
- *Tablas y figuras*: máximo de 2, combinadas
- *Referencias*: máximo de 10

Artículos de Revisión

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Estructura*: Introducción, Metodología, Resultados y Conclusiones
- *Autores*: máximo de 4
- *Recuento de palabras*: máximo de 4000
- *Tablas y figuras*: máximo de 6, combinadas
- *Referencias*: mínimo 50, máximo de 125

Imágenes en Reumatología

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 250
- *Autores*: máximo de 4
- *Figuras*: máximo 2
- *Referencias*: máximo de 5

Reportes de casos

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Recuento de palabras*: máximo de 1500
- *Autores*: máximo de 4
- *Tablas y figuras*: máximo de 3, combinadas
- *Referencias*: mínimo de 10, máximo de 30

PREPARACIÓN DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deben enviarse en archivo editable y deben seguir las siguientes pautas de preparación:

Carta de presentación

Los manuscritos deben ir acompañados de una carta de presentación que indique que el manuscrito final ha sido visto y aprobado por todos los autores, que incluya la declaración de la originalidad del manuscrito y que no ha sido remitido simultáneamente para evaluación a ninguna otra revista. La carta de presentación debe indicar el tipo de manuscrito enviado. Por ejemplo, artículo original, artículo de revisión, etc.

Formato y Estructura

Los manuscritos deben ser redactados con letra Arial, espaciado simple y puntaje de 11, indicando en el texto la ubicación de las tablas, gráficos y fotografías.

Los manuscritos deben incluir las siguientes secciones*:

- Título
- Autor(es)
- Resumen
- Introducción
- Materiales y Métodos
- Resultados
- Conclusión
- Conflictos de Intereses
- Reconocimiento / Fuentes de financiamiento
- Bibliografía
- Tablas, gráficos y fotografías
- Anexos

**No se requieren resúmenes para editoriales, cartas al editor o imágenes en reumatología.*

Título

- Los títulos están limitados a 20 palabras.

Autor(es)

- Lista de autores (Apellidos, Nombres) con información de correspondencia de cada autor y ORCID.
- Debe incluirse una sola afiliación del autor con nombre y dirección de la institución, servicio o facultad, departamento, ciudad y país.
- Se debe determinar el autor de contacto principal para correspondencia.

Resumen

- Resumen en español e inglés.
- Palabras clave en español e inglés, con un mínimo de 3 y un máximo de 6.
- Los artículos originales (250 palabras) y los artículos de revisión (250 palabras) deben incluir un resumen estructurado que describa brevemente el objetivo, los materiales y métodos, los resultados y la conclusión.
- Los resúmenes de artículos de revisión no estructurados (250 palabras) deben proporcionarse en formato de párrafo no estructurado.

Bibliografía

- El formato ha incorporar para la bibliografía debe ser Vancouver.
- Numere las referencias consecutivamente en el orden en que se mencionan en el texto, identificando las referencias en texto, tablas y leyendas mediante números arábigos (entre paréntesis).
- Cada referencia debe incluir el hipervínculo correspondiente al DOI.
- Los autores son responsables de la exactitud de las referencias, que deben verificarse con las fuentes originales en el manuscrito y en la prueba de página.
- Cuando haya 7 o más autores, se deben enlistar solo 3 y agregar "et al". De lo contrario, liste todos los autores.

Tablas, gráficos, fotografías y anexos

- Igual que los manuscritos, las tablas, gráficos, fotografías, suplementos de datos y los anexos deben enviarse en archivos separados, editables.
- Deben incluirse las leyendas de tablas, gráficos y fotografías al final del manuscrito, posterior a la bibliografía.
- Únicamente para la revisión de pares, dichos documentos deben ser enviados en baja resolución, en formato .jpg.
- Las tablas y gráficos deben enviarse en blanco y negro, a menos que el color sea necesario para una interpretación adecuada—a discreción del Editor.
- Todos los datos de la tabla deben estar basados en celdas y ser totalmente editables. Evite el uso de formato especial dentro de las tablas, como tabulaciones, celdas fusionadas, etc.
- Para la publicación final, las tablas, gráficos y fotografías en color deben guardarse como CMYK (no RGB), en formato .jpg, con resolución de 300 ppp.

POST ACEPTACIÓN DE MANUSCRITOS

Cesión de derechos de autor

El autor de contacto de cada manuscrito recibirá un formulario de Cesión de Derechos de Autor en el momento de la aceptación.

El formulario debe ser firmado por cada autor del manuscrito y devuelto en un período máximo de 72 horas.

Artículos aceptados

Los artículos aceptados son documentos que han sido aceptados para su publicación luego de una revisión completa por pares, pero antes de la edición, revisión y producción.

Corrección de artículos

El revisor de cada manuscrito tendrá un plazo máximo de 15 días para su primera ronda de revisión.

Posteriormente, el autor principal será notificado para que realice las correcciones necesarias, en un plazo no mayor a 3 días.

Los artículos aceptados se publican en línea entre 2-4 semanas después de que la Revista Reumatología al Día haya iniciado la fase de producción (corrección final de la prueba), y todas las tablas, gráficos, fotografías, y formulario de cesión de derechos de autor hayan sido entregados.

EDITORIAL

Artropatía de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Inmunosupresores y terapias complementarias

Mayra Castillo Jurado

Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo
Guayaquil-Ecuador

El compromiso articular en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un problema frecuente que ha puesto en evidencia la estrecha relación entre el intestino y las articulaciones a través de diversos mecanismos que involucran a la microbiota intestinal y factores inmunogenéticos. Al menos un tercio de estos pacientes presentan las manifestaciones musculoesqueléticas clásicas encasilladas como espondiloartritis (EspA) según los criterios de clasificación de la Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS),¹ que incluyen dolor axial inflamatorio, artritis, entesitis o dactilitis, positividad para el antígeno HLA-B27 y hallazgos de sacroileitis en los estudios de radiografías o resonancia magnética, en el contexto de una colitis ulcerosa (CU) o enfermedad de Crohn (EC). Junto a las manifestaciones articulares, estos pacientes pueden presentar uveítis y hasta un 10 a 25% compromiso cutáneo como el eritema nodoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa.¹

El espectro del compromiso musculoesquelético axial (EspA-Ax) va desde dolor lumbar inflamatorio con o sin sacroileitis radiológicamente evidente a la espondilitis anquilosante. La sacroileitis suele ser asimétrica y puede preceder al inicio de la EII. La presentación con afectación predominantemente periférica (EspA-P) se caracteriza por artritis no erosiva y no deformante. Se ha observado que la artritis periférica, sobretudo la oligoartritis, tiene relación con la actividad de la EII.³ Resulta, por lo tanto, indispensable valorar la actividad inflamatoria de ambas entidades por separado y consensuar con el Gastroenterólogo el tratamiento a seguir.

El tratamiento de la EspA-Ax inicia con la combinación de terapia física y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Tanto los AINES tradicionales como los inhibidores selectivos Cox 2 (COXIBS) mejoran el dolor y la rigidez axial, pero no evitan la progresión radiográfica. Por otro lado, los AINES pueden aumentar el riesgo de recidiva de la EII al inhibir la COX provocando una disminución en la producción de prostaglandinas, esenciales para mantener la integridad de la mucosa intestinal. Los COXIBS serían menos

**Inflammatory Bowel Disease: Immunosuppressants
and complementary therapies**

CORRESPONDENCIA

mayracastillo.md@gmail.com

tóxicos en este tipo de pacientes, si se utilizan por períodos cortos de tiempo.⁴ En un metaanálisis que comparó los COXIBS vs placebo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recaída de la EII entre los inhibidores de la COX-2 y el placebo, siendo el RR de 0,86 (IC del 95 %, 0,39-1,88).⁵ Debido a las limitaciones de estos estudios y el riesgo potencial de toxicidad intestinal, resulta prudente evitar el empleo tanto de AINES clásicos como de COXIBS en la EII activa y enfatizar el uso cauteloso y por intervalos cortos en la EII que esté bien controlada.¹

La limitación para el uso de AINES en pacientes con EII activa y EspA-Ax asociada, conlleva al uso temprano de terapia biológica. Del grupo de los Anti TNF (ampliamente usados en el tratamiento de la EspA-Ax), el Infliximab y Adalimumab han mostrado ser eficaces tanto para la EC luminal y perianal como para la CU. El Golimumab es efectivo sólo para la CU. Las dosis recomendadas de estos biológicos son las utilizadas para conseguir la remisión a nivel intestinal, que habitualmente son mayores a las utilizadas en los pacientes que sólo presentan EspA-Ax, de esta forma se consigue el control de ambas patologías.¹ El Etanercept no es útil en la EII, se ha incluso asociado a reactivación o aparición de nuevos casos.⁶ Ustekinumab (anti interleucina 12-23) es efectivo para control de la EC, CU, artritis psoriática, pero no para la EspA-Ax.⁷ Secukinumab (anti interleucina 17) es útil para el tratamiento de la EspA-Ax pero está asociado a nuevos casos o exacerbaciones de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.⁸

En los pacientes con EII y EspA-P activas, son útiles la fisioterapia, las inyecciones intraarticulares con corticoides, el uso de metotrexate y aminosalicilatos, y en los casos refractarios la terapia biológica con anti TNF. La sulfasalazina es útil en la CU pero no es efectiva en la EC. En ésta última se prefiere el uso de metotrexate. En los pacientes con CU y EspA-P activas que se encuentran en tratamiento con mesalazina o azatioprina, éstos pueden ser sustituidos por metotrexate o sulfasalazina,¹ sobretodo si se planea la terapia combinada con anti TNF. Cualquiera de estos escenarios requiere que el reumatólogo y gastroenterólogo acuerden la terapia a seguir.

Siendo la EII una patología en la que existe un desequilibrio entre respuestas inmunes innatas y adaptativas, con complejas interacciones con la microbiota intestinal,⁹ es frecuente que estos pacientes presenten reacciones adversas importantes con la terapia convencional. Existe la necesidad, en muchos casos, de asociar terapias complementarias basadas en ingredientes naturales.

La curcumina es el ingrediente activo de la cúrcuma cuyas propiedades antiinflamatorias y antioxidantes han sido estudiadas en pacientes con cáncer y enfermedad cardiovascular. Algunos estudios indican que la curcumina, a través de mecanismos aún no aclarados, disminuye marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y eritrosedimentación (ESD) y existen otros estudios con resultados inconsistentes.¹⁰ Un metaanálisis conducido por Ebrahimzadeh M. et al, demostró que la suplementación con curcumina en dosis de 250 – 1500 mg por día por 8-12 semanas, se asoció a una disminución de los niveles de PCR y ESD, en adultos con artritis reumatoidea y CU, en comparación con el grupo control. Hallazgos similares se observó en el análisis por subgrupos.¹⁰ Es importante mencionar que los estudios evaluados en este metaanálisis reportaron además mejoría en la actividad de la enfermedad, nivel de dolor, número de articulaciones inflamadas y dolorosas. Se necesitan más estudios dirigidos específicamente a probar esta asociación.¹⁰

Los pacientes con EII y otras enfermedades autoinmunes suelen tener niveles bajos de vitamina D (VD). El conocimiento de que el receptor de VD está presente en la mayoría de los tejidos y células del cuerpo, aclara las diversas funciones en las que está implicada esta hormona además del metabolismo fosfocálcico. La VD promueve la respuesta quimiotáctica y fagocítica de los macrófagos, induce la síntesis de péptidos antimicrobianos y reduce la producción de interleucinas inflamatorias (IL 1, IL 6, IL 8) y TNF-alfa, ejerciendo así efectos antiinflamatorios.¹¹ Se ha observado que la deficiencia de VD ocasiona malnutrición y cambios en la microbiota intestinal. Estudios observacionales han mostrado que los niveles de VD se relacionan de forma inversa con la actividad de la CU.¹² Un metaanálisis en base a estudios realizados en pacientes con CU demostró que la suplementación de VD, en dosis $\geq 30,000$ UI/día por 12 semanas, resultó en una mejoría significativa en los niveles de PCR, ESD y calcio.¹² A pesar de la necesidad de estudios randomizados controlados con diseños más rigurosos para establecer esta asociación, resulta hoy en día prudente la suplementación de VD en pacientes con EII.

Como reumatólogos, la coincidencia de estas dos patologías en un paciente nos obliga a considerar los aspectos de ambas en cada visita médica, así como a investigar más el lado intestinal de esta enfermedad y poder acordar de forma eficiente con el gastroenterólogo el mejor tratamiento a seguir.

REFERENCIAS

1. González-Lama Y, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal asociada a espondiloartritis. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(5):273-283. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.01.005
2. Rudwaleit, M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Current Opinion in Rheumatology.* 2010;22(4): 375-380. doi:10.1097/bor.0b013e32833ac5cc
3. Peluso R, et al. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6: 65-77. DOI: 10.1177/2040622314563929
4. Ribaldone DG, et al. Coxibs safety in patients with inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Pain Physician.* 2015;18(6): 599-607.
5. Miao XP, et al. Role of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in exacerbation of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2008;69(3):181-91. doi: 10.1016/j.curtheres.2008.06.009
6. Sandborn WJ, et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1088-94. doi:10.1053/gast.2001.28674
7. Deodhar A, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Feb;71(2):258-270. doi: 10.1002/art.40728
8. Fauny M, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1132-1138. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217927
9. Silva F, et al. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2019; 30(4) 262-272. doi: 0.1016/j.rmclc.2019.06.004

10. Ebrahimzadeh A. Effects of curcumin supplementation on inflammatory biomarkers in patients with Rheumatoid Arthritis and Ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2021;61:102773. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102773
11. Colotta F, et al. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun.* 2017; 85:78-97. Doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.007
12. Guan Y, et al. Effects on vitamin D supplementation on blood markers in ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02603-2>

ARTÍCULO ORIGINAL

Infección por COVID-19 en paciente ecuatorianos con enfermedades reumáticas

Jairo Quiñonez Caicedo,¹ Mario Moreno Álvarez,^{2,3} José Martínez Pérez,² Rafael López Martínez,^{2,3} Andrés Zúñiga Vera^{1,2,3}

¹Instituto de Reumatología, Hematología, Endocrinología y Dermatología (IRHED)
Vía Samborondón – Ecuador

²Hospital Luis Vernaza de Guayaquil
Guayaquil – Ecuador

³Universidad Católica Santiago de Guayaquil
Guayaquil – Ecuador

COVID-19 infection in ecuadorian patients with rheumatic diseases

PALABRAS CLAVE

COVID-19, infección, Ecuador, enfermedades reumáticas

KEYWORDS

COVID-19, infection, Ecuador, rheumatic diseases

CORRESPONDENCIA

Andrés Eduardo Zúñiga Vera
Universidad Católica Santiago de Guayaquil.
Guayaquil – Ecuador
andres.zuniga@cu.ucsg.edu.ec

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a infección por COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas.

Materiales y métodos: Estudio observacional, retrospectivo en pacientes con diagnóstico de enfermedades reumáticas infectados por el virus SARS-CoV-2 atendidos en el Centro de Especialidades Médicas IRHED y el Hospital Luis Vernaza de Guayaquil desde marzo de 2020 hasta marzo de 2022.

Resultados: En el estudio se incluyeron 95 pacientes, 79 (93;16%) eran mujeres, con una media total de edad de 47.63 ± 14.06 años. El 92.63% manifestaron síntomas, y 8 (8.42%) fueron hospitalizados. El promedio de duración de síntomas entre aquellos con infección sintomática fue de 11.27 ± 9.3 días. La enfermedad reumática más frecuente fue Artritis Psoriásica (33; 34.74%); seguida de Artritis Reumatoide (22; 23.16 %). Mostraron correlación significativa para infección sintomática ERC ($p=0.04$), y LES ($p=0.03$), en el caso de hospitalización, se mostró relación con Esclerosis Sistémica ($p<0.001$); Cáncer ($p=0.03$), edad \Rightarrow 50 años ($p=0.049$).

Conclusión: Los pacientes \geq 50 años, aquellos con Esclerosis Sistémica, y los pacientes con cáncer, presentaron mayor riesgo de hospitalización.

ABSTRACT

Objective: To determine the risk factors associated with COVID-19 infection in patients with rheumatic diseases.

Materials and methods: We conducted an observational, retrospective study in patients diagnosed with rheumatic disease infected by the SARS-CoV-2 virus at the IRHED Medical Specialties Center and the Luis Vernaza Hospital in Guayaquil from March 2020 to March 2022.

Results: The study included 95 patients, of these 79 (93;16%) were women, with a total mean age of 47.63 ± 14.06 years. 92.63% manifested symptoms, and 8 (8.42%) were hospitalized. The average duration of symptoms among those with symptomatic infection was 11.27 ± 9.3 days. The most frequent rheumatic disease were Psoriatic Arthritis (33; 34.74%) and Rheumatoid Arthritis (22; 23.16%). Significant risk for symptomatic infection CKD ($p=0.04$), and SLE ($p=0.03$), and for hospitalization showed Systemic Sclerosis ($p<0.001$); Cancer ($p=0.03$), age ≥ 50 years ($p=0.04$).

Conclusion: Patients ≥ 50 years old, those with Systemic Sclerosis, and cancer patients, had a higher risk of hospitalization.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 conllevó consigo desafíos para toda la población, y con especial énfasis para aquellas personas con enfermedades crónicas, entre las cuales figuran las enfermedades reumáticas, dado que, desde el inicio de la pandemia, aunque no se disponía del acervo científico para determinar el riesgo de morbi-mortalidad en los pacientes reumáticos, estos fueron incluidos dentro de los grupos de mayor riesgo de infección para el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y complicaciones derivadas de la COVID-19.¹ La información disponible hasta el momento de la redacción de este artículo, indica que las enfermedades reumáticas están asociadas con aumento de riesgo de contraer infección, desarrollar complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2 mayores que la población sana del mismo sexo y edad, sin embargo, señalan que los resultados adversos están influenciados principalmente por edad, comorbilidades como obesidad y enfermedades cardiovasculares, así

como actividad de la enfermedad y uso de medicación tal como corticoesteroides en altas dosis, Rituximab e inhibidores de Janus Kinasa.² Uno de los aspectos más destacados de las primeras publicaciones, es el hecho que las muertes relacionadas con COVID-19 son significativamente más altas en comunidades con mayor disparidad socio-económica, lo cual se traduce a menos acceso a salud entre las que se describen, los afroamericanos, latinos no afros, asiático americanos u otras minorías raciales/étnicas.³ Por ejemplo, la raza afroamericana se asocia con una probabilidad dos veces mayor de hospitalización en comparación con la raza blanca.^{4,5} En algunas cohortes se evidencia tasas más altas de hospitalización por COVID-19 entre latinos, asiáticos y otras razas, y una mayor mortalidad entre los pacientes asiáticos diagnosticados con COVID-19 en comparación con los pacientes blancos.⁶⁻⁸ Así, la tasa de mortalidad se encuentra entre el 0,5 y el 15%, y las de hospitalización algunas bordean el 55%, cada una de estas diferencias están influenciadas por la presencia de factores de riesgo inherentes a las enfermedades reumáticas, así como comorbilidades, además de otros aspectos socio-económicos.⁹⁻¹¹ Con respecto a la vacunación contra el SARS-CoV-2 en personas con enfermedades reumáticas, los estudios han demostrado niveles similares de protección, al igual que un perfil de eventos adversos a la par de la población general.¹² La presente investigación formó parte de la iniciativa llevada a cabo por la Alianza Global de Reumatología (GRA, por sus siglas en inglés) para la investigación de los efectos provocados por la infección por COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas.¹³⁻¹⁶ El presente estudio tiene como propósito determinar los factores de riesgos asociados a infección y hospitalización por COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo en pacientes con diagnóstico de enfermedad reumática inflamatoria, diagnosticada por reumatólogo del servicio e infectados por el virus SARS-CoV-2 atendidos en el Centro de Especialidades Médicas IRHED y el Hospital Luis Vernaza de Guayaquil en el periodo comprendido desde marzo de 2020 hasta marzo de 2022.

