

11237
2ej
137



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SECRETARIA DE SALUD

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Ramirez Torres', written over a large, faint circular stamp.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:

DRA. MARIA AURORA RAMIREZ TORRES



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	<u>PAGINA</u>
INTRODUCCION Y OBJETIVOS	1
MATERIAL Y METODOS	12
RESULTADOS	16
CONCLUSIONES Y DISCUSION	22
CUADROS Y FIGURAS	27
BIBLIOGRAFIA	54

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica en cuya patogenia intervienen múltiples alteraciones en el sistema inmunológico que condicionan varios mecanismos lesionantes. De ésto se deduce que su diagnóstico requiere de una gran experiencia clínica y la necesidad de recurrir a múltiples exámenes de laboratorio.

La historia de nuestro conocimiento actual acerca de las enfermedades del tejido conectivo proviene básicamente de la historia del LES. Cazenave en 1850 describe por primera vez las lesiones cutáneas y las denomina "lupus eritematoso". En 1847 Schwann describe las células fibroblásticas y Kolliker en 1861 y Virchow poco después enfatizan la importancia del tejido conectivo en este padecimiento. Esta importancia histológica quedó bien establecida al final de los 1930's. Neuman reconoció la degeneración fibrinoide en 1880 y por medio de la nueva histoquímica que apoyó la idea del LES como una enfermedad vascular hacia 1900. En ese mismo año se aclaró la idea del LES como un padecimiento vascular mediante los estudios de la antitoxina diftérica y particularmente con la investigación en la enfermedad del suero, por la que Richet recibió el premio Nobel en 1913. Hebra y Kaposi en 1872, Hutchinson en 1880, Osler en 1900 y Jadassohn en 1904 desarrollaron la idea del LES como un padecimiento generalizado con componente cutáneo.

En 1910 se describen las pruebas falsas positivas para la sífilis en el LES. En 1938 Levine describe el primer síndrome autoinmune verdadero, un caso de anemia hemolítica. En 1948 Hargraves publica su descubrimiento de las células LE. En 1949 Hensh publicó los criterios para el tratamiento con cortisona de los pacientes con Artritis Reumatoide. En 1957 se identificaron los

anticuerpos (Ac) contra el ácido desoxiribonucleico (DNA) (1). Posteriormente se han descrito la aparición de una gran variedad de autoanticuerpos, como los anticuerpos contra elementos de células sanguíneas (antieritrocíticos, antilinfocitos, antimonocitos, antiplaquetas, antipolimorfonucleares), anticuerpos contra constituyentes citoplásmicos (antinucleosomales, antimitocondria, anticitoesqueleto), anticuerpos contra proteínas plasmáticas (antigammaglobulina, inmunoglobulina y antifactores de la coagulación), anticuerpos contra componentes nucleares (AAN) (anti-DNA nativo y desnaturalizado, antihistona, anti-RNP, anti-Sm, anti-SS, etc.) y anticuerpos contra antígenos relacionados con células de determinados órganos (anti-células beta pancreáticas, antineurona, etc.). (1,2) (Cuadro 1)

El porqué de la aparición de tan amplia variedad de autoanticuerpos no se conoce con precisión, pero tanto del estudio de cepas singénicas que desarrollan cuadros parecidos al del LES como de la investigación clínica, se supone que son debidos a una falla en los mecanismos de regulación de la respuesta inmunológica, aún cuando es difícil rebatir el que dicha falla sea la causa y no la consecuencia de la enfermedad. Por otra parte, estudios recientes han demostrado anticuerpos antinucleares monoclonales que pueden reaccionar con diversos antígenos, lo cual podría explicar parcialmente la gran diversidad de autoanticuerpos que se encuentran en esta entidad. (2)

Varios de estos autoanticuerpos pueden observarse tanto en múltiples enfermedades autoinmunes e incluso en personas clínicamente sanas, como en familiares de pacientes con enfermedades autoinmunes. Por ello se ha intentado encontrar algún o algunos autoanticuerpos que sean específicos del LES. Parecen acercarse a la especificidad los anti-DNA nativo y el anti-Sm (3).

En términos generales se ha relacionado la presencia de actividad del padecimiento con la aparición y persistencia de los autoanticuerpos, así como el patrón de fluorescencia, en cambio la remisión se relaciona con el evento contrario (4) (Cuadros 2 y 3).

Otros estudios han tratado de relacionar la afinidad de los autoanticuerpos hacia los antígenos con la severidad de las lesiones, por ejemplo las renales. Los resultados obtenidos han sido contradictorios debido a que algunos han sido hechos valorando las lesiones en animales de experimentación y algunos otros, los menos, en seres humanos (5).

Por otro lado, es bien conocido que hay casos de LES con determinaciones negativas de AAN, sin que haya podido demostrarse grandes diferencias en cuanto a la evolución clínica de estos dos grupos de pacientes (6, 7, 8) (Cuadros 4 y 5).

El pico de incidencia del LES se presenta en la tercera década de la vida, observándose cierta tendencia de menor severidad del padecimiento a mayor edad de inicio. Entre los jóvenes la predominancia por sexo es de ocho mujeres por un hombre, misma que se hace menos notoria tanto en los niños como en los ancianos (9). Cuando se compara la sobrevida entre los niños y los adultos, se observa que el LES es más severo en la edad pediátrica y tiende a ser más frecuente hacia el inicio de la adolescencia así como en el sexo femenino, por lo que se ha asociado también con factores hormonales (10, 11, 12).

La importancia del LES puede, entre otras razones, deducirse de su

alta frecuencia, ya que se ha calculado que en la población general es de 0.05 por 100 (%), pero esto varía dependiendo de los diferentes grupos de población; de esta forma, en las mujeres entre 15 y 64 años de edad, la prevalencia es de 0.14 % (1.5 de cada 1,000 mujeres tiene LES), pero entre las mujeres negras de la misma edad la prevalencia es de 0.4 % (4 de cada 1,000). En la consulta de médicos internistas generales la frecuencia es de 0.1 %, pero entre los reumatólogos con mayor entrenamiento se ha calculado una frecuencia de 1.2 %, que aumenta al 2.8 % entre los afiliados a sociedades reumatológicas y hasta el 10 % en los reumatólogos de tiempo completo (13, 14) (Cuadros 6 y 7) (Figura 1).