Población

En el presente estudio se incluyeron 95 pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de enfermedad reumática aten-

didados de manera presencial en los consultorios de Reumatología del Centro de Especialidades Médicas IRHED ubicado en el Cantón Samborondón, y en el servicio de Reumatología del Hospital Luis Vernaza de Guayaquil, con infección documentada por el virus SARS-CoV-2 en las historias clínicas de dichas instituciones durante el periodo de marzo de 2020 hasta marzo de 2022. Se determinó infección por COVID-19 de acuerdo a los siguientes métodos diagnósticos: Hisopado PCR (Reacción en cadena de la Polimerasa), Hisopado de Antígeno, Tomografía Computarizada de Tórax con datos compatibles de infección por SARS-CoV-2, Anticuerpos serológicos por quimioluminiscencia o ELISA, o sintomatología compatible para infección por COVID-19 realizada por un profesional médico. Todas las variables del estudio fueron tomadas de las historias clínicas de los centros antes mencionados.

En el presente estudio no se evaluó prevalencia, incidencia, distribución geográfica, días de estancia hospitalaria, ventilación asistida (cánula, mascarilla, ventilación mecánica), complicaciones derivadas de la infección, factores pronósticos, medicación antirreumática durante la infección por COVID-19, reinfección, embarazo o puerperio, así como tampoco eficacia de la vacunación y tasa de mortalidad.

Análisis Estadístico

En el análisis estadístico se usaron los siguiente tanto paramétricos descriptivos, así como inferenciales. Las frecuencias de las variables fueron medidas como medias \pm desviación estándar (DS) para variables con distribuciones normales y mediana (Me) para distribuciones no normales; las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Se empleó el estadístico Rho de Spearman para estimar la distribución de probabilidad para cada una de las variables en relación a infección sintomática, y el método de corrección de Yates para el análisis de los pacientes hospitalizados (excepto para estatus de vacunación en el cual se usó Rho de Spearman).

El programa estadístico utilizado fue SPSS “Statistics for Windows, Versión 25.0 (2015; IBM). Y el nivel de significancia adoptado fue el 5%.

Declaración Ética

El presente estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética en investigación en seres humanos del Hospital Luis Vernaza, de igual forma, fue autorizado

por la Comisión Científica del IRHED, y por el departamento de docencia e investigación del Hospital Luis Vernaza para su ejecución en dichos centros. El estudio fue catalogado como de mínimo riesgo. Se preservó la confidencialidad de los nombres de los participantes y sus datos personales.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 21 pacientes con NL que Las características demográficas y clínicas de estos individuos se muestran en la tabla 1. De los 95 individuos, 79 (93;16%) eran mujeres, con una media de edad de 47.63 ± 14.06 años. En cuanto a las enfermedades reumáticas afectadas, se registraron 33 (34.74%) pacientes con Artritis Psoriásica, 22 (23.16 %) con Artritis Reumatoide, 13 (13,68%) con Espondiloartritis axial (incluida Espondilitis Anquilosante), 12 (12,63%) con Síndrome de Sjögren (primario o secundario), 11 (11,58%) con Lupus eritematoso sistémico, 4 (4,21%) con Esclerosis sistémica, 1 (1,05%) con Enfermedad de Behçet, 2 (2,11%) con Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (se incluyen Otras enfermedades del tejido conjuntivo), 2 (2,11%) con Sarcoidosis, 2 (2,11%) con Artritis Gotosa y 1 (1,05%) con Vasculitis ANCA positivo.

Se observaron las siguientes comorbilidades: Hipertensión arterial esencial (25; 26.32%); Obesidad (21; 22.11%), Enfermedad renal crónica 8; 8.42%), Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa secundaria conectivopatía (7; 7,37%), Psoriasis(5; 5,26%), Diabetes Mellitus (4; 4,21%), Insuficiencia Cardíaca congestiva (3; 3,16%), Cáncer (2; 2,11%), Enfermedad Pulmonar Obstruccion Crónica (1; 1,05%), Tabaquismo (Fumador o Exfumador) (17; 17,89%). El resto de características clínica se enuncia en la tabla 1.

Los pacientes hospitalizados fueron 8 (8.42%). De los 95 sujetos, el 92.63% manifestaron síntomas. El método diagnóstico más utilizado fue PCR (reacción en cadena de la polimerasa, por sus siglas en inglés) (65; 65.26%), seguido de tomografía computarizada (TC) de tórax (19; 20%), y anticuerpos serológicos (16;16.84%), sin embargo 8 (8.42%) fueron diagnosticados en base a su sintomatología. Los síntomas más presentados fueron tos (53; 55.79%), fiebre (50; 52.63%), congestión nasal (49; 51.58%), cefalea (47; 49.47%). La mediana de duración de síntomas entre aquellos con infección sintomática fue de 11.27 ± 9.3 días. Los tratamientos más utilizados

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con enfermedad reumática y COVID-19 (n=95).

CARACTERÍSTICA	N (%)*	CARACTERÍSTICA	N (%)*
Mujeres	79 (93.16)	Método diagnóstico:	
Enfermedad reumática:		Reacción en cadena de polimerasa (PCR)	65 (65.26)
Artritis Psoriásica (AP)	33 (34.74)	Tomografía de tórax	19 (20.00)
Artritis Reumatoide (AR)	22 (23.16)	Anticuerpos serológicos	16 (16.84)
Espondiloartritis axial (incluida Espondilitis Anquilosante)	13 (13.68)	Hisopado de Antígenos	13 (13.68)
Síndrome de Sjögren (primario o secundario)	12 (12.63)	Sintomatología:	
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	11 (11.58)	Sintomático	88 (92.636)
Esclerosis Sistémica (ES)	4 (4.21)	Asintomático	7 (7.37%)
Enfermedad de Behçet	2 (2.10)	Síntomas:	
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (se incluyen Otras enfermedades del tejido conjuntivo)	2 (2.10)	Tos	53 (55.79)
Sarcoidosis	2 (2.10)	Fiebre	50 (52.63)
Artritis Gotosa	2 (2.10)	Congestión nasal	49 (51.58)
Granulomatosis de Wegener	1 (1.05)	Cefalea	47 (49.47)
Comorbilidades:		Dolor de garganta	43 (45.26)
Hipertensión arterial esencial (HTA)	25 (26.31)	Mialgias	32 (33.68)
Obesidad	21 (22.11)	Anosmia	30 (31.58)
Enfermedad renal crónica (ERC) con tasa de filtración glomerular <45 ^v	8 (8.42)	Artralgias	28 (29.47)
Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa secundaria conectivopatía	7 (7.37)	Disgeusia	26 (27.69)
Psoriasis	5 (5.26)	Disnea	25 (26.32)
Diabetes Mellitus (DM)	4 (4.21)	Náusea, vómito, diarrea.	22 (23.16)
Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC)	3 (3.16)	Dolor torácico	16 (16.42)
Cáncer	2 (2.10)	Lumbalgia	14 (14.74)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	1 (1.05)	Ardor ocular	10 (10.53)
Tabaquismo:		Dolor abdominal	10 (10.53)
Fumador o Ex fumador	17 (17.98)	Tratamiento para COVID-19:	
Actividad de la enfermedad:		Glucocorticoides	22 (23.16)
Remisión	5 (5.26)	Azitromicina	15 (15.79)
Leve actividad de la enfermedad (LAE)	43 (45.26)	Hidroxicloroquina	6 (6.34)
Moderada actividad de la enfermedad (MAE)	41 (43.15)	Colchicina	4 (4.21)
Alta actividad de la enfermedad (AAE)	6 (6.32)	Tocilizumab	2 (2.10)
Hospitalizados	8 (8.42)	Plasma de individuos recuperados de COVID-19	2 (2.10)
		Gammaglobulina intravenosa (GGIV)	1 (1.05)
		Estatus de vacunación:	
		Vacunados	58 (61.05)
		Fallecidos	1 (1.05)

*Se expresa la N, con su correspondiente porcentaje dentro de los ().
*Calculada por la ecuación MDRD-GFR.

para infección por COVID-19 fueron los glucocorticoides (22; 23.16%), azitromicina (15; 15.79%), hidroxicloroquina (6; 6.34%). En los pacientes recogidos en este estudio solo 1 (1.05%) falleció debido a complicaciones derivadas por la infección por COVID-19.

Se realizó un análisis de correlación de Spearman para las características demográficas, tipo de enfermedad, comorbilidades, actividad de la enfermedad y vacunación, para establecer su asociación con infección sintomática, en el caso de hospitalización, estas se encuentran

en la tabla 2. En infección sintomática se encontró relación significativa para ERC (p=0.04), y LES (p=0.03). En el caso de hospitalización, se mostró relación con ES (p=<0.001), y Cáncer (p=0.03), al evaluar la edad, tomando el corte de 50 años, se encontró significación para los individuos \geq 50 años (p=0.04). No se encontraron asociaciones significativas para otras características demográficas, tipo de enfermedad, comorbilidades, actividad de la enfermedad y vacunación en relación con la duración de síntomas (medido en días).

Tabla 2. Análisis de los factores demográficos y clínicos de los pacientes con enfermedad reumática e infección por COVID-19 por presencia de síntomas y hospitalización %.

Variable (N)	Asintomático	Sintomático	Valor de P	No Hospitalizados	Hospitalizados	Valor de P
Mujeres (N=79)	5 (6.33)	74 (84.1)	0.39	73 (92.40)	6 (7.60)	0.52
Enfermedad reumática:						
AP (N=33)	2 (6.1)	31 (93.9)	0.72	32 (97.00)	1 (3.00)	0.17
AR (N=22)	1 (4.54)	21 (23.9)	0.56	20 (90.90)	2 (9.10)	0.89
Espondiloartritis axial (N=13)	0 (00.00)	13 (100.00)	0.27	13 (100.00)	0 (00.00)	0.24
Síndrome de Sjögren [primario o secundario] (N=12)	0 (00.00)	12 (100.00)	0.30	11 (91.70)	1 (8.30)	0.99
LES (N=11)	3 (27.3)	8 (72.7)	0.03	9 (81.80)	2 (18.20)	0.21
ES (N=4)	0 (00.00)	4 (100.00)	0.56	1 (25.00)	3 (75.00)	<0.001
Enfermedad de Behçet (N=2)	1 (50.00)	1 (50.00)	0.02	2 (100.00)	0 (00.00)	0.66
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo [se incluyen Otras enfermedades del tejido conjuntivo] (N=2)	0 (00.00)	2 (100.00)	0.69	2 (100.00)	0 (00.00)	0.66
Sarcoidosis (N=2)	0 (00.00)	2 (100.00)	0.69	2 (100.00)	0 (00.00)	0.66
Artritis Gotosa (N=2)	0 (00.00)	2 (100.00)	0.69	2 (100.00)	0 (00.00)	0.66
Granulomatosis de Wegener (N=1)	0 (00.00)	1 (100.00)	0.78	1 (100.00)	0 (00.00)	0.76
Comorbilidades:						
HTA (N=25)	3 (12.00)	22 (88.00)	0.30	22 (88.00)	3 (12.00)	0.45
Obesidad (N=21)	1 (4.8)	20 (95.2)	0.60	20 (95.20)	1 (4.80)	0.49
ERC (N=8)	2 (25.00)	6 (75.00)	0.04	6 (100.00)	2 (25.00)	0.07
Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa secundaria conectivopatía (N=7)	0 (00.00)	7 (100.00)	0.44	6 (85.70)	1 (14.30)	0.56
Psoriasis (N=5)	0 (00.00)	5 (100.00)	0.52	5 (100.00)	0 (00.00)	0.49
DM (N=4)	1 (25.00)	3 (75.00)	0.17	4 (100.00)	0 (00.00)	0.54
ICC (N=4)	0 (00.00)	3 (100.00)	0.62	2 (66.70)	1 (33.30)	0.11
Cáncer (N=2)	0 (00.00)	2 (100.00)	0.69	1 (50.00)	1 (50.00)	0.03
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (N=1)	0 (00.00)	1 (100.00)	0.78	1 (100.00)	0 (00.00)	0.76
Fumador o Ex fumador (N=17)	0 (00.00)	17 (100.00)	0.20	15 (82.20)	2 (11.80)	0.58
Actividad de la enfermedad:						
Remisión de la enfermedad (N=5)	0 (00.00)	5 (100.00)	0.52	5 (100.00)	0 (00.00)	0.49
LAE (N=43)	3 (7.00)	40 (93.00)	0.89	42 (97.70)	1 (2.30)	0.52
MAE (N=41)	4 (9.80)	37 (90.20)	0.44	35 (85.40)	4 (14.60)	0.58
AAE (N=6)	0 (00.00)	6 (100.00)	0.48	5 (83.30)	1 (16.70)	0.45
Estatus de vacunación:						
No vacunados (N=37)	5 (13.50)	32 (85.50)	0.06	31 (83.80)	6 (16.20)	0.029
Vacunados (N=58)	2 (3.40)	56 (96.60)		56 (96.60)	2 (3.40)	
1 dosis (N=2)	0 (00.00)	2 (100.00)	0.69	2 (100.00)	0 (00.00)	0.66
2 dosis (N=29)	0 (00.00)	29 (100.00)	0.70	27 (93.10)	2 (6.90)	0.72
3 dosis (N=21)	2 (9.50)	19 (90.50)	0.67	21 (100.00)	0 (00.00)	0.11
4 dosis (N=7)	0 (00.00)	7 (100.00)	0.44	7 (100.00)	0 (00.00)	0.41

*Análisis univariado expresado en N (%), seguido del análisis bivariado (métodos indicados para cada variable).

*Relación estadística fue calculada por el estadístico Rho de Spearman.

*Para hospitalizados la relación estadística fue calculada por el método de Corrección de Yates.

Siglas AP (artritis psoriásica), AR (artritis reumatoide), LES (lupus eritematoso sistémico), ES (Esclerosis sistémica), ANCA (anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo, por sus siglas en inglés), HTA (hipertensión arterial), ERC (enfermedad renal crónica), DM (diabetes mellitus), ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), LAE (leve actividad de la enfermedad), MAE (moderada actividad de la enfermedad), AAE (alta actividad de la enfermedad).

En **negrita** se marcan las P significativas.

La única variable analizada como factor de protección fue la correspondiente a estatus de vacunación, se encontró que los individuos vacunados ($r=-0.22$, $p=0.029$) tuvieron un menor riesgo de hospitalización en comparación a los sujetos no vacunados.

DISCUSIÓN

Este texto describe la primera recolección de pacientes con enfermedades reumáticas e infección por COVID-19, que a nuestro conocimiento haya sido realizada en Ecuador y auspiciada por la GRA. Con respecto a hospitalización debido a COVID-19, en concordancia con otros estudios, esta se asoció con edad mayor de 50 años, también se encontró a esclerosis sistémica y cáncer, este hallazgo no se encuentra en los estudios iniciales, los cuales mostraron asociación con LES, vasculitis, enfermedades cardiovasculares (HTA, DM), enfermedad pulmonar, enfermedad renal crónica.¹¹

El porcentaje de pacientes que requirieron hospitalización es menor a las cohortes internacional, incluso cuando se compara con otros países de la región, en nuestro estudio fue del 8.42%,^{9-11,15,17} esto podría ser porque los estudios iniciales se realizaron cuando la vacuna no estaba disponible, en cambio este estudio se pudo realizar cuando ya estaba disponible. En base a la vacunación, los pacientes vacunados mostraron menos riesgo de hospitalización, pero con mayor probabilidad de infección sintomática, pero en este estudio no se evaluó la presencia de infección pasada. En general, estos resultados se ven afectados por el bajo número de pacientes recolectados en el estudio, al igual que el bajo número de centros participantes.

Otro aspecto, es el número relativamente pequeño de casos notificados, al igual de la no disponibilidad para detección masiva en los primeros meses de la pandemia, periodo en el cual se dispararon las infecciones, incluyendo hospitalizaciones y muerte. Estas limitaciones pueden ser atenuadas a medida que se incrementa el número de casos.

CONCLUSIÓN

Los pacientes ≥ 50 años, aquellos con Esclerosis Sistémica, y los pacientes con cáncer, presentaron mayor riesgo de hospitalización.

REFERENCIAS

1. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Feb;17(2):71–2. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00562-2>
2. Grainger R, Machado PM, Robinson PC. Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people with rheumatic disease: Epidemiology and outcomes. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2021 Mar 1;35(1):101657. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101657>
3. Gianfrancesco MA, Leykina LA, Izadi Z, Taylor T, Sparks JA, Harrison C, et al. Association of Race and Ethnicity With COVID-19 Outcomes in Rheumatic Disease: Data From the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician Registry. *Arthritis & Rheumatology*. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41567>
4. Song Z, Zhang X, Patterson LJ, Barnes CL, Haas DA. Racial and Ethnic Disparities in Hospitalization Outcomes Among Medicare Beneficiaries During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Health Forum*. 2021 Dec 23;2(12):e214223. doi:10.1001/jamahealthforum.2021.4223
5. Buikema AR, Buzinec P, Paudel ML, Andrade K, Johnson JC, Edmonds YM, et al. Racial and ethnic disparity in clinical outcomes among patients with confirmed COVID-19 infection in a large US electronic health record database. *eClinicalMedicine*. 2021 Sep 1;39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101075>
6. Bilal S, Serrano F, Blutinger EJ, Vargas-Torres C, Counts C, Straight M, et al. 84 Racial/Ethnic Disparities in Hospitalization And Clinical Outcomes Among COVID-19 Patients in an Integrated Health Care System In New York City. *Ann Emerg Med*. 2021 Aug;78(2):S39. doi:10.1016/j.annemergmed.2021.07.086
7. Fernández-Ávila DG, Barahona-Correa J, Romero-Alvernia D, Kowalski S, Sapag A, Cachafeiro-Vilar A, et al. Impact of COVID-19 pandemic on patients with rheumatic diseases in Latin America. *Rheumatol Int*. 2022 Jan 1;42(1):41–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-05014-y>
8. Dubey S, Adebajo AO. Crying out for equity: outcomes of rheumatic diseases confounded by ethnicity. *Clin Rheumatol*. 2022 Jul 19; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06296-8>

9. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Jan 27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219498>
10. Impact of COVID-19 on rheumatic diseases in india: Determinants of mortality and adverse outcome: A retrospective, cross-sectional cohort study. 2001 Jan. DOI: DOI: 10.4103/injr.injr_278_21
11. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jul 1;79(7):859–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>
12. Kuehn BM. COVID-19 Vaccines Safe, Effective in Rheumatic Diseases. *JAMA*. 2022 Feb 15;327(7):614. doi.org/10.1001/jama.2022.1114
13. Liew DFL, Robinson PC. Preventive medicine in rheumatology: COVID-19 and its lessons for better health outcomes. *The Lancet Rheumatology*. 2022 Aug 16;0(0). DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(22\)00229-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00229-6)
14. Fazal ZZ, Sen P, Joshi M, Ravichandran N, Lilleker JB, Agarwal V, et al. COVAD survey 2 long-term outcomes: unmet need and protocol. *Rheumatol Int*. 2022 Aug 14; <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05157-6>
15. Reyes AA, Alle G, Tanten R, et al. Pos1188 Covid-19 in Patients with Rheumatic Diseases: Comparison of Data from the Argentine Registry (sar-Covid), with the Latin American and Global Registry (global Rheumatology Alliance). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Jun 1 ;80(Suppl 1):875–6. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.1458>
16. Ugarte-Gil MF, Marques CDL, Alpizar-Rodriguez D, Pons-Estel GJ, Xibille-Friedmann D, Paiva E, et al. Characteristics associated with Covid-19 in patients with Rheumatic Disease in Latin America: data from the Covid-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Global Rheumatology*. 2020. <https://doi.org/10.46856/grp.10.e003>
17. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Sep 1;80(9):1137–46. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220418>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome antifosfolípido: Más allá de los criterios diagnósticos

Diana Gabriela Garate Correa

Hospital Monte Sinai
Cuenca – Ecuador

Antiphospholipid syndrome: Beyond diagnostic criteria

PALABRAS CLAVE

síndrome antifosfolípido seronegativo

KEYWORDS

seronegative antiphospholipid syndrome

CORRESPONDENCIA

Diana Gabriela Garate Correa
d.gabrielagarate.c@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) y al menos una manifestación clínica de trombosis o historia de pérdida fetal según criterios de Sydney 2006. Se han descrito anticuerpos no convencionales y manifestaciones clínicas “extra criterio”, que si bien sugieren el diagnóstico de SAF, no son considerados parte de los criterios hasta la fecha. El diagnóstico tardío o la falta de un tratamiento adecuado y oportuno podría ocasionar secuelas graves para el paciente. Describimos manifestaciones clínicas extra criterio de SAF y anticuerpos no convencionales que permitan realizar un tratamiento correcto ante una sospecha de SAF.

ABSTRACT

Antiphospholipid Syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by the presence of antiphospholipid antibodies (aPL) and at least one clinical manifestation of thrombosis or history of fetal loss according to Sydney 2006 criteria. Unconventional antibodies and clinical manifestations have been described "extra criterion", which although they suggest the diagnosis of APS, are not considered part of the criteria to date. Late diagnosis or lack of adequate and timely treatment could cause serious sequelae for the patient. We describe extra-criterion clinical manifestations of APS and unconventional antibodies that allow correct treatment to be carried out when APS is suspected.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) y al menos una manifestación clínica de trombosis o

historia de pérdida fetal. El primer consenso para su clasificación se realizó en Sapporo, 1999 y fue revisado en el 2006 en Sydney, pese a esto en el último tiempo se han descritos anticuerpos no convencionales y manifestaciones clínicas "extra criterio", que si bien orientan a considerar la presencia de SAF, no son considerados parte de los criterios. Un diagnóstico tardío puede tener consecuencias clínicas graves, por ello se sugiere tener un alto índice de sospecha y conocer las manifestaciones clínicas extra criterio / anticuerpos no convencionales asociadas a SAF para mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

El objetivo de este trabajo es describir la importancia de las manifestaciones clínicas extra - criterio y anticuerpos no convencionales del SAF, mediante una revisión narrativa.

DESARROLLO

El SAF, trastorno sistémico, caracterizado por trombosis generalizada y/o complicaciones obstétricas asociadas a anticuerpos aFL.^{1,2,3}

La incidencia es 5 casos por 100.000 sujetos/año, con una prevalencia de 40-50 casos por 100.000 habitantes.^{4,5}

Causa más común de trombofilia adquirida y representa 15 al 20% de los episodios de trombosis venosa profunda (TVP), 1/3 de casos de accidente cerebrovascular (ACV) que se presentan en pacientes menores de 50 años y 10 a 15% de pérdida fetal recurrente. Las mujeres embarazadas positivas para aFL tienen un riesgo de 80% de recurrencia de eventos obstétricos como aborto espontáneo y / o parto prematuro.^{4,6}

Algunos pacientes expresan características clínicas clásicas de SAF, pero tienen aCL, β 2GPI e IL persistentemente negativos. Estos hallazgos han direccionado la búsqueda de nuevas especificidades con el fin de aumentar la precisión diagnóstica de aFL.^{7,8}

Mencionaremos que la seronegatividad transitoria de aFL puede deberse a: síndrome nefrótico, uso de corticosteroides, inmunosupresores o consumo de anticuerpos durante un evento trombótico, esto requerirá seguimiento prolongado y reevaluación persistente para su identificación.^{9,10,11} Cerca de dos tercios de los aFL detectados durante las infecciones son transitorias y no están asociadas a trombosis.¹

La seronegatividad persistente a los anticuerpos convencionales orienta a buscar el isotipo IgA de aFL y otros anticuerpos como antifosfatidilserina (aPS), antifosfatidil-etanolamina (aPE), anti protrombina (aPT) y anti fosfatidilserina-protrombina (aPS / PT), estos suelen denominarse aFL no convencionales.^{6,12}

Se han descrito características clínicas relacionadas con aFL distintas de trombosis y morbilidad obstétrica que han sido tratadas pero no incluidas en los criterios de clasificación actuales, denominadas "extra-criterio" son: enfermedad valvular, livedo reticularis (LR), trombocitopenia, nefropatía y manifestaciones neurológicas.⁶

El SAFSN fue descrito en el 2003 por Graham Hughes y Khamashta, describiendo pacientes con manifestaciones altamente sugestivas de SAF pero con anticuerpos: IL, aCL (IgG-IgM) y β 2GPI (IgG-IgM), persistentemente negativos.^{13,14}

Frente a un paciente con manifestaciones clínicas sugerentes de SAF, Cervera y cols., recomiendan que se realicen ensayos de rutina de aFL disponibles en el laboratorio local. Si de estos se obtienen resultados negativos, aconseja una evaluación completa de factores protrombóticos genéticos y adquiridos, además de descartar falsos negativos, sugiere realizar aCL IgA e β 2GPI IgA, aPT, aPE, anti-vimentina / cardiolipina y anti Anexina V.(14)

En el 14 Congreso Internacional de Anticuerpos antifosfolípidos realizado en el 2013 en Río de Janeiro se abordó la "Relevancia de manifestaciones clínicas extra criterio", analizaron críticamente 9 manifestaciones. Los miembros del Grupo seleccionaron manifestaciones según relevancia clínica, esto incluyó TVP, trombocitopenia, microangiopatía renal, enfermedad de la válvula cardíaca, livedo reticularis (LR), migraña, corea, convulsiones y mielitis, evaluaron calidad de la evidencia por GRADE.⁹

Aunque no son consideradas criterio clínico por el consenso de Sydney, estas manifestaciones deben orientar a la presencia subyacente de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta revisión narrativa se realizó incluyendo artículos encontrados en buscadores médicos tales como Pub – Med, Lilacs, Embase; utilizando palabras claves: seronegative antiphospholipid syndrome.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EXTRA CRITERIO

1. Trombocitopenia

En pacientes con SAF, en la práctica clínica se observa trombocitopenia en 20 al 46%, la evidencia no respalda su inclusión como característica clínica fundamental.¹⁵

La presencia de aFL positivos debe ser considerada causa frecuente de trombocitopenia en un paciente incluso en ausencia de otras manifestaciones relacionadas con aFL, se presenta con mayor frecuencia en pacientes con LES y SAF vs SAF solo.¹⁶

La trombocitopenia relacionada con aFL no suele ser grave y generalmente se asocia con riesgo menor de sangrado, rara vez requiere tratamiento, es notable su asociación paradójica con la trombosis.¹⁷

La trombocitopenia no reduce el riesgo de trombosis por lo tanto, la tromboprofilaxis primaria con aspirina o hidroxicloroquina podría ser necesaria en pacientes seleccionados con aFL positivos, principalmente ante la presencia de factores de riesgo vascular o IL positivo.¹⁸

En aquellos pacientes con trombocitopenia sintomática, se debe considerar los mismos tratamientos utilizados para la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), esteroides, inmunoglobulina endovenosa, agentes inmunosupresores y esplenectomía.¹⁹

Krause et al. encontraron asociaciones significativas entre trombocitopenia y engrosamiento / disfunción de las válvulas cardíacas, epilepsia, corea, artritis, LR y ulceraciones de la piel, sugiriendo que la trombocitopenia puede ser un factor de riesgo para manifestaciones cardíacas, neurológicas y cutáneas en pacientes con SAF.²

Definición de Trombocitopenia asociada a aFL. Ver Anexo (Tabla I)

Tabla 1. Definición de Trombocitopenia asociada a aFL (Adaptado de J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306)

La trombocitopenia asociada a aFL es la coexistencia de aFL (Criterios de Laboratorio para SAF) junto con:

- Trombocitopenia (<100.000), confirmada al menos dos veces con 12 semanas de diferencia.
- Exclusión de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica, coagulación intra-vascular diseminada, pseudo-trombocitopenia y trombocitopenia inducida por heparina.
- La trombocitopenia se caracteriza además como moderada: recuento de plaquetas 50.000-100.000 o grave: <50.000

2. Compromiso renal

En el SAF el compromiso renal presenta eventos tromboticos en cualquier vaso de la vasculatura renal, se caracteriza por trombos de fibrina en glomérulos y / o arteriolas, lesión microvascular ocluyente con engrosamiento de la íntima arterial y edema de las células endoteliales. La prevalencia de nefropatía asociada a aFL en pacientes con LES varía de 10.4 a 34%. Se ha observado correlación significativa entre la positividad de aFL y nefropatía por SAF. El IL está estrechamente asociado a nefropatía. La afectación renal es significativamente mayor en pacientes con positividad doble o triple. Zheng et al. concluyeron que los pacientes con IL y β 2GPI eran más propensos a tener microtrombosis glomerular. La hipertensión arterial sistémica es una de las principales manifestaciones asociadas a la presencia de aFL y es particularmente frecuente en pacientes con SAF y embarazadas con aFL positivos.^{20,21}

La nefropatía por SAF se diagnostica con mayor frecuencia en un contexto agudo, y se manifiesta como lesión renal aguda, anemia hemolítica microangiopática (MAHA) y urgencia hipertensiva.²²

Algunos pacientes son asintomáticos, con proteinuria leve y función renal conservada, mientras que otros desarrollan insuficiencia renal aguda con proteinuria incluso en rango nefrótico, sedimento urinario activo con cilindros, e hipertensión arterial sistémica.²⁰

La Microangiopatía trombótica (MAT) ha sido descrita como la lesión vascular aguda intrarrenal más frecuente en pacientes con aFL positivo.²³

Las manifestaciones clínicas dependen del sitio y el tamaño de la vasculatura comprometida.²⁴

En la biopsia pueden observarse lesiones obvias de MAT activa y crónica. Las lesiones agudas han sido mayormente reportadas en pacientes con SAF catastrófico.²²

El SAF y LES tienen similar prevalencia de hipertensión arterial sistémica y proteinuria pero la inflamación es rara en el SAF lo que ayuda a distinguir del compromiso renal causado por depósito de complejos inmunes observados en la nefritis lúpica, la distinción clara entre cada patología y el reconocimiento temprano de la afectación renal es importante porque determinará el tratamiento, estas dos patologías pueden superponerse.^{9,17}

Definición de Nefropatía asociada a aFL. Ver Anexo (Tabla II)

Tabla 2. Definición de Nefropatía asociada a aFL (Adaptado de J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306)

La nefropatía asociada a aFL es la coexistencia de aFL (Criterios de Laboratorio para SAF) junto con la detección histopatológica de:

Microangiopatía trombótica que involucra arteriolas y capilares glomerulares y / o Uno o más de:

- Hiperplasia intimal fibrosa que involucra trombos organizados con o sin recanalización
- Oclusiones fibrosas y / o fibrocelulares de arterias y arteriolas Atrofia cortical focal
- Tiroidización tubular (grandes zonas de túbulos atróficos que contienen cilindros eosinófilos)
- Las exclusiones son la vasculitis, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico hemolítico, la hipertensión maligna y otros motivos de la isquemia renal crónica.

3. Compromiso cardiovascular

Considerada como posible manifestación del SAF desde 1986 por Hugues et al.

La frecuencia va de 30 al 82% debido a métodos de detección y duración de la enfermedad.

La Declaración de Consenso Internacional sobre la clasificación de SAF ha establecido definiciones de lesiones de válvula cardíaca asociada a aFL sin que estén incluidas en los criterios de SAF.

Dentro de las manifestaciones cardíacas, el compromiso valvular se presenta hasta en 33% de pacientes con SAF, se caracteriza por engrosamiento y / o disfunción de la válvula en 11.6% y vegetaciones 2.7%. Solo entre 4 y 6% de los pacientes con cardiopatía valvular desarrollan una valvulopatía grave de resolución quirúrgica.¹⁸

Los pacientes con SAF tienen aCL IgG, anti β 2GPI y depósito valvular subendotelial de complemento con mayor expresión de marcadores de activación endotelial. Por lo tanto, se ha considerado que los aFL favorecen la formación de trombos en las válvulas ya comprometidas por complejos inmunes.²⁵

El IL y el engrosamiento mitral o reflujo se asocia de manera independiente con riesgo 10 veces mayor de infarto cerebral. Así mismo los pacientes con SAF primario han mostrado mayor asociación con ACV, epilepsia y migraña.²⁶

Estudios de seguimiento han demostrado que las lesiones

valvulares pueden empeorar, mejorar, desaparecer o permanecer sin cambios con el tiempo; incluso podrían desarrollarse nuevas lesiones valvulares. Las terapias con anti-coagulantes, anti-plaquetarias e inmunosupresoras no han podido revertir las lesiones valvulares establecidas ni prevenir su aparición.^{10,11,18}

Definición de aFL asociado a enfermedad valvular cardíaca. (Ver Anexo, tabla III)

Tabla 3. Definición de aFL asociado a enfermedad valvular cardíaca. (Adaptado de J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306)

El examen de la válvula se puede realizar con Eco Trans-torácico o Eco Trans-esofágico. Las lesiones de la válvula incluyen:

- Grosor valvular > 3 mm,
- Engrosamiento localizado que involucra la porción proximal o media de la válvula.
- Nódulos irregulares en la cara atrial del borde de la válvula mitral y / o la cara vascular de la válvula aórtica.

-La presencia y la gravedad de la regurgitación y / o la estenosis deben documentarse con ecocardiografía Doppler.

-La interpretación debe ser realizada por dos ecocardiografistas expertos.

-Tanto la capacidad funcional como la evaluación objetiva del estado del corazón deben informarse de acuerdo con los Criterios revisados de la NYHA para el diagnóstico de la enfermedad cardíaca.

La confirmación de la enfermedad valvular también puede ser proporcionada por los hallazgos histopatológicos de la endocarditis de Libman-Sacks en pacientes con LES concomitante.

En todos los casos anteriores, debe excluirse la presencia o antecedentes de fiebre reumática y endocarditis infecciosa.

4. Manifestaciones neurológicas

El SNC es un órgano blanco en el SAF, para explicar algunas de sus manifestaciones neurológicas se han involucrado mecanismos trombóticos y procesos inmunomediados.²⁷ Ver Anexo (Tabla IV)

Tabla 4. Manifestaciones neurológicas del SAF. (adaptado de Thomas Fleetwood, T. Front. Neurol. 9: 1001.)

TROMBÓTICAS	NO TROMBÓTICAS
Accidente cerebrovascular Accidente Isquémico Transitorio Trombosis Venosa Cerebral. Síndrome de vasoconstricción reversible	Cefalea Convulsiones Mielitis Transversa Demencia Disfunción Autonómica Neuropatía Periférica

Un estudio de pacientes con SAF, la presencia a largo plazo de IL fue factor de riesgo para demencia. En pacientes con LES, la elevación persistente de aFL se asocia con disfunción cognitiva.²⁸

Se estima que entre 40 y 80% de pacientes con SAF desarrolla algún grado de deterioro cognitivo, generalmente con un patrón subcortical.

La frecuencia de demencia se ha estimado en alrededor del 2.5% en pacientes con SAF.²⁹

En 70 pacientes con LES y mielitis transversa, se detectó aFL en 54%.¹⁸

La fisiopatología es incierta pero se han sugerido trastornos autoinmunes caracterizados por isquemia y necrosis dando como resultado vasculitis y trombosis arterial.^{28,30}

La prevalencia informada de anticuerpos aFL en pacientes con esclerosis múltiple oscila entre 2% y 88%, y es mayor durante las exacerbaciones.¹⁸

Se sugiere que, en un paciente con aFL positivos con manifestaciones neurológicas no relacionadas con criterios, el tratamiento antiplaquetario / anticoagulante durante 6 meses, esteroides y agentes inmunosupresores, podría ser razonable para el tratamiento de pacientes seleccionados, como los que tienen características atípicas de esclerosis múltiple o mielitis transversa.¹⁸

Se ha postulado la unión directa de aFL a antígenos localizados en el SNC y no un mecanismo trombótico. Teniendo en cuenta este mecanismo autoinmune/ inflamatorio, mencionado por de G. Espinoza, los fármacos antiplaquetarios o anticoagulantes no estarían específicamente indicados para aquellas manifestaciones neurológicas no vasculares del SAF.¹⁸

Pese a esto han descrito respuestas adecuadas al tratamiento anticoagulante en pacientes con LES, aFL y mielopatía; así como casos en los que el tratamiento anticoagulante no mostró ningún efecto terapéutico adicional agregando a inmunosupresores.^{17,18}

Según EULAR, para el tratamiento del LES con manifestaciones neuropsiquiátricas, los antiplaquetarios o anticoagulantes pueden considerarse en casos graves de pacientes con LES y aFL.