Para facilitar la clasificación de los pacientes como portadores de LES, se reunió inicialmente un comité de la Asociación Americana de Reumatología (ARA) y el año de 1971 (15) publicó sus resultados, fruto del análisis de los pacientes que diversos expertos habían diagnosticado como LES y habían sido observados durante la década de los 60's, definiendo 14 criterios, de los cuales necesitaban reunirse cuando menos cuatro para considerar a un enfermo como portador de LES. En la década de los 70's se conjugaron una mayor experiencia clínica, el acceso a nuevas técnicas de laboratorio, un mejor conocimiento de las alteraciones inmunológicas y una mayor disposición de tecnología como la computación que facilitaba el análisis de los resultados, por lo que se formó un nuevo comité de la misma asociación para actualizar los criterios diagnósticos del LES.

Este comité pidió a 18 expertos en el padecimiento, que reunieran los datos clínicos y de laboratorio de un grupo de pacientes con LES y se compa

compararon con los datos observados en otros pacientes con diversos padecimientos reumatológicos, con el fin de valorar los antiguos criterios y de ser necesario, reformar, eliminar, añadir o simplificar estos criterios; así en 1982 publicaron sus resultados (16). En total valoraron 30 criterios potenciales, incluyendo los 14 criterios de 1971. De cada criterio potencial se valoró su sensibilidad, especificidad y significado estadístico comparándolo contra un grupo de pacientes cuyos datos estaban almacenados en computadoras y que habían sido reunidos por otro comité de la misma asociación, con los diagnósticos de Esclerodermia o mejor denominada Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP) y Dermatomiositis (DM) (17). Finalmente eliminaron los criterios que no fueron de valoración general o que no tuvieron significancia estadística de 0.001 y así, por ejemplo, se eliminaron las biopsias de piel y riñón, el fenómeno de Raynaud, la cuantificación de complemento, la alopecia, etc. Otros criterios se agruparon en valoración de órganos o sistemas. Finalmente quedaron 11 criterios, pidiéndose que para clasificar a un paciente como portador de LES debe reunir por lo menos cuatro de ellos.

Comparando los criterios de 1971 y de 1982 con la evaluación clínica del grupo de expertos, se observa que con ambos se obtiene aproximadamente un número igual de "falsos positivos" es decir, pacientes que quedarían clasificados como con LES sin tenerlo realmente y que con los criterios de 1982 disminuye francamente el número de "falsos negativos", es decir, pacientes con LES que no quedaron clasificados como tales.

En el cuadro 8 se muestran los criterios y la definición de 1971 y en el cuadro 9 los criterios y la definición de 1982.

Lo que de inmediato llama la atención es la inclusión en los criterios de 1982 de los anticuerpos antinucleares (AAN) determinados por la técnica de Inmunofluorescencia (IF). Este es el criterio que tiene mayor sensibilidad, aún cuando una baja especificidad, pero de esta forma se deduce que si se tomara como el criterio necesario para incluir a un paciente en la posibilidad de LES, se retendría prácticamente a todos los pacientes con la enfermedad y se eliminaría al 50 % de pacientes con otros padecimientos autoinmunes.

Hargraves (18) proporcionó con el hallazgo de las células LE la primera prueba que detecta AAN; el anticuerpo que detecta está dirigido contra la desoxiribonucleoproteína e implica la presencia de anticuerpos de la clase IgG, requiriendo de complemento. Tiene la ventaja de ser una técnica barata, accesible aún en medios de muy escasos recursos y según el análisis del comité de la ARA, tiene una alta especificidad, aunque una menor sensibilidad, por lo que continúa incluida en los criterios para la clasificación de LES.

Para detectar la presencia de anticuerpos dirigidos contra componentes nucleares, se emplean muy diversas técnicas, como son la fijación de complemento, la aglutinación de partículas de látex, la CIEF (Contrainmunolectroforesis), el radioinmunoanálisis, la inmunofluorescencia (IF), el enzimo-inmunoanálisis, etc. De ellos la IF ha demostrado ser la de mayor utilidad por las razones que se expondrán posteriormente. Para la IF también se han utilizado diferentes sustratos, entre los más frecuentes se encuentran el hígado de ratón y de rata, el riñón de ratón y de rata, leucocitos humanos del grupo "O" Rh (-), piel humana normal, improntas de bazo de rata, parásitos flagelados (*Crithidia* sp.), líneas celulares de alto índice mitótico, etc.

(19, 20, 21, 22). Con esta técnica en realidad se tiene la capacidad de detectar un gran número de anticuerpos, habiéndose demostrado que la mayoría son de la clase IgG, aunque pueden ser también IgM o IgA (4) y en la mayoría de los pacientes coinciden varias clases, no habiendo evidencia de una ocurrencia significativa de anticuerpos monoclonales en condiciones naturales de pacientes con LES.

Estos anticuerpos están dirigidos contra diferentes componentes del núcleo celular y se evidencian en la observación al microscopio de luz fluorescente de diferentes imágenes de depósito de dichos anticuerpos, denominados patrones, siendo los más frecuentes el difuso, el periférico, el moteado y el nucleolar, pudiendo haber muchos otros (Figura 2) (23, 24).

Los patrones pueden correlacionarse con el grado de severidad de la enfermedad y varían durante el curso de la misma. En términos generales se relaciona el patrón periférico con mayor severidad. El uso de esteroides por sí no cambia el tipo de patrón, a menos que modifique la severidad de la enfermedad (4). El patrón moteado puede no observarse en concentraciones altas del suero por interferencia con otros AAN y sí apreciarse cuando se diluye el mismo (19).

La reproducibilidad y sensibilidad de la prueba dependerá evidentemente de el sustrato utilizado, las técnicas de fijación de los tejidos, el anticuerpo marcado con fluoresceína que se emplee, las personas que interpreten la prueba, los grupos de pacientes en que se determinen, etc. Así se ha podido observar que los mejores sustratos son aquellos que presentan células con

alta actividad metabólica (hígado, riñón, epidermis psoriásica), o bien aquellos que tienen células anaplásicas con alto índice mitótico, como en algunas neoplasias o líneas celulares mantenidas en cultivo (19). Es fácil entonces deducir las confusiones que existen al no haber igualdad de circunstancias en los diferentes estudios, por lo que la frecuencia de falsas positivas en individuos normales, en pacientes con enfermedades misceláneas, en familiares de los pacientes con LES o con otras enfermedades autoinmunes, etc., varían ampliamente dependiendo de cada autor (13, 25, 26), llamando la atención una alta frecuencia de AAN detectados en enfermedades reumáticas y entre las no reumáticas principalmente los problemas hepáticos. También se han detectado con relativa frecuencia en pacientes con linfoma y mononucleosis; en otros padecimientos crónicos algunos factores como la edad o la exposición a drogas pueden influir para que se encuentren AAN en un momento dado.

En vista de estas variantes es necesario que en los sitios donde se realiza esta prueba se valore la sensibilidad y especificidad de la misma, así como la frecuencia y patrones de inmunofluorescencia de los AAN para conocer el valor que tiene el estudio en los pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes en cada población en particular (27, 28). Además, en la mayoría de los estudios se han valorado solo en pacientes adultos y es obvio que pueden existir diferencias importantes en pacientes pediátricos. Solamente encontramos un estudio realizado en niños (29).

Al valorar una prueba es necesario conocer varias propiedades de éstas, como son: la sensibilidad, la especificidad, la eficiencia y su valor predictivo. Definiremos estos conceptos.

Cuando se utiliza para el diagnóstico o bien para el escrutinio, la población control ideal es un grupo de personas con enfermedades consideradas en el diagnóstico diferencial. Por lo tanto cuando se utiliza para el diagnóstico la especificidad y el valor predictivo pueden ser menores que lo que se estima cuando el control es una población normal.

Sensibilidad : Es la posibilidad de que el resultado sea positivo en el paciente portador de la enfermedad. A mayor sensibilidad de la prueba mayor será la posibilidad de que se detecte la enfermedad; un resultado negativo excluirá la enfermedad con un alto grado de seguridad. Una prueba con sensibilidad perfecta será positiva en todos aquellos que tienen la enfermedad. La fórmula para definir la sensibilidad es:

$$S = \frac{\text{Verdaderas positivas}}{\text{Verdaderas positivas} + \text{Falsas negativas}} =$$

$$= \frac{\text{Verdaderas positivas}}{\text{Total de pacientes con el padecimiento}}$$

Especificidad : Es la proporción de individuos sin la enfermedad en los que la prueba indica que la enfermedad está ausente. Una prueba con especificidad perfecta será aquella que fuera negativa en todos los que no tienen la enfermedad. La fórmula es:

$$E = \frac{\text{Verdaderas negativas}}{\text{Verdaderas negativas} + \text{Falsas positivas}} =$$

$$= \frac{\text{Verdaderas negativas}}{\text{Total de pacientes sin el padecimiento}}$$

Eficiencia : Es la proporción de los resultados correctos, es decir, los verdaderos positivos y los verdaderos negativos, con relación al total de pruebas realizadas. La fórmula es:

$$E = \frac{\text{Verdaderas positivas} + \text{Verdaderas negativas}}{\text{Total de pruebas realizadas}}$$

Valor predictivo : El valor predictivo de una prueba positiva es la posibilidad de que exista la enfermedad cuando la prueba es positiva (VP +). El valor predictivo de una prueba negativa es la posibilidad de que no exista la enfermedad cuando la prueba es negativa (VP -). De esta forma:

$$VP + = \frac{\text{Verdaderas positivas}}{\text{Total de positivas}}$$

$$VP - = \frac{\text{Verdaderas negativas}}{\text{Total de negativas}}$$

Una prueba de laboratorio buena desde el punto de vista técnico debe ser capaz de dar resultados precisos y reproducibles con un mínimo de interferencia de factores físicos o mecánicos. Desde el punto de vista médico debe brindar nueva información acerca del paciente y NO expresar lo mismo que otras pruebas, pero en diferente forma. Debe tener alta sensibilidad, alta especificidad y buen valor predictivo; debe ser apropiada para el uso que se intenta darle, lo que implica que debe tener muy alta sensibilidad si se trata de una prueba de escrutinio, pero para la confirmación de la enfermedad debe haber una prueba con alta especificidad, aun cuando su sensibilidad no sea alta (30, 31) (Figura 3).

Los factores económicos no pueden dejarse a un lado al valorar una prueba de laboratorio o cuando se debe escoger entre varios métodos. El costo se basa en el precio del instrumental, precio de los reactivos, la complejidad del método y el tiempo requerido por el personal para la elaboración de la misma.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los archivos del servicio de Inmunología y del departamento de Estadística del Instituto Nacional de Pediatría (INP) para detectar a todos aquellos pacientes que en el periodo comprendido entre marzo de 1979 y diciembre de 1982 se hubieran clasificado clínicamente como Lupus eritematoso Sistémico (LES). A los pacientes de este grupo se les denominó "Grupo LES" y para que quedaran definitivamente en este grupo, se analizó el expediente clínico y se incluyeron aquellos que tuvieran cuatro o más de los criterios aceptados por la Asociación Americana de Reumatología (ARA) (16) (Cuadro 9), con excepción del criterio de positividad de los anticuerpos antinucleares, por ser esta prueba el motivo del estudio.