La prevalencia aproximada de convulsiones entre pacientes con SAF es 3,2 a 10%.

Además del ACV otros factores de riesgo asociado a convulsiones son: tabaquismo, LR y enfermedad valvular cardíaca.²⁸

4.1 Accidente cerebrovascular (ACV)

El ictus isquémico y el accidente isquémico transitorio (AIT) son manifestaciones comunes en el SAF, la prevalencia de ACV y AIT en pacientes con SAF

es 19.8 y 11.1%, respectivamente.³¹ Por otro lado, los aFL pueden detectarse en 13.5% de pacientes con ACV, con tasas más altas en jóvenes. Se ha sugerido que el SAF representa más del 20% de los casos en población joven.³²

Además de la oclusión de las arterias intracraneales, se ha descrito un patrón similar a la vasculitis, con sitios de estrechamiento y dilatación. Las alteraciones de las arterias extra-craneales parecen ser menos frecuentes.²⁸

La trombosis venosa cerebral (TVC) es rara, puede complicar el SAF o, en algunos casos, ser el síntoma de presentación. La presencia de aFL en pacientes sin LES con TVC ha sido informada en estudios previos. La positividad aCL se puede encontrar en 7 a 22% de los pacientes, y de todos los casos de ECV, el SAF representa 6 a 17%, siendo una de las afecciones protrombóticas más frecuentes.³³

4.2 Migraña

Prevalente en pacientes con SAFF, observado hasta en 20.2% de pacientes, no se ha encontrado asociación con un aFL específico. Los aFL son más frecuentes en pacientes con migraña vs pacientes controles (12 vs 3%), lo que sugiere un síntoma temprano de SAF o una comorbilidad. Se ha reportado que la migraña puede estar asociada con vegetaciones cardíacas.

Aunque no está claro, un posible mecanismo para la migraña y la asociación de SAF es la activación plaquetaria y las alteraciones en el metabolismo de la serotonina impulsadas por el SAF, lo que lleva a un desequilibrio neuroquímico central de este neurotransmisor implicado en la fisiopatología de la migraña.²⁸

Un metaanálisis que incluyó 1000 pacientes con SAF de 13 países Europeos, 53.1% con SAFF, 36.2% con SAF asociado a LES y 10.9% con SAF asociado con otras enfermedades, la migraña se describió principalmente en mujeres y fue la manifestación neurológica más frecuentemente, encontrada en 20%.⁹

García-Carrasco et al. evaluaron a pacientes latinoamericanos con SAF, 57% de SAFF, 35% de SAF asociado con lupus, 8% de SAF asociado con otras enfermedades, la migraña estuvo presente en 25% de los pacientes, y al momento del diagnóstico fue el síntoma neurológico más frecuente.

Un estudio latinoamericano (de Colombia, Ecuador y México) que incluyó a 100 pacientes con criterios

para SAF, comparó sus manifestaciones clínicas e inmunológicas con 538 caucásicos con SAF (de la cohorte Euro-fosfolípido), la prevalencia de migraña en ambos grupos fue del 18%.⁹

5. Compromiso cutáneo

La Livedo Reticularis (LR) se ha considerado como la manifestación cutánea más frecuente (25.5%), con una prevalencia similar en el SAF (31%) y SAF relacionado con LES (20%).^{16,34}

Se ha correlacionado retrospectivamente con aCL y trombosis arterial, pero no con trombosis venosa o morbilidad del embarazo. Diógenes et al., incluyó 21 pacientes con perfil de aFL positivo sin SAF y encontró 40% con características cutáneas, de estos el 7% tuvo LR.⁹ Aunque con menos frecuencia, otras manifestaciones cutáneas de SAF incluyen ulceraciones, lesiones pseudovasculíticas, gangrena digital, flebitis superficial, lesiones similares a la papulosis atrófica maligna, hemorragias subungueales en astilla y anetoderma.¹⁶

ANTICUERPOS

Los criterios de clasificación para SAF incluyen pruebas inmuno serológicas estándar para detectar IL, aCL/ β 2GPI (IgG – IgM).

Cada vez se describen más pacientes con características trombóticas y no trombóticas de SAF en los cuales estos anticuerpos son negativos reiteradas veces, postulando el diagnóstico de SAFSN. Antes de afirmar este diagnóstico debemos considerar 3 posibilidades: el diagnóstico de SAF es incorrecto y el paciente padece otra patología trombótica, error de laboratorio que produjo falsos negativos, y en cierto momento se negativizaron los títulos de anticuerpos a causa de tratamientos inmunosupresores u otros.^{13,35}

Sin embargo, existe un grupo de pacientes con manifestaciones clínicas de SAF en que aCL IgG - IgM, IL, β 2GPI IgG - IgM, son negativas habiendo excluido situaciones anteriores.

Incluso se han descrito casos de SAF catastrófico (SAFC) con anticuerpos clásicos negativos.³⁶

Meijide y col., en el 2013 sugirió que IgA β 2GPI podría ser útil en la identificación de pacientes con características clínicas de SAF que fueron negativos para isotipos IgG e IgM de aFL. Los autores recomendaron que los

isotipos IgA podrían analizarse cuando los pacientes son negativos para otros aFL y hay alta sospecha de SAF; sin embargo, de 5892 muestras de pacientes analizadas en este estudio, 57 (<1%) fueron positivas para anticuerpos IgA β 2GPI.³⁷

Pericleous y cols., evaluó la utilidad de IgG, IgM e IgA para cada aCL, β 2GPI y Dominio I en SAF en el suero de 230 pacientes, observó que las pruebas positivas para IgA β 2GPI dieron como resultado una mayor relación de riesgo para SAF en comparación con IgM a β 2GPI.^{38,39}

En pacientes con enfermedad de colágeno, aCL IgA se asoció con trombocitopenia, úlceras en piel y vasculitis siendo más prevalente en pacientes afroamericanos con LES. Por lo tanto, este isotipo parece identificar subgrupos de pacientes en lugar de agregar poder diagnóstico.¹⁶

La escasez de estudios prospectivos, variabilidad de resultados, y falta de estandarización en las técnicas, plantea dudas sobre la utilidad de los isotipos IgA de aFL para evaluar el riesgo de trombosis en pacientes con SAF.

Una evaluación retrospectiva de 23 combinaciones posibles de aFL mostró que la combinación de IL, β 2GPI y aPS / PT tiene la mejor precisión diagnóstica para SAF. La triple positividad (IL, β 2GPI, PS / PT) se asoció fuertemente con eventos clínicos (trombosis y / o pérdida de embarazo) vs otras combinaciones, incluso cuando se comparó con el perfil de criterios de Sapporo o Sydney.⁴⁰

1. Anticuerpo antiprotrombina

Biomarcador de morbilidad obstétrica y trombótica en pacientes con sospecha de SAF, detectado mediante ELISA. Los anticuerpos contra los complejos de protrombina y fosfatidilserina-protrombina pueden detectarse en el mismo paciente, cada uno de estos anticuerpos es parte de una población diferente de autoanticuerpos. Nuevos estudios clínicos respaldan su asociación con SAF.

El mecanismo por el cual los anticuerpos aPT inducen un estado procoagulante en pacientes con SAF es desconocido. Un modelo murino experimental realizado por Vega-Ostertag M, la inmunización con protrombina aumento el riesgo de trombosis en ratones expuestos, desarrollaron trombos más grandes y persistentes vs controles.⁴¹

Una revisión sistemática de datos disponibles sobre los anticuerpos contra la protrombina reveló una asociación entre aPS / PT y eventos trombóticos. Esta revisión estableció formalmente que aPS / PT son fuertes factores de riesgo para trombosis.^{32,19}

2. Anti fosfatilserina/protrombina (aPS/PT)

La presencia de estos anticuerpos se ha asociado con IL, mayor certeza en el diagnóstico de SAF y capacidad para predecir episodios trombóticos.

Al igual que los anticuerpos β 2GPI, los anticuerpos contra los complejos de fosfatidilserina-protrombina han sido capaces de inducir un estado procoagulante activando la ruta de la proteínaquinasa activada. El resultado pronóstico no es equivalente entre anticuerpos aPS/PT y aPT, habiéndose demostrado, en 7000 pacientes, que los primeros se asociaron con mayor intensidad a fenómenos trombóticos (OR 5.11; IC 95% 4.2 – 6.3) que la aPT (OR 1.82; IC 95% 1.44-2.75), lo que recalca la utilidad y necesidad de incorporar los anti PS/PT y no solo anti PT en la práctica clínica.⁴²

Hoxha A y cols., señaló que los anticuerpos aPS/PT IgG - IgM son factor de riesgo independientes para la presencia de aCL o trombosis en pacientes con SAF, también se encontró una prevalencia significativa de anticuerpos aPS / PT ($p = 0.043$) en pacientes con criterios para SAF.⁴³

La prevalencia de los anticuerpos aPS / PT fue significativamente mayor en mujeres con pre-eclampsia grave, eclampsia y HELLP. Estas complicaciones en un contexto de SAF podrían explicarse por la interacción entre aFL y células endoteliales que conducen a trombosis y manifestaciones microangiopáticas en la interfaz materno-fetal.⁴³

Litvinona E y cols., encontraron IgM e IgG aPS / PT en 65.8 y 43.9% de pacientes con SAF, respectivamente.

La aPS / PT mostró un odds ratio (OR) para trombosis 3 a 18 veces mayor vs grupo control.³⁹

3. Anti vimentina / cardiolipina

La vimentina es una proteína endotelial y conformacional del citoesqueleto. Se han descubierto formas de vimentina expresadas en la superficie de varios tipos de células: neutrófilos apoptóticos, células T, macrófagos activados, plaquetas y células endoteliales. El mecanismo de función de la vimentina aún es desconocido, pero se sabe que vimentina y cardiolipina pueden interactuar y formar un complejo inmunogénico. El complejo vimentina / cardiolipina forma parte de uno de los antígenos reconocidos por aFL en pacientes con resultados persistentemente negativos para aCL, IL y β 2GPI. Se demostró la presencia de anticuerpos contra este complejo en un 90% de los pacientes con SAF y hasta en la mitad de aquellos con SAFSN, estando totalmente ausentes en población sana,

explicando los fenómenos trombóticos por posible activación endotelial.⁴²

4. Anti anexina V

La anexina es una proteína producida por las células endoteliales y del sincitiotrofoblasto con propiedades anticoagulantes importantes. Se une al Ca^{++} circulante y a los fosfolípidos con carga electronegativa, evitando así la activación de la cascada de coagulación. Posee la capacidad de formar un cristal bidimensional sobre las bicapas de fosfolípidos para evitar que los factores de coagulación se unan a las superficies de los fosfolípido, forma una cubierta molecular protectora que aísla la superficie apical de las vellosidades placentarias de las proteínas de la coagulación circulantes. La actividad anticoagulante es una figura común de todas las anexinas fijadoras de Ca^{++} y puede ser explicada por su capacidad de secuestrar el Ca^{++} de la matriz fosfolipídica, sitio donde se produce la interacción con las proteínas coagulantes. En modelos murinos, la infusión de Ac anti-anexina V produce infarto placentario y pérdida del embarazo, indicando claramente que la anexina V es necesaria para el mantenimiento de la integridad placentaria. Actualmente existe cierta evidencia de que la propiedad anticoagulante de la anexina V podría tener una importancia biológica en pérdidas fetales recurrentes asociadas a SAF. Se ha sugerido que el desplazamiento de la anexina V de la superficie celular por los Ac anti-anexina V, hallados en el suero de pacientes con SAF, serían responsables del ambiente trombogénico y la consecuente pérdida fetal. Sin embargo, persisten algunas discrepancias con respecto a la asociación entre la presencia de estos Ac y el aborto recurrente en mujeres con SAF.^{44,45}

Nojima J y cols., informaron niveles elevados de anti-Anexina A5 en pacientes con SAF en comparación con otras enfermedades autoinmunes sistémicas con una frecuencia significativamente mayor de eventos trombóticos.⁴⁶

Recientemente, Galli y col., demostraron que los Ac anti-anexina V IgG pero no IgM, podrían estar relacionados con el aborto.^{47,48}

5. Anticuerpos dominio I β 2GPI

Cada uno de los 5 dominios de la β 2GPI funciona como un autoantígeno por separado.

Se ha establecido una asociación entre estos anticuerpos, en especial, Dominio I, con la presencia de IL y el desarrollo de fenómenos trombóticos.

Los anticuerpos dirigidos contra dominios IV y V de la β 2GPI no se han relacionado estadísticamente con desenlaces clínicos obstétricos y trombóticos. Se ha encontrado que la prevalencia de este anticuerpo es significativamente mayor en pacientes con un evento trombótico agudo. El riesgo de desarrollar trombosis luego de una cirugía es significativamente mayor (HR 6.72) en pacientes portadores de este anticuerpo.⁴⁹

Un estudio internacional y multicéntrico encontró asociación entre la presencia de $\alpha\beta$ 2GPI-D1 y antecedentes de trombosis (principalmente venosa) en una cohorte de pacientes. En general, los datos disponibles apoyan un papel importante para los anticuerpos β 2GPI-D1 como biomarcador para SAF; sin embargo, el papel de estos anticuerpos en la práctica clínica de rutina requiere verificación adicional.³¹

6. Anti fosfaditil-etanolamina (PE)

La PE se encuentra principalmente en las membranas plasmáticas de los mamíferos y representa del 20% al 50% del total de fosfolípidos. Funciona como anticoagulante, mejorando la actividad de la proteína C activada en las reacciones de coagulación sanguínea, disminuyendo la función procoagulante e inhibiendo el complejo Xa-protrombina.⁵⁰

Varios estudios han analizado la relación entre la aPE y trombosis, incluso lo han postulado como posible criterio de laboratorio diagnóstico de SAF.

En un estudio, se confirmó la positividad para los anticuerpos antifosfolípidos en el 58,3% de los pacientes con SAFSN, detectando anticuerpos anti-PE en el 30,5% de estos, sin embargo la utilidad de este anticuerpo en pacientes con SAF sigue siendo controvertida.⁵⁰

Se han realizado pocos estudios de pacientes con aPE y pérdidas fetales, la mayoría de estos han demostrado que el aPE es significativamente más frecuente en pacientes con pérdidas obstétricas tempranas que en mujeres sanas. Sugi et al. informaron una asociación más fuerte entre embarazos con pérdidas recurrentes y aPE que con anticuerpos contra los fosfolípidos aniónicos, aCL o IL, en 139 mujeres con pérdidas tempranas de embarazos con una prevalencia del 31,7%. En una amplia cohorte de 1554 mujeres, Gris et al.,⁵⁰ la aPE estaba altamente asociada con pérdida fetal temprana. Se realizó un estudio prospectivo sobre la prevalencia de diversos aFL en mujeres infértiles, de una serie de 101 mujeres infértiles, el 39,6% fue persistentemente positivo para aFL y, entre ellas, el aPE fue significativamente más frecuente, con una prevalencia de 67,5%.⁵¹

CONCLUSIÓN

—
 El diagnóstico de SAF sigue siendo un desafío médico. En esta revisión se remarca la importancia de reconocer y tener presente manifestaciones clínicas y anticuerpos no convencionales, que aunque no forman parte de los criterios de clasificación para SAF tienen importancia a la hora de tomar una conducta terapéutica frente a un paciente con sospecha de SAF.

Estudios recientes y con gran número de pacientes demostraron la existencia de nuevos anticuerpos involucrados en la patogenia del SAF, pero pese a su relevancia clínica, la estandarización y las limitaciones técnicas de estos no ha permitido su inclusión dentro de criterios de clasificación, tema aún controvertido.

REFERENCIAS

-
1. Lopes MRU, Danowski A, Funke A, Rêgo J, Levy R, Andrade DCO de. Update on antiphospholipid antibody syndrome. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 13];63(11):994–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-42302017001100994&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 2. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1992 Dec 15;117(12):997–1002. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-117-12-997>
 3. Demir K, Görgün S. *Autoimmune Diseases and Diagnostic Approaches* [Internet]. Cambridge Scholars Publishing; 2021. 562 p. Available from: <https://play.google.com/store/books/details?id=S8U4EAAAQBAJ>
 4. Lopes MRU, Danowski A, Funke A, Rêgo J, Levy R, Andrade DCO de. Update on antiphospholipid antibody syndrome. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 13];63(11):994–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-42302017001100994&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 5. Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome [Internet]. Vol. 9, *Autoimmunity Reviews*. 2010. p. A299–304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.013>

6. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014 Aug;13(8):795–813. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.02.003>
7. Alessandri C, Conti F, Conigliaro P, Mancini R, Massaro L, Valesini G. Seronegative Autoimmune Diseases [Internet]. Vol. 1173, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009. p. 52–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04806.x>
8. Hughes GRV, Khamashta MA. “Seronegative antiphospholipid syndrome”: an update [Internet]. Vol. 28, *Lupus*. 2019. p. 273–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319826358>
9. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015 May;14(5):401–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.002>
10. Zen M, Canova M, Campana C, Bettio S, Nalotto L, Rampudda M, et al. The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2011 Apr;10(6):305–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.11.009>
11. Granados J, Vargas-Alarcón G, Drenkard C, Andrade F, Melín-Aldana H, Alcocer-Varela J, et al. Relationship of anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome to HLA-DR7 in Mexican patients with systemic lupus erythematosus (SLE) [Internet]. Vol. 6, *Lupus*. 1997. p. 57–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339700600108>
12. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA. Independent validation of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome [Internet]. Vol. 72, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013. p. 142–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201985>
13. Nayfe R, Uthman I, Aoun J, Saad Aldin E, Merashli M, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* [Internet]. 2013 Aug 1;52(8):1358–67. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/ket126>
14. Cervera R, Conti F, Doria A, Iaccarino L, Valesini G. Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2012 Jun;11(8):581–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.017>
15. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [Internet]. Vol. 84, *Blood*. 1994. p. 4203–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v84.12.4203.bloodjournal84124203>
16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* [Internet]. 2006 Feb;4(2):295–306. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
17. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: “extra-criteria” manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2017 Sep;13(9):548–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.124>
18. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2015 Oct;11(10):586–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.88>
19. Diz-Küçükkaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalçacı M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study [Internet]. Vol. 98, *Blood*. 2001. p. 1760–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v98.6.1760>
20. de Azevedo FVA, Maia DG, de Carvalho JF, Rodrigues CEM. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int* [Internet]. 2018 Oct;38(10):1777–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4040-2>
21. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, Grünfeld JP, Piette JC, et al. The Intrarenal Vascular Lesions Associated with Primary Antiphospholipid Syndrome [Internet]. Vol. 10, *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999. p. 507–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.v103507>