Se revisaron todas las solicitudes para la determinación de AAN que se pidieron al laboratorio de Inmunología en el mismo periodo mencionado, subdividiéndose en dos grupos. Uno de los grupos se denominó "Grupo AAN negativos", en el que se incluyeron aquellos pacientes en los que se hizo la determinación de la prueba por la sospecha clínica de un padecimiento autoinmune de base, en algunos la prueba se repitió en varias ocasiones, resultando persistentemente negativa. El segundo grupo llamado "Grupo AAN positivos", teniendo en común entre ellos la prueba positiva; este grupo se dividió a su vez en dos grandes grupos: "Grupo AAN positivos con LES", que incluye a todos los pacientes que llenaban los criterios para el diagnóstico de LES y en los cuales la determinación de AAN resultó positiva. Y en el "Grupo AAN positivos sin LES" se encuentran los pacientes en los que la prueba fué positiva pero que, una vez revisados los expedientes, no llenaban los criterios para el diagnósti

co de LES. Una vez descartada la posibilidad de LES, se reagruparon de acuerdo con el padecimiento cuyo diagnóstico clínico se estableció previamente en los diferentes servicios del INP. En todos los casos (con las reservas propias de un estudio retrospectivo), la prueba se solicitó con base a la sospecha clínica de un padecimiento inmunológico de fondo.

El "Grupo Control" está formado por 50 pacientes del INP, vistos como externos, en los cuales se descartó clínicamente la posibilidad de LES, así como la presencia de un padecimiento crónico, infeccioso o traumático. A estos pacientes se les solicitó la prueba sin que el personal que realiza la misma tuviera conocimiento de que se trataba de un grupo control.

La determinación de AAN se efectuó mediante la técnica de Inmunofluorescencia:

1. Se toma sangre periférica en un tubo de ensaye sin anticoagulante, se separa el suero por centrifugación y se hace la prueba de inmediato, o se almacena el suero a -20°C para descongelarse previo a la realización de la prueba, colocándolo en baño María a 37°C por quince minutos. Para realizar la prueba, se diluye el suero en relación de 1 : 10 con solución salina amortiguada con fosfatos pH 7.2
2. Substrato. Se sacrifican ratas adultas machos, se retira el hígado y se hacen cortes por congelación. Se seca alrededor del corte y se marca con lápiz de diamante en la laminilla, para su fácil localización.

3. Se colocan las laminillas en la cámara húmeda y se cubre el corte de hígado con el suero problema diluido 1 : 10, incutiéndolo a temperatura ambiente por 30 minutos. Se lavan las laminillas con amortiguador de Coons en baño de agitación lenta, durante 30 minutos.
4. Se secan las laminillas alrededor del corte y se pasan nuevamente a la cámara húmeda.
5. Se cubre el corte con suero antigammaglobulina humana conjugada con fluoresceína y se deja en incubación a temperatura ambiente por 30'.
6. Se lavan las laminillas con amortiguador de Coons, con agitación lenta por 30'.
7. Se seca alrededor del corte y se agrega una gota de glicerina amortiguada con PBS pH 8.0. Se cubre con cubreobjetos y se observa al microscopio de epifluorescencia: Microscopio ZISS con filtros FT 460, LP 470 y FT 510 y LP 520 con objetivo 100/1.25 y oculares XFLW 12.5 X/18.

Se observa colocando siempre un control positivo y uno negativo.

Los sueros problema que den resultados positivos de fluorescencia en los nucleos se clasifican según el patrón de fluorescencia en DIFUSO, MOTEADO, PERIFERICO, HEBRA Y NUCLEOLAR (Figura 2).

Amortiguador de Coons pH 7.2

5.5 dietilbarbiturato de sodio	20.6	g
NaCl	85.0	g
HCl 1 N	80.0	ml
H ₂ O destilada	5.0	ml

Se diluye con agua destilada 1 : 2 antes de usarse.

Amortiguador salina fosfato (PBS) pH 7.2

NaCl	8.5	g
Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O	8.6	g
KH ₂ PO ₄	2.4	g
H ₂ O destilada	a 1.0	l

Amortiguador salina fosfato (PBS) pH 8.0

Na ₂ HPO ₄ 0.1 M	94.5	ml
NaH ₂ PO ₄ 0.1 M	5.5	ml
Solución salina	900.0	ml

RESULTADOS

"GRUPO LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO" (Figura 4)

Formado por los 103 pacientes, 83 del sexo femenino (7) (80.6 %) y 20 del sexo masculino (M) (19.4 %), dando una relación de 4.2 : 1. La edad de los pacientes en el momento de hacer el diagnóstico osciló entre los dos y 17 años, con un promedio de 12.1 años para el sexo femenino y de 11.3 para el masculino. De éstos 101 pacientes tuvieron la prueba positiva y dos de ellos negativa.

"GRUPO ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS" (Figura 5)

Incluye los 343 pacientes con la prueba positiva, 250 (72.9 %) del sexo femenino y 93 (27.1 %) del masculino, con una relación de 2.7 : 1, con rango de edades de dos a 17 años, con promedio de 10 años para el sexo femenino y de 7.6 años para el masculino. Este grupo se dividió en dos:

a. "GRUPO ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS CON LES"

En el que se encuentran los 101 pacientes incluidos en el grupo LES, en los cuales la determinación de AAN fué positiva. El patrón de fluorescencia reportado con más frecuencia fué el difuso, en segundo lugar el difuso-periférico y en tercer lugar el patrón moteado-hebra.

b. "GRUPO ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS SIN LES"

En los 240 pacientes del grupo hubo 167 del sexo femenino y 73 del masculino (69.5 % y 30.5 % respectivamente), con una relación de 2.3 : 1. Se reagruparon de acuerdo con el diagnóstico previamente establecido. De esta manera se obtuvieron los siguientes subgrupos de pacientes:

1. Pacientes con ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL (Figura 6), en total 48, 33 del sexo femenino (68.8 %) y 15 del sexo masculino (31.2 %), cor.

rango de edad en el momento de efectuar el diagnóstico de dos a 17 años, con promedio de 9.18 años para el sexo femenino y de 7.8 años para el masculino. El patrón de fluorescencia de los AAN reportados más frecuentemente fué el difuso y en segundo lugar el difuso-periférico.

2. Pacientes con DERMATOMIOSITIS (Figura 7). Fueron en total 28 pacientes, 19 del sexo femenino (67.9 %) y 9 del sexo masculino (32.1 %), con relación de 2.1 : 1 y rango de edad de cuatro a 15 años, con promedio de 10.2 años para el sexo femenino y de 7.6 para el masculino. El patrón de los AAN más frecuentemente reportado fué el difuso, en segundo lugar el de hebra y en tercero el moteado.