22. Shah R, Brodsky SV, Hebert L, Rovin BH, Nadasdy T, Satoskar AA. Zonal cortical scarring and tubular thyroidization in kidney biopsies of patients with SLE—histologic indicator for antiphospholipid antibodies. *Lupus* [Internet]. 2018 Dec;27(14):2236–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318809177>
23. Lupus Anticoagulant Associated with Renal Thrombotic Microangiopathy and Pregnancy-Related Renal Failure [Internet]. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1988. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068246>
24. Lerma EV, Rosner M. *Clinical Decisions in Nephrology, Hypertension and Kidney Transplantation* [Internet]. Springer Science & Business Media; 2012. 676 p. Available from: <https://play.google.com/store/books/details?id=buSjLdvrwXYC>
25. Schiller NB, Foster E, Redberg RF. Transesophageal echocardiography in the evaluation of mitral regurgitation. The twenty-four signs of severe mitral regurgitation. *Cardiol Clin* [Internet]. 1993 Aug;11(3):399–408. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8402769>
26. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies [Internet]. Vol. 114, *Thrombosis Research*. 2004. p. 501–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2004.06.026>
27. Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Nov 26;9:1001. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.01001>
28. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* [Internet]. 2018 Aug;27(9):1404–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318776110>
29. Ceresa C, 1 Department of Pharmaceutical Sciences, del Piemonte Orientale “A. Avogadro” U, Novara, Italy, Tessarolo F, et al. Inhibition of *Candida albicans* biofilm by lipopeptide AC7 coated medical-grade silicone in combination with farnesol [Internet]. Vol. 5, *AIMS Bioengineering*. 2018. p. 192–208. Available from: <http://dx.doi.org/10.3934/bioeng.2018.3.192>
30. Kovacs B. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature [Internet]. Vol. 59, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000. p. 120–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.2.120>
31. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe [Internet]. Vol. 18, *Lupus*. 2009. p. 889–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309106832>
32. Bertolaccini ML, Sanna G. The Clinical Relevance of Noncriteria Antiphospholipid Antibodies. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2018 Jul;44(5):453–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1601328>
33. Shlebak A. Antiphospholipid syndrome presenting as cerebral venous sinus thrombosis: a case series and a review: Table 1 [Internet]. Vol. 69, *Journal of Clinical Pathology*. 2016. p. 337–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203077>
34. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients [Internet]. Vol. 46, *Arthritis & Rheumatism*. 2002. p. 1019–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10187>
35. Merashli M, Noureldine MHA, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: an update [Internet]. Vol. 45, *European Journal of Clinical Investigation*. 2015. p. 653–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12449>
36. Conti F, Capozzi A, Truglia S, Lococo E, Longo A, Misasi R, et al. The mosaic of “seronegative” antiphospholipid syndrome. *J Immunol Res* [Internet]. 2014 Mar 17;2014:389601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/389601>
37. Meijide H, Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The clinical relevance of IgA anticardiolipin and IgA anti- β 2 glycoprotein I antiphospholipid antibodies [Internet]. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews*. 2013. p. 421–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.002>
38. Pericleous C, Ferreira I, Borghi O, Pregnolato F, McDonnell T, Garza-Garcia A, et al. Measuring IgA Anti- β 2-Glycoprotein I and IgG/IgA Anti-Domain I Antibodies Adds Value to Current Serological Assays for the Antiphospholipid Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 2;11(6):e0156407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0156407>

39. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel Y, de Luna G, Dragon-Durey MA. Prevalence and Significance of Non-conventional Antiphospholipid Antibodies in Patients With Clinical APS Criteria. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Dec 14;9:2971. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02971>
40. Sciascia S, Murru V, Sanna G, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities [Internet]. Vol. 10, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012. p. 2512–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12014>
41. Vega-Ostertag M, Liu X, Kwan-Ki H, Chen P, Pierangeli S. A human monoclonal anti-prothrombin antibody is thrombogenic in vivo and upregulates expression of tissue factor and E-selectin on endothelial cells [Internet]. Vol. 135, *British Journal of Haematology*. 2006. p. 214–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06283.x>
42. Ardila-Suarez O, Gómez-Puerta JA, Khamashta MA. [Diagnosis of antiphospholipid syndrome: From an historical perspective to the emergence of new autoantibodies]. *Med Clin* [Internet]. 2016 Jun 17;146(12):555–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.005>
43. Hoxha A, Mattia E, Tonello M, Grava C, Pengo V, Ruffatti A. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies as biomarkers to identify severe primary antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2017 May 1;55(6):890–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2016-0638>
44. Božič B, Irman Š, Gašperšič N, Kveder T, Rozman B. Antibodies against annexin A5: Detection pitfalls and clinical associations [Internet]. Vol. 38, *Autoimmunity*. 2005. p. 425–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/08916930500288356>
45. Römisch J, Schorlemmer U, Fickenscher K, Pâques EP, Heimburger N. Anticoagulant properties of placenta protein 4 (Annexin V) [Internet]. Vol. 60, *Thrombosis Research*. 1990. p. 355–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0049-3848\(90\)90218-2](http://dx.doi.org/10.1016/0049-3848(90)90218-2)
46. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H, Machii T, et al. Anti-prothrombin antibodies combined with lupus anti-coagulant activity is an essential risk factor for venous thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus [Internet]. Vol. 114, *British Journal of Haematology*. 2001. p. 647–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02950.x>
47. Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, Marfisi RM, Finazzi G, Marchioli R, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study [Internet]. Vol. 110, *Blood*. 2007. p. 1178–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-01-066043>
48. Omar G, Mohamed FI, Sadek HA, Mamdouh AS. Diagnostic value of anti-annexin A5 antibodies in seropositive versus seronegative antiphospholipid syndrome patients [Internet]. Vol. 40, *The Egyptian Rheumatologist*. 2018. p. 111–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2017.07.003>
49. Pérez D, Stojanovich L, Naranjo L, Stanisavljevic N, Bogdanovic G, Serrano M, et al. Presence of Immune Complexes of IgG/IgM Bound to B2-glycoprotein I Is Associated With Non-criteria Clinical Manifestations in Patients With Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Nov 20;9:2644. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02644>
50. Sanmarco M. Clinical significance of antiphosphatidylethanolamine antibodies in the so-called “seronegative antiphospholipid syndrome.” *Autoimmun Rev* [Internet]. 2009 Dec;9(2):90–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.03.007>
51. Sanmarco M, Bardin N, Camoin L, Beziane A, Dignat-George F, Gamarre M, et al. Antigenic Profile, Prevalence, and Clinical Significance of Antiphospholipid Antibodies in Women Referred for in Vitro Fertilization [Internet]. Vol. 1108, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007. p. 457–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1422.048>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedad de Kawasaki: Definición, etiología, diagnóstico y manejo de la fase aguda

Cristina N. Herrera,¹ Javier Tomalá-Haz²

¹Servicio de Reumatología, Hospital Roberto Gilbert Elizalde.
Guayaquil, Ecuador.

²Servicio de Reumatología, Hospital Francisco Ycaza Bustamante.
Guayaquil, Ecuador.

Kawasaki disease: Definition, etiology, diagnosis and management of the acute phase

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Kawasaki

KEYWORDS

Kawasaki disease

CORRESPONDENCIA

Cristina Herrera
cristinaherrera227@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

Propósito de la revisión: Proveer una actualización en la patogénesis, diagnóstico, factores de riesgo y tratamientos en la Enfermedad de Kawasaki (EK). Hacer una reseña sobre Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico, sus similitudes y diferencias con la EK.

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre, fue descrita por primera vez en el año 1967. Afecta principalmente a niños menores de 5 años y representa la principal causa de cardiopatía adquirida en niños. A raíz de su descripción al no haber ninguna prueba diagnóstica patognomónica, se idearon criterios diagnósticos tanto por la Sociedad Japonesa como por la Academia Americana del Corazón. Estos criterios han sido modificados en el tiempo, y describen a la enfermedad como Kawasaki completo, incompleto y atípica, basándose en las características clínicas (fiebre, exantema polimorfo, conjuntivitis no purulenta, labios eritematosos y/o lengua aframbuesada, edema de manos y pies o descamación palmo-plantar, adenopatía cervical de más de 1,5 cm de preferencia unilateral) y datos de laboratorio (leucocitosis, anemia, trombocitosis, PCR alta, transaminasas altas, hipoalbuminemia, piuria estéril). La etiopatogenia es desconocida, aunque ya se ha encontrado ciertos genes asociados, y se sabe que la respuesta inmune involucrada es la innata y la adaptativa. El ecocardiograma inicial es importante pero no debe retrasar el tratamiento en caso de ya contar con el diagnóstico. El tratamiento oportuno con inmunoglobulina G (IGIV) endovenosa y aspirina, permite disminuir la incidencia de anomalías coronarias de un 25% a un 5%. Actualmente, la dosis de aspirina está siendo motivo de revisión. El 15% de los pacientes son refractarios a la IGIV, en ellos

se han usado una segunda dosis de IGIV, corticoterapia, infliximab, ciclosporina. La PCR y la eritrosedimentación alta son factores predictores de anormalidad de las arterias coronarias.

ABSTRACT

—
Purpose of review: To provide an update on the pathogenesis, diagnosis, risk factors and treatments of Kawasaki Disease (KD). Review Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome, its similarities and differences with KD.

Kawasaki disease is a vasculitis of small and medium vessels, it was first described in 1967. It mainly affects children under 5 years of age and represents the main cause of acquired heart disease in children. As a result of its description, as there was no pathognomonic diagnostic test, diagnostic criteria were devised by both the Japanese Society and the American Heart Academy. These criteria have been modified over time, and describe the disease as complete or incomplete, based on clinical features (fever, polymorphic exanthema, nonpurulent conjunctivitis, erythematous lips and/or raspberry tongue, edema of the hands and feet, or scaling palmo-plantar, cervical adenopathy \geq 1.5 cm mostly unilateral) and laboratory data (leukocytosis, anemia, thrombocytosis, high CRP, high transaminases, hypoalbuminemia, sterile pyuria). The etiopathogenesis is unknown, although certain associated genes have already been found, and it is known that the immune response involved is innate and adaptive. The initial echocardiogram is important but should not delay treatment if the diagnosis is already established. Timely treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG) and aspirin allows the incidence of coronary abnormalities to be reduced from 25% to 5%. Currently, the dose of aspirin is being reviewed. 15% of patients are refractory to IVIG, in whom a second dose of IVIG, corticotherapy, infliximab, cyclosporine have been used. CRP and high erythrocyte sedimentation rate are predictors of coronary artery abnormality.

INTRODUCCIÓN

—
La enfermedad de Kawasaki (EK) fue descrita por Tomisaku Kawasaki en 1967, en Japón. Es una vasculitis sistémica inflamatoria aguda, autolimitada, de etiología desconocida que afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre. Afecta principalmente a niños menores de 5 años, sin embargo, también

hay informes de EK en recién nacidos, adolescentes e incluso en adultos. Representa la principal causa de cardiopatía adquirida en niños, prevalente en Japón con una incidencia de 90-250 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años. En niños blancos la incidencia es más baja 13,7 por 100.000 niños <5 años. En EE. UU. 25 por 100.000 niños <5 años son hospitalizados al año. Melonari y col reportaron en Argentina una incidencia anual de 4 casos por cada 100.000 consultas. En Chile, la incidencia es de 6,8 por 100.000 niños \leq 5 años. En Ecuador, hay pocos artículos publicados sobre la EK, Alomia y Gordillo publicaron un estudio monocéntrico encontrando que, de 6129 ecocardiogramas realizados en 7 años, 95 pacientes correspondían a EK (1,5%), de ellos 4 pacientes (4%) tuvo aneurismas coronarios.^{1,2,3,4}

Se han planteado varias teorías de etiopatogenia, entre ellas: La activación de respuestas inmunes abarca innata como adaptativa-, con sobreproducción de citocinas y activación de células endoteliales.^{2,1}

El diagnóstico se confirma con criterios clínicos lo que implica un desafío. [2][5]. La administración de inmunoglobulina G endovenosa (IGIV) junto con aspirina es eficaz para reducir la ocurrencia de anomalías de las arterias coronarias (AAC), la cual disminuye del 25-30% al 2-5%. Hasta el 15-20% de pacientes con EK no responden al tratamiento con IGIV y estos individuos tienen una mayor tasa de desarrollo de anomalías de las arterias coronarias, si bien todos los pacientes diagnosticados deben seguir protocolos de evaluación cardiológica según las guías de cada país.⁶

METODOLOGÍA

—
En este artículo de revisión, realizamos una búsqueda en MEDLINE a través de PubMed con los términos MeSH: “Kawasaki disease” en combinación con los términos: “children”, “Paediatric Systemic Inflammatory Disease”. Se tomó como filtros año de publicación \leq 5 años, metaanálisis, estudios randomizados controlados y artículos de revisión. También buscamos en la base de datos Cochrane Library y Scielo, con la palabra clave “Enfermedad de Kawasaki”. Finalmente, realizamos una búsqueda bibliográfica secundaria a partir de cada artículo para incluir más estudios o informes no identificados previamente.

RESULTADOS

Etiopatogenia

Los determinantes genéticos tienen un rol en la predisposición de los niños a tener EK. Las diferencias étnicas son llamativas, es 20 veces más frecuente en Asia. Xie et al identificaron 16 polimorfismos genéticos asociados a susceptibilidad a EK (ACE, BLK, CASP3, CD40, FCGR2A, FGB, HLA-E, IL1A, IL6, ITPKC, LTA, MPO, PD1, SMAD3, CCL17 and TNF gene) y 10 polimorfismos genéticos asociados a AAC (BTNL2, CASP3, FCGR2A, FGF23, FGB, GRIN3A, HLA-E, IL10, ITPKC and TGFBR2). Muchos de estos genes son activadores o inhibidores de linfocitos (BLK, BTNL2, CD40, HLA-E, CASP3, ITPKC, PD-1).^{7,8,9}

El gen FCGR2A que codifica un receptor del fragmento Fc de tipo IIa de baja afinidad, se ha hallado tanto en europeos como en asiáticos, aunque su asociación con AAC fue detectada solo en asiáticos. Recientemente un análisis en la población europea reveló que el haplotipo FCGR2C-ORF está asociado a EK, esta variante virtualmente no existe en Asia.⁸

Varios informes epidemiológicos y clínicos han sugerido que la EK puede desencadenarse por enfermedades infecciosas, entre ellos: Mycoplasma, Chlamydia, Streptococci o Staphylococci y virus como adenovirus, virus de Epstein-Barr y parvovirus, virus sincitial respiratorio, Influenza A y B, y Metapneumovirus y la EK.^{10,11,12}

Muchos estudios han analizado la asociación entre SARS-COV-2 y el Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico con resultados conflictivos. Un metaanálisis evaluó 10 estudios observacionales donde encontraron tuvieron mayor riesgo de desarrollar EK quienes tenían infección por Coronavirus humano (HCoV) (OR: 2.3, p = 0,03). La evidencia GRADE fue de "certeza baja". De allí que existe una "certidumbre baja" de la evidencia que sugiere un mayor riesgo de EK en niños infectados con HCoV, siendo necesarios más estudios prospectivos multicéntricos para apoyar o refutar este hallazgo.¹³

Nagata et al identificaron algunos gatillos, cocos Gram positivos y bacterias Gram negativas, Los autores especularon que estas cepas podrían producir el superantígeno HSP60, induciendo así la secreción de citoquinas proinflamatorias de las células mononucleares de los huéspedes.^{8,14} Estudios troposféricos del patrón del viento sobre Japón sugiere que toxinas fúngicas y

otros antígenos microbianos podrían ser llevadas en los vientos desde el Noreste de China, siendo los responsables de la distribución estacional típica de la EK, estos mismos vientos pueden ser los responsables del patrón observado en el área del Pacífico.^{8,15}

Respecto a la fisiopatogenia, en la EK los mediadores Th17 y Th1 IL6, IL17A, TNF- α e IP10 aumentan de manera prominente, esto ha llevado al uso de terapias biológicas como los anti TNF o anti IL1, especialmente en pacientes refractarios a la IGIV en quienes la hipercitocinemia es importante. La vasculitis en la EK está mediada por una respuesta de hiperinflamación debida al desequilibrio Th17/Treg, presumiblemente asociado a variantes genéticas de HLA, Fc γ RIIA, y/o desregulación epigenética.¹⁶

Los niveles bajos de vitamina D se han relacionado con la hiperinflamación en SARS-COV2 y con complicaciones trombóticas, también se ha demostrado que está asociada a EK refractaria y a AAC. Además de la vitamina D, la microbiota intestinal coordina a las células madre mesenquimales, de allí que se sugiere que la vitamina D podría adoptarse como tratamiento para la EK.¹⁶

En resumen, la etiología de la EK es multifactorial involucrando tanto factores genéticos, ambientales y gatillos infecciosos.

DIAGNÓSTICO

Hasta el momento no existe una prueba diagnóstica confirmatoria y el diagnóstico se basa en criterios clínicos, establecidos por el Comité de Investigación del Ministerio de Salud de Japón y adaptados por la Academia Americana del Corazón, el National Institute for Health and Care Excellence de Reino Unido, en Australia, entre otros.^{1,2,5,17,9}

Enfermedad de Kawasaki completo

Se basa en la presencia de 5 días de fiebre y la presencia de ≥ 4 de las 5 características clínicas principales: 1. Eritema y agrietamiento de labios, lengua aframbuesada, y/o eritema de mucosa oral y faríngea; 2. Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado; 3. Erupción maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme; 4. Eritema y edema de las manos y los pies en fase aguda y/o descamación periungueal en fase subaguda; y 5. Linfadenopatía cervical (1,5 cm

de diámetro), generalmente unilateral. Una historia clínica detallada puede revelar que más de una de las características clínicas estuvieron presentes durante la enfermedad, pero se resolvieron durante el tiempo.^{1,18}

Enfermedad de Kawasaki incompleto

Se considera como EK incompleta a la presencia de fiebre de 5 días de duración o más y presencia de ≥ 2 de los criterios clínicos previamente referidos, O fiebre de más de 7 días sin explicación; junto con proteína C reactiva (PCR) ≥ 30 mg/L y/o velocidad de sedimentación globular (VSG) ≥ 40 mm/h y, al menos, tres de las siguientes alteraciones analíticas: albúmina ≤ 3 g/dl, anemia para la edad, elevación de transaminasas, plaquetas tras el 7° día $\geq 450.000/\text{mm}^3$, leucocitos totales $\geq 15.000/\text{mm}^3$ y piuria estéril ≥ 10 leucocitos/campo O un ecocardiograma positivo.¹

La incidencia de la EK incompleto es diferente según las regiones, en EE. UU. y Canadá 23%, Austria 25%, Turquía 33% y Japón 20%, las diferencias pudieran estar en relación con las características étnicas de cada población.^{6,18}

El eritema o edema de la cicatriz de la BCG (Bacille Calmette Guérin) es frecuente en la EK, pero mucho más en los casos de EK incompleta. Usualmente son niños menores de 1 año, tienen mayor riesgo de ser refractarios a la IGIV y más riesgo de complicaciones cardíacas.^{19,20}

Enfermedad de Kawasaki atípica

El término Kawasaki atípico debería reservarse para aquellos pacientes, que presentan manifestaciones asociadas que generalmente no se observan en la EK. En el curso atípico, debemos tener presentes los siguientes datos útiles para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki: pacientes menores de un año o escolares y adolescentes, fiebre que dura más de 9 días, exantema en piel por largos periodos de tiempo, problema renal o hepático, dolor abdominal agudo, hidrops de vesícula biliar, hepatitis, colangitis, pancreatitis, meningitis aséptica, uveítis anterior, hipoacusia, artritis, uretritis, derrames pleurales, parálisis de nervios faciales, eritema del sitio de aplicación de BCG (vacuna contra la tuberculosis). Es probable que en la medida en que se acumulen evidencias clínicas, esta condición de atipia quedará más claramente definida.^{3,5,21}

Por otro lado, se ha demostrado que en niños con cua-

ros atípicos e incompletos son más frecuentes los aneurismas coronarios y otras complicaciones cardíacas, además de que se manifiestan con mayor gravedad y pueden tener un peor pronóstico, incluyendo alta tasa de mortalidad: hasta 41 % en los niños con aneurismas de las arterias coronarias. Los pacientes con una presentación atípica por lo general tienen retraso en el diagnóstico y, consecuentemente, en el tratamiento.^{5,21}

Enfermedad de Kawasaki con shock

En los últimos años, los niños con EK han desarrollado complicaciones graves, como shock e insuficiencia cardíaca, y Kanegaye et al. definieron esta EK hemodinámicamente inestable como síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki (SSEK), con el criterio específico de la presencia de una presión arterial sistólica por debajo del 20% de la presión arterial sistólica media en niños normales de la misma edad, o signos de alteración de la perfusión en la circulación periférica. La mayoría de los estudios en SSEK son informes de casos o análisis clínicos retrospectivos de muestras pequeñas, y las descripciones de su clínica las características varían unas de otras. Un estudio con el tamaño de muestra más grande en China provino de Taiwán, con una incidencia de SSEK en EK de 1,45%³, mucho menor que el ~2,8–5,3% informado en los Estados Unidos.²²

Enfermedad de Kawasaki refractario o resistente

Aproximadamente el 10–20 % de los pacientes con EK tienen fiebre persistente 36 – 48 horas después del tratamiento con IGIV y aspirina, estos pacientes se conocen como refractarios o resistentes.^{18,23}

ECOCARDIOGRAFÍA

El ecocardiograma es el estudio de imagen principal para la evaluación de los pacientes con EK porque es no invasiva, y tiene una alta sensibilidad y especificidad en detectar anomalías de las coronarias. El ecocardiograma inicial se debe realizar tan pronto como se establece el diagnóstico, pero el iniciar el tratamiento no debe ser demorado por la espera de este estudio. El estudio inicial establece una base para el seguimiento y monitorización. Un ecocardiograma normal no descarta el diagnóstico.¹

Los criterios para definir las AAC han sido definidos

por el Ministerio de Salud Japonés basados en valores absolutos de las medidas de las arterias coronarias entre pacientes de diferentes grupos etáreos. El concepto de Z-score fue introducido hace varios años para comparar el diámetro de las coronarias con el área de superficie corporal, y midiendo la desviación estándar desde el promedio en unidades Z, usando normogramas específicos (www.parameterZ.com). Esta recomendada para la coronaria derecha, descendente anterior izquierda, coronaria izquierda, y para otras estructuras como el anillo aórtico y la aorta ascendente. Un Z score < 2.5 es normal, y es patológico si ≥ 2.5 , se denomina ectasia o aneurisma dependiendo de las características morfológicas halladas. También es posible encontrar derrame pericárdico, valvulopatías o miocardiopatías.^{3,24}

En la tabla 1 se resumen las alteraciones de las arterias coronarias.

Tabla 1. Clasificación de los aneurismas coronarios en la fase aguda de la EK.

DILATACIÓN: DIÁMETRO ≥ 2.5 SD
<p>Aneurisma pequeño: Dilatación localizada de un diámetro interno de ≤ 4 mm (en niños ≥ 5 años: el diámetro interno de un segmento es $\geq 1,5$ veces más grande comparado con el segmento adyacente) Z-Score ≥ 2.5 a < 5</p>
<p>Aneurisma mediano: Aneurisma con un diámetro interno > 4 mm y < 8 mm (en niños ≥ 5 años: el diámetro interno de un segmento es 1.5~ 4 veces más grande comparado con el segmento adyacente) Z-score = 5 a <10</p>
<p>Aneurisma gigante: Aneurisma con un diámetro interno de ≥ 8 mm (en niños ≥ 5 años: el diámetro interno de un segmento es ≥ 4 veces más grande comparado con el segmento adyacente) Z-score ≥ 10</p>

Tomado de Marchesi et al. *Italian Journal of Pediatrics* (2018) 44:102
Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part 1 - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase.³

FACTORES DE RIESGO

Es de importancia poder predecir qué pacientes tendrán más riesgo de desarrollar anomalías coronarias, así como si serán refractarios a la primera dosis de IGIV, para que así ellos pudieran beneficiarse con tratamientos más agresivos que eviten la aparición de AAC.

Los Score de puntuación de Harada, Kobayashi, Sano y Egami que han sido ideados para evaluar el riesgo, no

son tan sensibles y específicos en otras poblaciones como lo fueron en la población japonesa. Además, tienen el inconveniente que incorporan demasiados indicadores y nunca han sido revisados sistemáticamente.^{3,9,25}

Varios estudios entre ellos metaanálisis han identificado los factores de riesgo asociados con resistencia a la IGIV: el rash polimorfo o el edema de extremidades, la anemia, hipoalbuminemia, trombocitopenia, VSG alta, bilirrubina alta, TGP alta y la leucocitosis. El sexo masculino, hiponatremia, TGO y PCR alta fueron confirmadas como factores de riesgo a favor de la refractariedad a la IGIV en países asiáticos, pero no asiáticos.²⁶

Li et al encontraron factores similares: VSG elevada, anemia, trombocitopenia, alteraciones de la mucosa oral, linfadenopatías, edema de extremidades, rash polimorfo, administración temprana de IGIV antes del día 4 de enfermedad.^{27,28,29}

Melonari y col encontraron que la PCR y la VSG son buenos predictores de compromiso coronario.² Otros autores han encontrado factores de riesgo similares: edad menor de 1 año, PCR, VSG alta, anemia, leucocitosis, el EK refractario.^{6,30}

El radio Neutrófilos Linfocitos (NLR) y el radio Plaquetas (PLR) neutrófilos son biomarcadores para detectar EK refractaria, ambos se encuentran más altos en el grupo resistente a IVIG que en el grupo respondedor. La combinación de ambos ($NLR \geq 4,11$ y $PLR \geq 119$) fue un mejor predictor que por separado.^{30,31}

TRATAMIENTO

Inmunoglobulina endovenosa

En la década de los 80 se inició su uso, después de que Estudios Aleatorizados Controlados realizados tanto en Japón como en EE. UU. constataran su evidente eficacia. Respecto a la dosificación, Newburger y col en un estudio aleatorizado controlado compararon la dosis fraccionada 400 mg/Kg/día por 5 días versus dosis única de 2 g/Kg, la dosis única mostró ser mejor, menos duración de la fiebre y menos aparición de AAC. El tiempo ideal de aplicación es entre el 7mo y 10mo día.^{1,32,18} Su uso en el día 5 de enfermedad o antes ha sido asociado a refractariedad a la IGIV, pero podría tener un efecto protector para la aparición de ACC.²⁵ Si el diagnóstico es hecho después del día 10 de enfermedad, la AHA recomienda tratarla si la fiebre

continua o si hay presencia de aneurismas o si hay evidencia de inflamación en el laboratorio.^{33,1}

Dados los costos elevados de la IGIV y la alta incidencia en los países asiáticos de EK, He et al analizaron la eficacia de la IGIV administrándola a dosis de 2 g/Kg, 1 g/Kg/día por 2 días, 1g/Kg dosis única; encontrando que no había diferencias en la incidencia de AAC. Aunque los pacientes que recibían 1 g/kg de IVIG tenían más probabilidades de ser resistentes a una segunda dosis de IVIG, $p=0,030$.³⁴

La velocidad de infusión también ha sido analizada, la eficacia y seguridad de la IVIG administrada durante 12 h (doble velocidad) fueron similares a las administradas en 24 h (velocidad de referencia).^{35,3}

Dentro de los eventos secundarios están la cefalea, fiebre, mialgias. Meningitis aséptica (0-1% de pacientes). Otros eventos raros son la anafilaxia, nefrotoxicidad y los eventos trombóticos.³⁴

Acido acetilsalicílico (aspirina)

Dos diferentes dosis antiinflamatorias han sido usadas en EK. Preocupados por los eventos adversos en Europa y Japón se usan dosis de 30-50 mg/Kg/día a veces llamada dosis intermedia en vez de los 80-100 mg/Kg/día que se usan en EEUU. Los eventos adversos incluyen toxicidad hepática, gastritis, sangrado digestivo, pérdida de la audición neurosensorial y Síndrome de Reye. Un argumento que apoya el uso de altas dosis es que los niveles terapéuticos de salicilatos son difíciles de alcanzar en la fase aguda de la EK por la absorción alterada resultante de la hipoalbuminemia y el aumento de excreción renal. Ho et al hicieron una revisión sistemática de 6 estudios retrospectivos observacionales, sin encontrar reporte de eventos adversos.³⁶

Dos metaanálisis (Jia et al y el de Zheng et al) analizaron cohortes retrospectivas encontraron que no hubo diferencias entre dosis baja (3-5 mg/kg/día) y dosis más altas (>30 mg/kg/día) de aspirina, en términos de incidencia de AAC, resistencia a IVIG, y los días de hospitalización. Aunque Jia et al encontraron que los pacientes que usaron alta dosis tuvieron una resolución algo más rápida de la fiebre ($p=0.04$).^{37,8}

Un reciente estudio prospectivo, randomizado, open label, realizado en Irán llegó a la misma conclusión, no había diferencia estadísticamente significativa en la

frecuencia de anomalías de las arterias coronarias, entre el grupo que recibió Aspirina a alta dosis versus el grupo control, usando la dosis de IGIV a 2g/Kg/dosis ($p = 0.151$).³⁸

Aun las guías de la Reino Unido, Japón y EEUU recomiendan la dosis alta de aspirina en la fase aguda de la EK.^{36,1} Ante la evidencia de los hallazgos, muchos autores recomiendan el uso de dosis de 3-5 mg/Kg/día desde el inicio hasta completar 6 a 8 semanas.³⁹

Infliximab

El infliximab se ha usado de forma efectiva y segura como tratamiento de segunda o tercera línea en caso de refractariedad, aunque también hay estudios sobre su uso como tratamiento de primera línea. Todavía hay una incertidumbre terapéutica con respecto al mejor tratamiento para pacientes resistentes a IVIG, con una segunda infusión de IVIG ó con el uso de infliximab como los dos principales candidatos.^{40,41}

No se ha establecido un límite inferior de edad para su uso. No hay datos de seguridad disponibles para recién nacidos y lactantes. La dosis es única intravenosa de 5 mg/kg en 200-500 ml de solución salina durante al menos 2 h. Tiene una vida media de unos 9,5 días.^{24,23}

Han y col. llevaron a cabo un estudio aleatorizado controlado en pacientes menores de 5 años ($n=154$), donde comparaban la IGIV más infliximab vs. IGIV, como tratamiento inicial (pacientes naïve). Hubo menos casos de EK refractario en el grupo que usó terapia combinada (4 vs. 14, $p < 0.001$), además tuvieron menos tiempo de duración de la fiebre y estancias hospitalarias más cortas, así como menos dilatación coronaria. Sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de aneurismas coronarios entre los 2 grupos ($p > 0.05$). Los costos de administración fueron similares en ambos grupos ($p > 0.05$). La temperatura, PCR, leucocitos y TNF descendieron de forma más rápida en la terapia combinada.⁴²

El estudio KIDCARE, comparó el uso de Infliximab versus una segunda dosis de IGIV ($n=103$). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a una segunda dosis de IVIG (2 g/kg durante 8-12 h) o infliximab intravenoso (10 mg/kg durante 2 h sin premedicación), utilizando un diseño de aleatorización en bloques permutados al azar con bloques tamaño de dos o cuatro. El outcome primario era la resolución de la fiebre en las primeras 24 horas, sin reaparición de la fiebre atribuible a EK en los 7 días posterior al

alta; el 77 %) del grupo de infliximab cumplieron el outcome primario frente a 51 % del grupo de 2da dosis de IVIG (odds ratio 0,31, $p=0\cdot0076$). Llegando a la conclusión que infliximab es un tratamiento seguro, bien tolerado y efectivo para pacientes con Kawasaki resistentes a IVIG, y da como resultado una duración más corta de la fiebre, una menor necesidad de terapia adicional, una anemia menos severa y una duración más corta de hospitalización en comparación con la segunda infusión de IVIG.^{40,43} Otros estudios previos ya había dado resultados parecidos.^{44,45}

Glucocorticoides

Un metaanálisis que incluyó 19 estudios observó una reducción significativa de AAC cuando los corticosteroides se utilizaron como tratamiento de primera línea sumado a la IGIV. Curiosamente, el análisis de subgrupos por etnicidad mostró que la reducción del riesgo fue estadísticamente significativa en la población japonesa, pero no en los no japoneses.^{8,46}

Respecto a su indicación en casos de refractariedad, han comparado los corticoides versus una segunda dosis de IGIV. Estudios no encontraron diferencias significativas,⁴⁷ y un estudio aleatorizado, aunque que la metilprednisolona estaba asociada a reducción de la fiebre y reactantes de fase aguda, mostró mayor incidencia de fallo al tratamiento y aparición de AAC en el seguimiento a largo plazo.⁴⁸

Etanercept

El etanercept fue analizado en un estudio controlado aleatorizado en donde comparaban pacientes que recibieron IGIV y posteriormente etanercept versus placebo, los resultados no mostraron beneficio significativo de la aparición posterior de EK refractaria, aunque en quienes tenían AAC parecía mejorar las dilataciones existentes.⁴⁹

Anakinra

El rol patogénico de la vía IL-1 β ha sido bien demostrado en el modelo murino que usó un extracto celular del *Lactobacillus casei* y desarrolló EK. El trabajo en este modelo vinculó las concentraciones séricas elevadas de IL-1 con una mayor permeabilidad intestinal y disfunción de la barrera mucosa. De allí que, Anakinra se ha utilizado con éxito para tratar la EK refractaria grave en pacientes con fracaso del tratamiento con IVIG y esteroides, así como en el síndrome de activación de macrofágica causado por EK refractaria.^{18,22,50,51}

Ciclosporina

El estudio KAICA evaluó la eficacia combinada de la Inmunoglobulina y ciclosporina como tratamiento de primera línea en pacientes con factores de riesgo de mayor refractariedad a la IGIV. Encontrando que esta terapia primaria combinada es segura y eficaz. Los pacientes se asignaron al azar al grupo IVIG más ciclosporina (5 mg/kg por día durante 5 días; tratamiento del estudio) o IVIG (convencional). La incidencia de AAC fue menor en el grupo de terapia combinada que en el grupo de tratamiento convencional ($p=0\cdot010$). No se encontró diferencia en la incidencia de eventos adversos entre los grupos.^{18,51}

Otras terapias

Otras terapias han sido usadas en pacientes refractarios como la terapia de intercambio de plasma, aunque aún no hay datos estadísticamente significativos, ha dado buenos resultados en casos reporte o estudios retrospectivos pequeños.⁵² También está descrito el uso de ciclofosfamida en pacientes con EK con agrandamiento severo y progresivo de los aneurismas coronarios a pesar de la terapia antiinflamatoria y pareció detener una mayor dilatación y fue bien tolerado.^{18,53}

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) secundario a SARS CoV2: Enfermedad de Kawasaki (EK)

Desde la su descripción inicial en diciembre 2019 en Wuhan, China, la infección causada por el virus SARS COV2 ha rápidamente evolucionado hacia una pandemia mundial que ha afectado a millones de vidas.⁵⁴ A diferencia de los adultos, la gran mayoría de los niños con SARS COV2 desarrollan síntomas leves. Sin embargo, existen niños que presentan enfermedad respiratoria significativa, y algunos niños podrían desarrollar una respuesta hiperinflamatoria similar a la observada en adultos infectados por SARS COV2. En abril 2020, hubo reportes de niños con un síndrome clínico diferente semejando a la EK y al Síndrome de Choque Tóxico. Estos pacientes tuvieron frecuentemente evidencia de exposición previa al virus SARS COV2.⁵⁵ Nuestro entendimiento de los síndromes relacionados a infección por SARS COV2 en la población pediátrica continúa evolucionando.

La incidencia de SIM-P es desconocida; aparenta ser una rara complicación tras la infección por SARS-COV2 con un estimado de ocurrir en 5.1 entre 1000.000 de personas por mes en individuos por debajo de los 21 años.⁵⁶

En reportes centinelas iniciales provenientes de Bér-gamo, epicentro italiano de la pandemia por SARS-COV2, la enfermedad de Kawasaki y la enfermedad similar al Kawasaki, se observó una incidencia 30 veces más alta de la observada en la era pre-pandemia. Desde que se hizo esta observación, los síntomas clínicos de SIM-P han sido frecuentemente comparados a los de la enfermedad de Kawasaki por sus similitudes estos incluyen: fiebre, signos mucocutáneos y secuelas cardiacas.^{55,57,58} Sin embargo, una mirada más profunda a la literatura médica nos muestra que solamente un cuarto a la mitad de los pacientes diagnosticados con SIM-P reúnen los criterios diagnósticos completos para EK. Varios aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio del SIM-P difieren de la EK no relacionada a SARS-COV2.^{56,57,59,60}

El SIM-P y la EK pudieran compartir características clínicas que pueden superponerse incluyendo: afectación conjuntival, hallazgos orofaríngeos (labios rojos y/o fisurados, lengua aframbuesada), exantema, edema y/o eritema de manos y pies y linfadenopatía cervical. Primero, la EK tiene una alta incidencia en Japón y el este de Asia, en contraste niños de raza negra no hispanos son más propensos a desarrollar SIM-P cuando son comparados con otros niños con infección por SARS-COV2.^{55,60,61,62}

Segundo, la edad de distribución del SIM-P es más amplia, abarcando desde la infancia con niños entre los 6 y 12 años con mayor riesgo de desarrollarlo.^{55,57} Opuesto a ello, la mayoría de los niños con EK debutan antes de los 5 años.