3. Pacientes con ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO (Figura 8), que incluyó las ocho pacientes con este diagnóstico del INP, todas del sexo femenino, con edades de ocho a 16 años y un promedio de 13.3 años. El patrón más frecuente de fluorescencia de los AAN fué el moteado y en segundo lugar el de hebra, con poca diferencia.

4. Pacientes con ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA (ESP) (Figura 9). Con 21 pacientes, 15 del sexo femenino (71.4 %) y seis del sexo masculino (28.6 %), con relación de 2.5 : 1; rango de edad de dos a 16 años, con promedio de 8.9 años para el sexo femenino y de 6.5 años para el masculino. El patrón de AAN más frecuente fué el difuso y en segundo lugar el difuso-periférico.

5. Pacientes con SINDROME DE CREST (Figura 10), que son tres del sexo fe

menino, con rango de edad de 12 a 14 años y promedio de 12.6 años.

El patrón de fluorescencia de los AAN fué el nucleolar.

6. Pacientes con PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (PTI) (Figura 11). Incluye doce pacientes, nueve (75 %) del sexo femenino y tres (25 %) del masculino, con relación de 3 : 1. Las edades variaron entre los cuatro y 13 años, con promedio de 8.1 años para el sexo femenino y de 9.6 años para el masculino. El patrón de fluorescencia más frecuente fué el difuso.

7. Pacientes con INSUFICIENCIA RENAL CRONICA (IRC) (Figura 12). Que fueron un total de 11 pacientes, nueve del sexo femenino (81.8 %) y dos (18.2 %) del masculino, dando una relación de 4.5 : 1 y un rango de edad al momento de establecer el diagnóstico de 9 a 14 años, con promedio de 11.2 años para el sexo femenino y de 14.5 años para el masculino. El patrón de los AAN mas frecuente fué el difuso.

8. Pacientes con SINDROME NEFROTICO (Figura 13). Se incluyen 21 casos, con ocho pacientes del sexo femenino (38.1 %) y 13 del sexo masculino (61.9 %), con rango de edad de dos a 16 años y promedio de 9.9 años para el sexo femenino y de 6.9 años para el sexo masculino. El patrón de AAN más frecuentemente reportado fué el difuso.

Fué el único grupo de pacientes en los que se observó mayor frecuencia en el sexo masculino.

9. Pacientes con GLOMERULONEFRITIS (Figura 14). Consta de 11 pacientes,

seis del sexo femenino (54.5 %) y cinco (45.5 %) del sexo masculino, con relación de 1.2 : 1 y rango de edad de cinco a 13 años, con promedio de 7.5 años para el sexo femenino y de 10.4 años para el masculino. El patrón de AAN más frecuente fué el periférico.

En todos los casos se descartó, con base en los criterios de la ARA, la posibilidad de Lupus Eritematoso Sistémico como un padecimiento de fondo, tanto en el momento de efectuar el diagnóstico como durante el seguimiento en los diferentes servicios del INP. Esto, como ya se mencionó, con las reservas debidas tomando en cuenta que el estudio es retrospectivo.

10. Pacientes EN ESTUDIO (Figura 15). En los cuales no se concluye algún diagnóstico, que generalmente se perdieron en el seguimiento. En todos ellos se había sospechado un padecimiento de fondo inmunológico y fué este el motivo de la solicitud de determinación de AAN. Son en total 18 pacientes, 13 del sexo femenino (72.3 %) y cinco del sexo masculino (27.7 %), con relación de 2.6 : 1 y rango de edad de tres a 17 años y promedio de edad para el sexo femenino de 11.2 años y de 5.4 para el masculino.

11. Pacientes con VARIOS PADECIMIENTOS (Figura 16) a los que se le solicitó la prueba resultando positiva, que incluyen 59 pacientes con: Vasculitis (2 F, 1 M), Neuritis Óptica (1 F), Ataxia telangiectasia (1 F, 1 M), Neumopatía crónica (4 F, 1M), Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica (2 F), Hipertiroidismo (3 F, 1 M), Síndrome de Alport (1 F, 1 M), Miastenia (2 F), Crisis convulsivas (2 F), Tuberculo-

sis (2 F, 1 M), Anemia hemolítica autoinmune (2 F, 3 M), Anemia aplásica (1 F, 1 M), Poliarteritis (2 F), Deficiencia de IgG e IgE (1 F), Eritema nodoso (1 F), Hepatitis crónica (2 F, 1 M), Lupus secundario a medicamentos (1 F), Hipertensión porta (1 F), Hipertensión arterial de etiología en estudio (1 F), Arteritis de Takayasu (1 F), Enfermedad de Gaucher (1 M), Síndrome de Guillén-Barré (1 F), Enfermedad por complejos inmunes (1 F). Son en total 44 del sexo femenino (74.6 %) y 15 del masculino (25.4 %), con relación de 2.9 : 1. El rango de edad es de dos a 17 años y promedio de 10 años para el sexo femenino y de 7.6 para el masculino.

En todos los pacientes la determinación de los AAN se hizo al inicio del estudio en base a la sospecha clínica de un padecimiento autoinmune. En todos los casos se descartó también la posibilidad de Lupus Eritematoso Sistémico.

"GRUPO ANTICUERPOS ANTINUCLEARES NEGATIVOS"

Se incluyen 1,227 pacientes, dos de ellos con LES y el resto con otros padecimientos.

"GRUPO CONTROL"

Cincuenta pacientes, 22 (44 %) del sexo femenino y 28 (56 %) del masculino, con rango de edad de dos a 17 años. La prueba resultó positiva en un paciente (2 %), siendo reportada como débil y sin patrón específico de fluorescencia.