Tercero, la presentación clínica de disfunción del ventrículo izquierdo y el choque cardiogénico son considerablemente menos comunes en los pacientes con EK, menos del 10% de los niños con EK desarrollan choque cardiogénico secundario a EK. Cercano a un cuarto de los pacientes con EK desarrollan aneurismas coronarios. Se han documentado aneurismas coronarios en un 13% de los pacientes con SIM-P con la tendencia de revertir dentro de un tiempo de 30 días.^{56,63} Es muy importante mencionar que los niños con SIM-P pueden desarrollar aneurismas coronarios sin tener criterios para EK lo que resalta el hacer una valoración cardiológica completa es estos pacientes. Cuarto, aunque los síntomas gastrointestinales y neurológicos han sido reportados en los pacientes con EK, estos hallazgos son más frecuentes en los pacientes con SIM-P. Finalmente, los parámetros de laboratorio encontrados que divergen de las cohortes retrospec-

tivas de los pacientes con SIM-P de las cohortes históricas de pacientes con EK, incluyen conteo bajo de plaquetas, conteo bajo absoluto de linfocitos y títulos mucho más elevados de PCR en los pacientes con SIM-P.^{57,58,62,63} Estudios epidemiológicos sugieren que niños pequeños son más propensos a presentar características clínicas similares al Kawasaki mientras que los niños mayores son más propensos a padecer miocarditis y choque cardiogénico.^{56,60}

Los pacientes con SIM-P 2río a SARS-COV2 quienes reúnen criterios para EK reciben tratamiento de acuerdo con lo establecido en las guías clínicas internacionales de diagnóstico y manejo de EK.

CONCLUSIONES

—
Aún queda mucho por aprender sobre la enfermedad de Kawasaki, su diagnóstico es particularmente difícil en los casos de EK incompleto o atípicos, con más probabilidad de retardar el diagnóstico, tratamiento y empeorar el pronóstico. Los factores de riesgo de refractariedad a la IGIV son claves para definir el mejor tratamiento de los pacientes. La PCR y eritrosedimentación alta, y el radio NL y radio PL son biomarcadores útiles como predictores de refractariedad. La IGIV a dosis única de 2g/Kg sigue siendo el tratamiento de primera línea recomendado. La dosis de la aspirina está en revisión, dependiendo de las guías puede ser usada a dosis alta o baja. Algunas guías recomiendan, el uso de corticoides más la IGIV para pacientes con riesgo alto. El tratamiento de segunda línea en caso de refractariedad a la primera dosis de IGIV debe ser iniciado a las 36 a 48 horas de no remitir la fiebre, puede ser corticoterapia, infliximab o una segunda dosis de IGIV.

Desde el año 2020 cuando se acuñó el término SIM-P con relación temporal al virus SARS-COV2, se han encontrado niños con criterios clínicos para la EK, dentro de ese grupo los niños pequeños (<5 años) son los que han reunido criterios completos para EK recibiendo tratamiento en base a las guías internacionales establecidas. Por otro lado, los niños mayores (>5 años) han presentado cuadros clínicos similares a EK con mayor tendencia a desarrollar miocarditis y hasta choque cardiogénico, los pacientes con SIM-P con signos clínicos similares a la EK pueden desarrollar aneurismas coronarios que tienen la tendencia de revertir dentro de 30 días.

REFERENCIAS

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135: e927–99. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>.
2. Melonari P, Abate H, Hernán Llano López L, Cutica RJ, Teresa Apaz M, Battagliotti C, et al. Características clínico-epidemiológicas y predictores de complicaciones coronarias en niños de Argentina con enfermedad de Kawasaki Clinical-epidemiological characteristics and predictors of coronary complications in children of Argentina with Kawasaki disease. n.d. <https://doi.org/doi.org/10.4067/S0716-10182019000500636>.
3. Marchesi A, Tarissi De Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, et al. Kawasaki disease: Guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part i - Definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Italian Journal of Pediatrics* 2018;44. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0536-3>.
4. Alomía-A Carlos, Gordillo-T Lucía. Prevalencia de Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Metropolitano de Quito en un periodo de 7 años. *RevEcuatPediatr* 2014; 15:11–4.
5. Martínez-Guzmán E, Berenise Gámez-González L, Rivas-Larrauri F, Sorcia-Ramírez G, Yamazaki-Nakashimada M. Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Kawasaki atípica. vol. 64. 2017. <https://doi.org/https://doi.org/10.29262/ram.v64i3.231>.
6. Lovera D, Amarilla S. S, Galeano F, Astigarraga N, Apodaca S, Martínez de Cuellar C, et al. Factores de riesgo asociados a afectación coronaria en niños con enfermedad de Kawasaki. *Pediatría (Asunción)* 2020; 47:132–8. <https://doi.org/10.31698/ped.47032020003>.
7. Xie X, Shi X, Liu M. The Roles of Genetic Factors in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Genetic Association Studies. *Pediatric Cardiology* 2018; 39:207–25. <https://doi.org/10.1007/s00246-017-1760-0>.
8. Tirelli F, Marrani E, Giani T, Cimaz R. One year in review: Kawasaki disease. *Current Opinion in Rheumatology* 2020; 32:15–20. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000671>.
9. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circulation Journal* 2020; 84:1348–407. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-1094>.
10. Aguirre D, Cerda J, Perret C, Borzutzky A, Hoyos-Bachilloglu R. Asociación temporal entre la circulación de virus respiratorios y hospitalizaciones por enfermedad de Kawasaki Temporal association between the circulation of respiratory viruses and hospitalizations due to Kawasaki disease. 2021. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000200152>.
11. Sharma K, Vignesh P, Srivastava P, Sharma J, Chaudhary H, Mondal S, et al. Epigenetics in Kawasaki Disease. *Frontiers in Pediatrics* 2021;9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.673294>.
12. Hara T, Yamamura K, Sakai Y. The up-to-date pathophysiology of Kawasaki disease. *Clinical and Translational Immunology* 2021;10. <https://doi.org/10.1002/cti2.1284>.
13. Patra PK, Das RR, Banday AZ, Singh M, Goyal K, Jindal AK, et al. non-SARS, non-MERS human coronavirus infections and risk of Kawasaki disease: A meta-analysis. *Future Virology* 2022; 17:37–47. <https://doi.org/10.2217/fvl-2021-0176>.
14. Nagata S. Causes of Kawasaki disease-From past to present. *Frontiers in Pediatrics* 2019;7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00018>.
15. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Review of Clinical Immunology* 2017; 13:247–58. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1232165>.
16. Chang L, Yang HW, Lin TY, Yang KD. Perspective of Immunopathogenesis and Immunotherapies for Kawasaki Disease. *Frontiers in Pediatrics* 2021;9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.697632>.
17. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110:2747–71. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78>.
18. Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J. National consensus

- on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease. *Anales de Pediatría* 2018; 89:188. e1-188.e22. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.04.003>.
19. Li T, Feng J, Li N, Liu T. Correct identification of incomplete Kawasaki disease. *Journal of International Medical Research* 2021;49. <https://doi.org/10.1177/03000605211001712>.
 20. Diniz LMO, Castanheira RG, Giampietro YG, Silva MS, Nogueira FD, Pessoa PD, et al. Diagnostic value of the reaction at the bacillus calmette-guérin vaccination site in Kawasaki disease. *Revista Paulista de Pediatría* 2020;39. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2019338>.
 21. Rowley AH. The Complexities of the Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Infectious Disease Clinics of North America* 2015; 29:525-37. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.05.006>.
 22. Zheng Z, Huang Y, Wang Z, Tang J, Chen X, Li Y, et al. Clinical Features in Children with Kawasaki Disease Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.736352>.
 23. Buda P, Friedman-Gruszczynska J, Książyk J. Anti-inflammatory Treatment of Kawasaki Disease: Comparison of Current Guidelines and Perspectives. *Frontiers in Medicine* 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.738850>.
 24. Marchesi A, Tarissi De Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, et al. Kawasaki disease: Guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - Treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. *Italian Journal of Pediatrics* 2018;44. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0529-2>.
 25. Yan F, Zhang H, Xiong R, Cheng X, Chen Y, Zhang F. Effect of Early Intravenous Immunoglobulin Therapy in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics* 2020;8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.593435>.
 26. Liu G, Wang S, Du Z. Risk factors of intravenous immunoglobulin resistance in children with Kawasaki disease: A meta-analysis of case-control studies. *Frontiers in Pediatrics* 2020;8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00187>.
 27. Yan F, Pan B, Sun H, Tian J, Li M. Risk factors of coronary artery abnormality in children with kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics* 2019;7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00374>.
 28. Li X, Chen Y, Tang Y, Ding Y, Xu Q, Sun L, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases. *European Journal of Pediatrics* 2018; 177:1279-92. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3182-2>.
 29. Faim D, Henriques C, Brett A, Francisco A, Rodrigues F, Pires A. Kawasaki disease: Predictors of resistance to intravenous immunoglobulin and cardiac complications. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2021; 116:485-91. <https://doi.org/10.36660/abc.20190758>.
 30. Kanai T, Takeshita S, Kawamura Y, Kinoshita K, Nakatani K, Iwashima S, et al. The combination of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as a novel predictor of intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease: a multicenter study. *Heart and Vessels* 2020; 35:1463-72. <https://doi.org/10.1007/s00380-020-01622-z>.
 31. Wu G, Yue P, Ma F, Zhang Y, Zheng X, Li Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for predicting the intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Medicine (United States)* 2020;99. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018535>.
 32. Marchesi A, Rigante D, Cimaz R, Ravelli A, Tarissi de Jacobis I, Rimini A, et al. Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki disease. *Italian Journal of Pediatrics* 2021;47. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-00962-4>.
 33. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2018; 21:64-9. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13220>.
 34. He L, Liu F, Yan W, Huang M, Huang M, Xie L, et al. Randomized trial of different initial intravenous immunoglobulin regimens in Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2021; 63:757-63. <https://doi.org/10.1111/ped.14656>.
 35. Fukui S, Seki M, Minami T, Kotani K, Oka K, Yokomizo A, et al. Efficacy and safety associated with the infusion speed of intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease: a randomized controlled trial. *Pediatric Rheumatology* 2021;19. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00601-6>.

36. Ho LGY, Curtis N. What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? *Archives of Disease in Childhood* 2017; 102:1180–2. <https://doi.org/10.1136/archdis-child-2017-313538>.
37. Jia X, Du X, Bie S, Li X, Bao Y, Jiang M. What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? A meta-analysis. *Rheumatology (United Kingdom)* 2020; 59:1826–33. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa050>.
38. Sanati F, Bagheri M, Eslami S, Khalooei A. Evaluation of high-dose aspirin elimination in the treatment of Kawasaki disease in the incidence of coronary artery aneurysm. *Annals of Pediatric Cardiology* 2021; 14:146–51. https://doi.org/10.4103/apc.APC_206_20.
39. Sakulchit T, Benseler SM, Goldman RD. Acetylsalicylic acid for children with Kawasaki disease. 2017.
40. Roberts SC, Jain S, Tremoulet AH, Kim KK, Burns JC, Anand V, et al. The Kawasaki Disease Comparative Effectiveness (KIDCARE) trial: A phase III, randomized trial of second intravenous immunoglobulin versus infliximab for resistant Kawasaki disease. *Contemporary Clinical Trials* 2019; 79:98–103. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2019.02.008>.
41. Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T, et al. Infliximab for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan. *Journal of Pediatrics* 2018; 195:115–120.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.013>.
42. Han CL, Zhao SL. Intravenous immunoglobulin gamma (IVIG) versus IVIG plus infliximab in young children with Kawasaki disease. *Medical Science Monitor* 2018; 24:7264–70. <https://doi.org/10.12659/MSM.908678>.
43. Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, He F, Printz BF, Ashouri N, et al. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *The Lancet Child and Adolescent Health* 2021; 5:852–61. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00270-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00270-4).
44. Mori M, Hara T, Kikuchi M, Shimizu H, Miyamoto T, Iwashima S, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: A phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Scientific Reports* 2018;8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18387-7>.
45. Lu Z, Wang F, Lv H. Efficacy of infliximab in the treatment of Kawasaki disease: A systematic review and meta analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2020; 21:1–1. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9447>.
46. Yang TJ, Lin MT, Lu CY, Chen JM, Lee PI, Huang LM, et al. The prevention of coronary arterial abnormalities in Kawasaki disease: A meta-analysis of the corticosteroid effectiveness. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2018;51:321–31. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.08.012>.
47. James KE, Kalot MA, Husainat NM, Dua AB, Byram K, Springer JM, et al. Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatology* 2021; 3:671–83. <https://doi.org/10.1002/acr2.11308>.
48. Wang Z, Chen F, Wang Y, Li W, Xie X, Liu P, et al. Methylprednisolone pulse therapy or additional IVIG for patients with IVIG-resistant Kawasaki disease. *Journal of Immunology Research* 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4175821>.
49. Portman MA, Dahdah NS, Slee A, Olson AK, Choueiter NF, Soriano BD, et al. Etanercept with IVIG for acute Kawasaki disease: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2019;143. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3675>.
50. Ferrara G, Giani T, Caparello MC, Farella C, Gamalero L, Cimaz R. Anakinra for Treatment-Resistant Kawasaki Disease: Evidence from a Literature Review. *Pediatric Drugs* 2020; 22:645–52. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00421-3>.
51. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *The Lancet* 2019; 393:1128–37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32003-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32003-8).
52. Mori M, Yamazaki S, Naruto T. The benefits and respective side-effects of pe therapy for intractable kawasaki disease. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10:1–8. <https://doi.org/10.3390/jcm10051062>.

53. Halyabar O, Friedman KG, Sundel RP, Baker AL, Chang MH, Gould PW, et al. Cyclophosphamide use in treatment of refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysms. *Pediatric Rheumatology* 2021;19. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00526-0>.
54. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases* 2020; 20:533-4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).
55. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet* 2020; 395:1607-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
56. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *New England Journal of Medicine* 2020; 383:347-58. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021756>.
57. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet* 2020; 395:1771-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
58. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79:999-1006. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>.
59. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2020; 324:294-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10374>.
60. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine* 2020; 383:334-46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021680>.
61. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2020;369:m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>.
62. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2020; 324:259-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
63. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *Journal of Clinical Investigation* 2020; 130:5942-50. <https://doi.org/10.1172/JCI141113>.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Trombosis de los senos venosos como forma de presentación de un síndrome antifosfolipídico

Santiago Andrés Guzmán-García,¹ María Eliza Ruiz Aguirre,² José Elías Samaniego Burneo,³ Jorge Nicolás Aguirre Celi,³ Felipe Rodríguez Jaramillo⁴

¹Hospital Clínica San Agustín
Loja-Ecuador

³Universidad Técnica Particular de Loja
Loja-Ecuador

²Seguridad y Salud Ocupacional
Loja-Ecuador

⁴Departamento de Imagen. Hospital Clínica San Agustín
Loja-Ecuador

Venous sinus thrombosis as a form of presentation of an antiphospholipid syndrome

PALABRAS CLAVE

Anticuerpos antifosfolípidos, trombosis venosa cerebral

KEYWORDS

Antiphospholipid antibodies, cerebral venous thrombosis

CORRESPONDENCIA

Santiago Andrés Guzmán García
Azuay y 18 noviembre. Hospital Clínica San Agustín. Loja-Ecuador
+593 725 61183
reumatologiaoja@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

El síndrome antifosfolipídico es una enfermedad autoinmune que afecta varios órganos y sistemas; se caracteriza principalmente por presencia de trombos arteriales/venosos en lugares poco usuales y/o la presencia de abortos a repetición, entre otras manifestaciones. La trombosis de los senos venosos cerebrales puede ser una forma de presentación de un síndrome antifosfolipídico, es considerada una entidad rara y poco frecuente en la práctica médica diaria, debuta a cualquier edad, con cierto predominio en la población joven, con una relación mujeres/hombres de 3:1. A propósito, se presenta un caso de un paciente joven con trombosis de los senos venosos cerebrales, sagital superior y transversal derecho, como forma de presentación de un síndrome antifosfolipídico.

ABSTRACT

Systemic vasculitides belong to a very heterogeneous group of Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease that affects various organs and systems; it is characterized by the appearance of arterial or venous thrombotic phenomena in unusual sites. Cerebral venous sinus thrombosis may be a presentation of an antiphospholipid syndrome, it can appear at any age but with a certain predominance in young population, with a 3:1 female/male ratio, it is considered a rare and infrequent entity in daily medical practice. On purpose, we report a case of a young patient who presented thrombosis of cerebral venous sinuses, superior sagittal and right transverse, as a form of presentation of an antiphospholipid syndrome.

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos que se dirigen contra proteínas de unión a fosfolípidos se conocen como anticuerpos antifosfolípidos, de estos, los más conocidos incluyen el anticoagulante lúpico, los anticardiolipinas y anti B2 glicoproteína I; su persistencia en sangre en conjunto con manifestaciones de trombosis/abortos, confirman el síndrome antifosfolípido (SAF), el cual es considerado como un trastorno multisistémico autoinmune caracterizado por episodios tromboembólicos arteriales, venosos y/o morbilidad del embarazo. Otras características relativamente comunes del síndrome antifosfolípido incluyen: livedo reticularis, trombotocitopenia, eventos isquémicos, preeclampsia. El SAF puede presentarse de una forma primaria o en el contexto de una enfermedad sistémica subyacente u otras enfermedades autoinmunes, encontrándose en particular relación con el lupus eritematoso sistémico.¹

Las trombosis son el sello distintivo del SAF, principalmente las trombosis venosas sobre las arteriales. El riesgo de trombosis o tromboembolismo aumenta en individuos con pruebas positivas del anticoagulante lúpico o con niveles medios o altos de anticuerpos anticardiolipina; de este modo, los escenarios clínicos que deberían generar sospecha de SAF incluye aquellos pacientes jóvenes con uno o más episodios trombóticos arteriales o venosos inexplicables.²

La trombosis de los senos venosos cerebrales (TVC) es una complicación rara y poco frecuente del SAF. De los paciente con SAF del 6 al 17% se presentan con TVC en casos reportados según varios estudios de cohortes.³ La TVC es más común en mujeres que en hombres, con una relación 3:1, misma que se relaciona con el embarazo, puerperio y uso de anticonceptivos orales. Los principales factores de riesgo para desarrollar trombosis venosa cerebral incluyen condiciones protrombóticas como deficiencia de proteína C, proteínas S, Anti trombina III, o mutaciones del factor V de Leiden o del gen de la protrombina, infecciones o traumatismos.⁴ La positividad del anticoagulante lúpico puede encontrarse en el 7 a 22% de los pacientes con TVC, siendo la TVC una forma de presentación de SAF y su tratamiento es la anticoagulación a largo plazo.^{5,6}

Se trata del caso de un paciente joven con trombosis de los senos venosos cerebrales, sagital superior y transverso, como forma de presentación de SAF con positividad de anticoagulante lúpico.