Con estos grupos de pacientes y de acuerdo con las fórmulas ya enunciadas se hicieron los cálculos de la Sensibilidad, Especificidad, Eficiencia y Valor predictivo, tanto positivo como negativo, para determinación de anticuerpos antinucleares:

$$\begin{aligned} \text{Sensibilidad} &= \frac{\text{Verdaderas positivas}}{\text{Verdaderas positivas} + \text{Falsas negativas}} \\ &= \frac{101}{101 + 2} = 0.98 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Especificidad} &= \frac{\text{Verdaderas negativas}}{\text{Verdaderas negativas} + \text{Falsas positivas}} \\ &= \frac{1227}{1227 + 240} = 0.84 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Eficiencia} &= \frac{\text{Verdaderas positivas} + \text{Verdaderas negativas}}{\text{Total de pruebas realizadas}} = \\ &= \frac{101 + 1227}{1567} = 0.85 \end{aligned}$$

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{\text{Verdaderas positivas}}{\text{Total de positivas}} = \frac{101}{343} = 0.29$$

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{\text{Verdaderas negativas}}{\text{Total de negativas}} = \frac{1227}{1229} = 0.99$$

CONCLUSIONES Y

DISCUSION

Como se planteó en la introducción, la importancia de realizar este estudio residía en la confusión que existe al analizar la literatura respecto al valor que puede dar el médico a la determinación de anticuerpos antinucleares en el estudio de un paciente en el cual se sospecha la presencia de Lupus Eritematoso Sistémico.

Como se puede observar de los resultados obtenidos, la prueba de anticuerpos antinucleares que se realiza en el INP es una prueba con alta sensibilidad (98 %), lo cual implica que si se realiza como una prueba de escrutinio en pacientes en los cuales se sospecha la existencia de un problema autoinmune, permitirá retener prácticamente a todos los casos de LES. Por otra parte se observó el que su valor predictivo cuando la prueba es negativa es muy alto, -- ello implica que cuando tenemos un resultado negativo, tendremos una seguridad de un 99 % de que el padecimiento no es un LES.

La especificidad es menor que la sensibilidad (84 %), aun cuando en nuestro caso fué superior a la literatura (que señala un 81 %). Esta diferencia probablemente se debe al rango de edad --de 2 a 17 años-- en que se estudiaron nuestros casos, ya que los datos encontrados en la literatura corresponden a --pacientes adultos. Esta especificidad del 84 % implica que un 16 % de pacientes dan la prueba positiva sin padecer LES, lo cual en la inmensa mayoría tuvieron otros padecimientos autoinmunes. Debe recordarse que los grupos en que realizamos el estudio estuvieron formados por pacientes en quienes se sospechaba la existencia de LES u otra enfermedad autoinmune. El utilizar este control disminuye tanto la sensibilidad como la especificidad de la prueba, pues es conocido que no es una prueba patognomónica. Así cuando se ha hecho la prueba en perso-

nas sanas, el porcentaje de positividad ha variado ampliamente, desde un 0 al 88 % (7,8) (cuadro 6), lo cual puede depender de las técnicas y substratos que se utilicen. Con este antecedente, comparamos el grupo LES con una población normal y observamos que, efectivamente, aumenta la especificidad en forma franca: 90 %. Sin embargo pensamos que ésta es una forma inadecuada de valorar la prueba porque su utilidad será precisamente en el estudio de pacientes con problemas autoinmunes. En nuestro caso es una prueba con amplio margen de seguridad por no dar resultados falsos positivos, siendo notable la diferencia del porcentaje reportado en otras poblaciones, ya que de haberse obtenido resultados con alto porcentaje de positividad en individuos normales disminuiría francamente la utilidad de la prueba (13).

En este estudio el tipo de pacientes sin LES que dan la prueba positiva es acorde con el grupo de pacientes reportados en la literatura (10,24,25,26, 29).

El tener un concepto claro sobre la sensibilidad y especificidad de la prueba nos permitirá tener una mejor valoración del dato que obtenemos de un paciente en el cual ésta se encuentra positiva y así valorar la necesidad de recurrir a otros estudios de laboratorio que tengan mayor especificidad, a reserva de hacer estudios semejantes a éste para cada prueba.

Por el contrario, en un paciente en el cual exista la sospecha clínica de LES pero que dé un resultado negativo, se podrá eliminar esta positividad en prácticamente todos los casos. Sin embargo, deberá recordarse que por diferentes razones (6,7) (la utilización de diferentes substratos, el que los anti-

cuerpos se encuentren en forma de complejos y deban disociarse para demostrarlos, ya sea que se encuentren unidos a los tejidos o circulantes o bien que se trate en realidad de "subgrupos" de LES) hay casos de pacientes con LES que pueden cursar con la prueba negativa y en ellos se ha reportado una mayor frecuencia de manifestaciones cutáneas, así como la presencia de algunos anticuerpos específicos con mayor frecuencia como son el anti-Ro y el anti-Sa, así como aparentemente un mejor pronóstico.

El bajo porcentaje de estos pacientes con la prueba negativa en nuestro grupo de pacientes con LES bien puede deberse a una mejor realización de la misma. Al analizar la evolución clínica de las dos pacientes con LES y AAN negativos no encontramos características especiales que las diferenciaran del grupo con LES y AAN positivos, salvo el que la nefropatía en ambas estaba ya bien establecida y fué de hecho uno de los síntomas principales al momento de efectuar el diagnóstico. Ninguna de ellas tenía un cuadro nefrótico por lo que no puede arguirse el que la pérdida de proteínas por la orina haya contribuido a que no se pudieran detectar estos anticuerpos en suero.

No se observó una tendencia franca que relacione el patrón de inmunofluorescencia de los anticuerpos antinucleares con la evolución clínica, pronóstico, etc., a excepción de la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo en la que predominó el patrón moteado y el nucleolar en el Síndrome de CREST; no obstante el número de pacientes es insuficiente para hacer conclusiones al respecto.