CASO CLÍNICO

Se trató de un paciente masculino de 27 años de edad, con antecedentes personales de apendicitis aguda complicada más peritonitis por perforación cecal 10 días previos a su ingreso, resuelta quirúrgicamente sin complicaciones. Acudió al servicio de emergencia por presentar 2 horas antes, cefalea holocraneana de gran intensidad de tipo pulsátil; 1 hora previo a su ingreso, presentó cuadro de desorientación en tiempo, espacio y persona, posteriormente vómito en proyectil de contenido alimenticio por 4 ocasiones.

El examen físico de ingreso reveló, taquicardia, taquipnea, fiebre de 39°C, con tensión arterial de 90/60 mmHg, saturando en aire ambiente al 88%. Se evidenció paciente desorientado en tiempo, espacio y persona, con escala de coma de Glasgow de 13 puntos; mucosas orales secas y pálidas, lengua saburral seca; corazón rítmico aumentado en frecuencia, sin afección de pares craneales con signos de Brudzinski positivo y Kerning negativo.

Se solicitaron estudios complementarios como parte de su abordaje inicial, (tabla 1) con leucocitosis a expensas de neutrofilia y linfocitosis, con evidencia de hiper magnesemia, proteína C reactiva moderadamente elevada y procalcitonina negativa. El estudio líquido céfalo raquídeo reportó hipoproteinorraquia y pleocitosis a expensas de polimorfonucleares; con reporte de patología sugestiva de meningitis; Se realizó tomografía simple de encéfalo que mostró borramiento generalizado de los surcos intercunvolucionales así como de las cisternas, con disminución del tamaño de los ventrículos laterales como signo de edema difuso, a su vez, se asocia a contenido denso del seno sagital superior y de los senos transversos. (Imagen 1)

Se realizó el diagnóstico de meningitis aguda y edema cerebral por lo que se inició tratamiento con dexametasona y antibióticos de amplio espectro. Tres horas posteriores a su ingreso, paciente presenta crisis convulsiva con movimientos tónico clónicos generalizados junto con relajación de esfínteres, por lo que se inicia tratamiento anticonvulsivante. Se realizó AngioTAC cerebral, (Imagen 2 y 3) observándose en fase venosa defecto de relleno del seno sagital superior y parte del seno transversal derecho, con presencia de contenido hipodenso en los mismos, sugestivo de trombosis y con edema cerebral difuso.

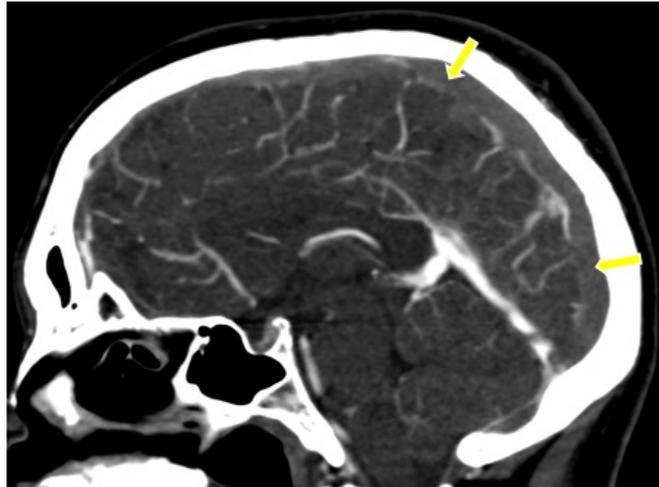


Figura 1. Reconstrucción sagital de TC muestra defecto de relleno endovasculares en el seno sagital superior y transversos (flechas amarillas), compatible con trombosis venosa.

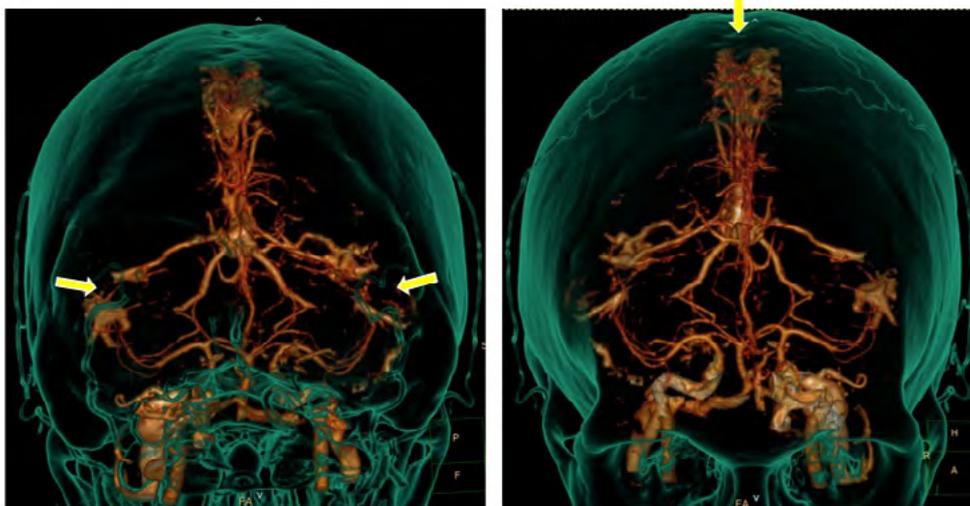


Figura 2 y 3. Reconstrucciones 3D que muestran defectos de relleno endovasculares en los senos sagital y transversos (flechas amarillas), predominantemente del derecho, compatibles con trombosis venosa.

Fue valorado por neurología que indicó anticoagulación inicial con enoxaparina sódica y posterior con warfarina. Se realiza electroencefalograma que resulta anormal por actividad focal fronto-central bilateral. Se interconsulta a reumatología para búsqueda de proceso autoinmune como causa de trombofilia, quien solicita estudios de anticuerpos antinucleares y especificidades, las cuales fueron negativas, anticuerpos ANCA negativos, estudios para trombofilia hereditaria con resultados de mutación del factor V de Leyden y del gen de la protrombina, ausentes, niveles de proteína C, S y anti trombina III, normales, perfil de anticuerpos

antifosfolípidos Ig M -Ig G, anticardiolipina Ig M-Ig G negativos, Anti B2 GPI Ig G- Ig M, negativos. El anticoagulante lúpico positivo moderado. El paciente fue dado de alta en buenas condiciones generales. A los 3 meses se realizó estudios de control, confirmando la positividad de anticoagulante lúpico por lo que se estableció el diagnóstico de síndrome antifosfolípido como causa de trombosis de los senos venosos, y se continuó tratamiento con warfarina de forma indefinida. El control tomográfico a los 3 meses, mostró resolución del evento trombótico.

Tabla 1. Estudios de laboratorio.

ESTUDIOS DE LABORATORIO		ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS	
Leucocitos	17520 mm ³ (4400-11300)	Anti-DNA	1.7 U/ml (0-20)
Neutrófilos	10354 mm ³ (2000-8000)	Anti Ro	0.1 U/ml (0-20)
Linfocitos	5379 mm ³ (1000-4400)	Anti La	0.7 U/ml (0-20)
Hemoglobina	16.5 g/dl (14-18)	Anti Sm	3 U/ml (0-14)
Volumen corpuscular medio	79.2 fl (76-95)	Cardiolipina IgG	0.7 U/ml (<10)
Concentración Hb corpuscular medio	35.7 g/dl (30-35)	Cardiolipina IgM	1.2 (<7)
Plaquetas	436 103/mm ³ (150-450)	Anticuerpos antinucleares	0.3 U/ml (<1.2)
Tiempo de protrombina	12 seg. (10.40-14.10)	Anti B2 glicoproteína IgG	<5 U/ml (<5)
Tiempo tromboplastina parcial	25 seg. (25-55)	Anti B2 glicoproteína IgM	<5 U/ml (<5)
INR	1	Anticoagulante lúpico	Positivo
QUÍMICA SANGUÍNEA		Antifosfolípidos IgM	3.0 U/ml (<10)
Creatinina	0.84 mg/dl (0.6-1.3)	Antifosfolípidos IgG	2.0 U/ml (<10)
ALT	35 U/L (0-41)	Antineutrófilos (PR3)	1.30 U/ml (<5)
AST	25 U/L (0-38)	Antineutrófilos (MPO)	0.93 U/ml (<5)
Bilirrubina total	0.30 mg/dl (<1.00)	Proteína C	139.10 % (70-140)
Sodio	141 mmol/L (133-145)	Proteína S	97.50% (60-130)
Potasio	4.50 mmol/L (3.10-5.10)	Factor V de leiden	Negativo, homocigoto para el gen normal
Calcio iónico	1.23 mmol/L (1.12-1.32)	Mutación del Gen de la Protrombina	Negativo, homocigoto para el gen normal
Magnesio	2.61 mmol/L (1.60-2.30)	Factor Reumatoide	4.3 U/ml (<15)
INMUNOQUÍMICA		ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS DE CONTROL (3 MESES DESPUÉS)	
PCR	10,9 mg/L (0-5)	Anticoagulante lúpico	2.10 (positivo fuerte >2.0)
Procalcitonina	0.11 ng/ml (<0.5)	ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS DE CONTROL (12 MESES DESPUÉS)	
MICROBIOLOGÍA: ESTUDIO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO		Anticoagulante lúpico	1.94 (positivo moderado 1.5-2.0)
Aspecto	Cristalino como agua de roca	Antitrombina III	102.8% (79-112)
Color	Incoloro		
Sedimento	Ausente		
Coagulo	Negativo		
Glucosa	77.80		
Proteínas	0.10		
Albumina	0.07		
Pandy	Negativo		
Recuento de hematies	5000xcc		
Recuento celular	12xcc		
Segmentados	57%		
Linfocitos	32%		
Monocitos	11%		
GRAM	No se visualizan bacterias		
VDRL	Negativo		
Investigación de BAAR	Negativo		

DISCUSIÓN

La TVC es una complicación poco frecuente del síndrome antifosfolipídico.^{5,7} Los mecanismos fisiopatológicos detrás de este padecimiento no se encuentran aún del todo comprendidos, sin embargo estudios previos indican que los anticuerpos antifosfolipídicos promueven un estado protrombótico al potenciar la agregación plaquetaria y la mayor adhesividad por medio de la regulación del tromboxano A2 al incrementarlo,⁸ además de promover este estado por medio de la activación de células endoteliales, plaquetas y monocitos.⁹

La cefalea en la TVC se encuentra con una prevalencia del 85%, el déficit cognitivo en el 25 %⁹ el incremento de la presión intracraneal en el 15 al 40 % de pacientes,¹⁰ y se describe la presencia de signos de irritación meníngea como parte del cuadro clínico, sin embargo la presencia de defectos visuales descrita hasta en el 40% de pacientes no fue objetivada en el presente caso.⁹ Las convulsiones como manifestación del síndrome antifosfolipídico corresponden a un 7.0% a 8.6% en algunos estudios.¹¹

En un estudio de cohorte en el que se sometió a punción lumbar a 224 pacientes con TVC, se determinó que el líquido cefalorraquídeo fue normal en el 44,8% de pacientes, el conteo de células se encontró incrementado en el 32% de los pacientes y las proteínas se encontraban sobre el rango normal en 42,9% de pacientes, se encontró además que la presión de apertura se encontraba incrementada hasta en el 83,3% de pacientes, como lo fue en el presente caso.

Según los análisis del líquido cefalorraquídeo del caso clínico, se demostró concordancia con uno de los parámetros observados antes mencionados siendo la misma la pleocitosis. En la actualización de las Guías de diagnóstico y tratamiento de trombosis venosa cerebral de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas no se indica la realización de una punción lumbar con fines diagnósticos y sobre la punción lumbar terapéutica se recomienda que la misma puede ser considerada en aquellos pacientes que presenten signos de hipertensión intracraneal por el potencial efecto beneficioso del mismo sobre la pérdida visual y/o la cefalea siempre que su perfil de seguridad sea aceptable.¹²

Los hallazgos según el perfil de anticuerpos presentes fueron concordantes con la información publicada en la literatura, se demostró la presencia del anticuerpo anticoagulante lúpico positivo moderado en 2 ocasiones con una diferencia de 12 semanas que permitió la confirmación del diagnóstico en el contexto del cuadro clínico. Según los factores de riesgo trombóticos, existen diferencias significativas en consideración del tipo de anticuerpo presente y se ha identificado que como anticuerpos aislados, el anticoagulante lúpico ha demostrado ser un factor de riesgo más fuerte que los anticuerpos anticardiolipina o los anticuerpos anti-B2-Glicoproteína I, manifestándose clínicamente este mayor riesgo en el caso clínico.¹³

En el presente caso, esta enfermedad debutó con un conjunto de manifestaciones clínicas poco específicas, lo que ocasionó una divergencia de diagnósticos, instaurándose un tratamiento empírico inicial. Consideramos que este caso clínico aporta a la literatura científica, ampliando el conocimiento sobre esta enfermedad que permiten un tratamiento específico y oportuno.

CONCLUSIÓN

La trombosis de los senos venosos como manifestación clínica inicial es una forma atípica de presentación del síndrome antifosfolípido, el establecimiento de un diagnóstico preciso y oportuno continúa siendo un gran reto en la práctica clínica debido a la inespecificidad y variabilidad de las manifestaciones clínicas.

REFERENCIAS

- Alba, P., Cuadrado, M. J., Khamashta, M., & Carreras, L. O. (2002). Manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido. *Síndrome Antifosfolípido Actualización clínica y terapéutica*, 45-59.
- Erkan, D., Ortel, T. (2020). Diagnosis of antiphospholipid syndrome. Obtenido de UpToDate: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-antiphospholipid-syndrome?search=síndrome antifosfolípido&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H72934358](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-antiphospholipid-syndrome?search=síndrome%20antifosfolípido&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H72934358)
- Silvis SM, De Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(9):555-65. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.104>.
- Hajjalito M. Thrombolytic therapy for cerebral vein thrombosis in antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *Iran J Med Sci* 2012;(37):1.
- Tsai, C. L., Hueng, D. Y., Tsao, W. L., & Lin, J. C. (2013). Cerebral venous sinus thrombosis as an initial manifestation of primary antiphospholipid syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*, 31(5), 888.e1-888.e3. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2012.12.020>
- Christopher R, Nagaraja D, Dixit NS, Narayanan CP. Anticardiolipin antibodies: a study in cerebral venous thrombosis. *Acta Neurol Scand*. 1999;99(2):121-4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb00669.x>.
- Leal Rato, M., Bandeira, M., Romão, V. C., & Aguiar de Sousa, D. (2021). Neurologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome — an Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2021 21:8, 21(8), 1-13. <https://doi.org/10.1007/S11910-021-01124-Z>

8. Shen, H., Huang, X., & Fan, C. (2021). Clinical Characteristics and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Single-Center Retrospective Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27. <https://doi.org/10.1177/1076029621999104>
9. Zhang, B., Lang, Y., Zhang, W., Cui, L., & Deng, F. (2021). Characteristics and Management of Autoimmune Disease-Associated Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.671101>
10. Leach, J. L., Fortuna, R. B., Jones, B. v., & Gaskill-Shiple, M. F. (2006). Imaging of cerebral venous thrombosis: Current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*, 26(SPEC. ISS.). <https://doi.org/10.1148/RG.26SI055174>
11. Graf, J. (2017). Central Nervous System Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.06.004>
12. Ferro, J. M., Bousser, M.-G., Canhão, P., Coutinho, J. M., Crassard, I., Dentali, F., Minno, M. di, Maino, A., Martinelli, I., Masuhr, F., Sousa, D. A. de, & Stam, J. (2017). European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *European Journal of Neurology*, 24(10), 1203–1213. <https://doi.org/10.1111/ENE.13381>
13. Shlebak, A. (n.d.). Antiphospholipid syndrome presenting as cerebral venous sinus thrombosis: a case series and a review. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203077>

IMÁGENES EN REUMATOLOGÍA

Pioderma Gangrenoso en paciente con Artritis Reumatoide

Pyoderma Gangrenosum in a patient with Rheumatoid Arthritis

Tatiana Carranco

Hospital Metropolitano
Quito-Ecuador

CORRESPONDENCIA

Tatiana Carranco
tatycarranco@gmail.com



Imagen 1. A: lesión inicial pústulas inflamatorias. B: úlceras supurativas con borde eritematoso, costras y descamación. C: úlceras en resolución.

Paciente femenina de 68 años, con antecedentes patológicos de artritis reumatoide de más de 15 años de evolución en tratamiento con leflunomida 20mg al día, prednisona 5mg al día e HTA mal controlada. Acude por lesiones cutáneas dolorosas en región supramaleolar interna bilateral, de 2 años de evolución, con respuesta parcial a diferentes tratamientos. Las lesiones iniciaron como pústulas sobre un fondo eritematoso e irregular que rápidamente evolucionan a úlceras supurativas. Al examen físico: Lesiones ulcerosas dolorosas con bordes irregulares eritematosos con secreción purulenta, algunas en resolución con costras y descamación, sobre las regiones supramaleolares internas.

Ex de laboratorio: FR (122UI/ml), AntiCCP (166U/ml), PCR (31mg/l), ANA (-), ANCAS (-)

Las cuatro biopsias realizadas no fueron concluyentes y las lesiones empeoraban después de ellas (fenómeno de patergia).

Se realiza un diagnóstico de pioderma gangrenoso (PG) y se inicia tratamiento con prednisona 40mg via oral e infliximab 5mg/kg 0,2,6 semanas y posteriormente cada 8 semanas. La paciente presento una resolución completa de las lesiones cutáneas posterior a recibir la quinta dosis de infliximab.

El PG es poco frecuente y es un diagnóstico de exclusión. La presentación más común de PG es una o varias pústulas inflamatorias que progresan a úlceras dolorosas con bordes eritemato-violáceos y una base purulenta.¹

Más de la mitad de los pacientes con PG presentan una enfermedad sistémica subyacente como enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos hematológicos y artritis reumatoide.¹

Los regímenes de tratamiento con infliximab y el tiempo de respuesta varían considerablemente. Por lo cual el régimen de tratamiento óptimo aún no se ha determinado.²

REFERENCIAS

1. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol.* 2018 Apr 1;154(4):461-466.
2. Adışen E, Oztas M, Güner MA. Treatment of idiopathic pyoderma gangrenosum with infliximab: induction dosing regimen or on-demand therapy? *Dermatology.* 2008;216(2):163-5. doi: 10.1159/000111515. Epub 2008 Jan 23



REVISTA
REUMATOLOGÍA
AL DÍA