Como puede observarse en las figuras de los grupos con AAN positivos y en el grupo de pacientes con LES (figuras 4 y 5), hay un franco predominio del

sexo femenino, así como de la edad escolar y adolescencia. Este hecho es muy evidente en el grupo LES, donde la relación del sexo femenino al masculino es de 4 : 1, sin embargo es menor a la de otras series que han reportado predominio del sexo femenino con relación hasta de 12 : 1, aunque semejante a otras hechas en edad pediátrica. Este hecho se repite en todos los otros grupos de pacientes, a excepción de los pacientes con síndrome nefrótico en los que hay una inversión de la relación (1,6 : 1) a favor del sexo masculino.

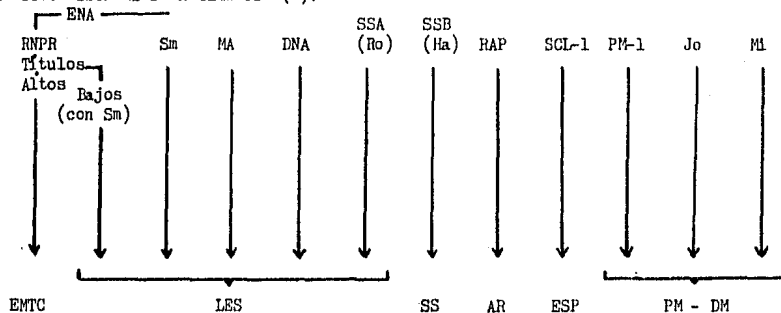
También se observa que los pacientes preescolares, sin llegar a ser la mayoría, son un grupo importante sobre todo en los casos de Esclerosis Sistémica Progresiva, Artritis Reumatoide Juvenil, Dermatomiositis y Síndrome Nefrótico.

En la literatura se ha discutido el porque del predominio del sexo femenino y se ha atribuido el fenómeno a las hormonas femeninas que actúan sobre el mecanismo de regulación de la respuesta inmune (32,33,34,35). El hecho bien conocido de que una población como la nuestra en que por motivos culturales los padres preseten mayor atención a los problemas de salud de los niños del sexo masculino (36), lo cual se refleja en los hospitales pediátricos donde los internamientos y atención sean a un número proporcionalmente mayor de varones. Este hecho puede dar un resultado falso y paradójico de una mayor incidencia en el sexo masculino. Por ello el que la mayoría de los grupos predomine el sexo femenino resalta más la mayor incidencia del padecimiento en dicho sexo.

Finalmente podemos recomendar la prueba de búsqueda de anticuerpos antinucleares en las condiciones en que se realizan en el laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría por la excelente correlación clínica, alta sensibilidad y especificidad, así como bajo costo y reproducibilidad.

CUADROS Y FIGURAS

Cuadro 1. VARIOS ANTIGENOS NUCLEARES PARA LOS QUE SE ENCUENTRAN ANTICUERPOS CIRCULANTES EN LOS PADECIMIENTOS REUMATICOS. LAS FLECHAS SEÑALAN LOS PADECIMIENTOS EN LOS QUE SE ENCUENTRAN CON MAYOR FRECUENCIA ESTOS SISTEMAS DE ANTIGENOS (1).



ENa	Ag extraíble del núcleo	Jo y MI	Provisional. Asociado con PM, DM y LES
RNP	Ribonucleoproteína	EMTC	Enfermedad mixta del tejido conectivo
Sm	Antígeno Sm	LES	Lupus eritematoso sistémico
MA	Nombre provisional	SS	Síndrome de Sjogren
DNA	Acido desoxiribonucleico	AR	Artritis Reumatoide
SSA-SSB	Antígenos originalmente descritos en SS	ESP	Esclerosis sistémica progresiva
RAP	Precipitinas de AR	PM	Polimiositis
SCL-1	Encontrados en ESP	DM	Dermatomiositis
PM-1	Provisional. Asociado con PM		

Cuadro 2

PREVALENCIA Y TITULOS DE AAN EN DIFERENTES PADECIMIENTOS

<u>PADECIMIENTO</u>	<u>PACIENTES</u> <u>% POSITIVIDAD</u>	<u>TITULOS</u>
LES activo	98 - 100	Altos (1 : 200)
en remisión	90	Moderadamente altos (1 : 100)
LE DISCOIDE	40	Moderadamente bajos (1 : 20-100)
ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	70	Moderadamente altos
ARTRITIS REUMATOIDE	40	Moderadamente bajos
ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL	45	Moderadamente bajos
SINDROME DE SJOCHEN	60	Moderadamente altos
E. M. T. C.	100	Moderadamente altos
POLIARTERITIS	17	Bajos
POLIMIOSITIS	32	Bajos

Cuadro 3

RELACION DEL PATRON DE FLUORESCENCIA NUCLEAR CON EL GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA (4).

<u>PATRON</u>	n	ACTIVIDAD CLINICA	
		DE 0 - 1+	DE 2 - 3+
PERIFERICO	39	8 = 21 %	31 = 79 %
DIFUSO	59	37 = 63 %	22 = 37 %

Cuadro 4

HALLAZGOS CLINICOS EN 66 PACIENTES CON LES Y ANTICUERPOS ANTINUCLEARES NEGATIVOS. COMPARACION CON PACIENTES CON LES Y ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS (8).

<u>DATOS CLINICOS</u>	<u>AAN (-)</u> n = 66	<u>AAN (+)</u> n = 107
Eritema malar	60 (91 %)	65 (61 %)
Lesiones discoides	12 (18 %)	11 (10 %)
Fotcsensibilidad	52 (79 %)	21 (20 %)
Fenómeno de Raynaud	11 (17 %)	31 (29 %)
Poliarteritis	22 (33 %)	87 (81 %)
Serositis	12 (18 %)	53 (50 %)
Citopenia*	17 (26 %)	75 (70 %)
Neurosiquiátricos	6 (10 %)	16 (15 %)
Lesión renal **	8 (12 %)	45 (42 %)

* Leucopenia, Anemia, Trombocitopenia

** Proteinuria mayor de 500 mg/ 24 horas y/o sedimento urinario activo y/o alteración en la depuración de creatinina.

Cuadro 5

FRECUENCIA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES NEGATIVOS EN UNA POBLACION DE PACIENTES CON LES QUE LLENAN LOS CRITERIOS DE LA ARA (?).

<u>AUTOR</u>	<u>NO. DE PACIENTES</u>	<u>% AAN POSITIVOS</u>
Estes	150	13
Fries	112	2
Lee	110	11
DeFreitas	103	36
Donadio	28	22
Gladman	153	10
Rothschild	52	19

Cuadro 6

PORCENTAJE DE UNA PRUEBA POSITIVA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN
DIFERENTES POBLACIONES (13).

<u>AUTOR</u>	<u>POBLACION</u>	<u>% AAN (+)</u>
Pollak	- Personal de hospital, estudiantes de medicina y donadores de sangre	0
	- Pacientes con enfermedades misceláneas	0
	- Pacientes con enfermedades de la colágena, no LES	24
	- Familiares de pacientes con LES	33
Burnham	- Donadores de sangre	3.2
	- Pacientes con enfermedades misceláneas	6
	- Pacientes con dermatitis misceláneas	6
Alexander	- Pacientes hospitalizados, excluyendo enfermedades reumatológicas	17
	- Pacientes con enfermedades artríticas, excluyendo los casos de LES y Artritis Reumatoide	14
Castanedo	- Donadores de sangre	88

Cuadro 7

VALOR PREDICTIVO DE UNA PRUEBA POSITIVA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES
EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN DIFERENTES POBLACIONES (13).

<u>POBLACION</u>	<u>PREVALENCIA</u> * n	<u>VALOR PREDICTIVO</u> %
Mujeres y hombres	50	1
Mujeres entre 15 y 64 años	140	1
Mujeres negras entre 15 y 64 años	400	5
Pacientes de un reumatólogo sin afiliación académica	1,200	14
Pacientes de un reumatólogo con afiliación académica	2,880	30
Pacientes de un reumatólogo académico de tiempo completo	10, 080	61
Pacientes de un internista general	100	1

* Todos los valores de prevalencia son para una población de 100, 000 personas.

Cuadro 8

CRITERIOS PRELIMINARES PARA LA CLASIFICACION DEL LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO (15)

Los criterios propuestos están basados en 14 manifestaciones que incluyen 21 puntos. Con el propósito de clasificar pacientes en pruebas clínicas, estudios de población u otros estudios similares; una persona deberá ser informada de que tiene LES si tiene cuatro o más de las siguientes 14 manifestaciones, seriada o simultáneamente, durante cualquier intervalo de observación.

1. Eritema facial (en alas de mariposa); eritema difuso, plano o elevado, sobre las eminencias malares y/o puente nasal; puede ser unilateral.
2. Lupus discoide: Pequeñas áreas eritematosas, elevadas, bien delimitadas, con adherencias queratóticas y oclusión follicular; puede haber cicatrización atrófica en las lesiones más antiguas; pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo.
3. Fenómeno de Raynaud: Requiere de una reacción de color de las dos fases, bien sea referido por el paciente u observado por el médico.
4. Alopecia: Pérdida rápida de gran cantidad de cabello, referido por el paciente u observado por el médico.
5. Fotosensibilidad: Reacción cutánea exagerada a la exposición al sol, referida por el paciente u observada por el médico.
6. Ulceración oral o nasofaríngea.
7. Artritis sin deformidad: Alteración de una o más articulaciones periféricas, con cualquiera de lo siguiente, en ausencia de deformidad: a. dolor a la movilización; b. hipersensibilidad; c. derrame o edema de los tejidos periarticulares. (Las articulaciones periféricas se consideran las de los pies, tobillos, caderas, rodillas, hombros, codos, muñecas, metacarpo-falángicas distales y articulación temporomandibular).
8. Células LE: Dos o mas células LE clásicas vistas en una o más ocasiones o una célula vista dos o mas ocasiones, utilizando un método aceptado.
9. Prueba para sífilis falsa positiva en forma repetida por cuando menos seis meses, confirmada la negatividad mediante inmovilización de T. pallidum.
10. Proteinuria masiva: Mayor de 3.5 g/ día.
11. Cilindros celulares: Pudiendo ser de glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.

12. Uno o ambos de lo siguiente:
- Pleuritis. Historia convincente de dolor pleurítico; frote pleural escuchado por el médico; o evidencia radiológica de engrosamiento pleurítico y derrame.
 - Pericarditis. Documentada por ECG o frote pericárdico.
13. Uno o ambos de los siguientes:
- Sícosis
 - Convulsiones. Referidas por el paciente u observadas por el médico, sin la presencia de uremia o medicamentos posiblemente causales.
14. Uno o mas de los siguientes:
- Anemia hemolítica
 - Leucopenia: menor de $4,000/mm^3$ en dos o más determinaciones
 - Trombocitopenia: menor de $100,000/mm^3$

Cuadro 9

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
DE LA ASOCIACION AMERICANA DE REUMATOLOGIA (16)

Se describen 11 criterios. Para la identificación de pacientes en los estudios clínicos; se efectuará el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico ante la presencia de cuatro o más de ellos, en forma seriada o simultáneamente, durante cualquier intervalo de observación.

<u>CRITERIO</u>	<u>DEFINICION</u>
1. Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias nasolabiales, tendiendo a alcanzar las líneas nasolabiales.
2. Eritema discoide	Áreas eritematosas elevadas, con adherencias queratóticas y obstrucción folicular. Puede haber cicatrización atrófica en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad	Eritema secundario a la exposición a los rayos solares en forma exagerada. Referido en el interrogatorio u observado en la exploración física.
4. Úlceras orales	Úlceras en la mucosa oral o nasofaríngea, generalmente indoloras, observadas por el médico.
5. Artritis	Artritis no erosiva que involucra dos o más articulaciones, caracterizada por hipersensibilidad, edema o derrame.
6. Serositis	a. Pleuritis. Historia convincente de dolor pleural o -- frote escuchado por el médico o derrame pleural evidente, y/o b. Pericarditis. Documentada por ECG, frote o evidencia de derrame pericárdico
7. Alteración renal	a. Proteinuria persistente mayor de 0.5 g/ día o mayor de 3 cruces si no se hizo cuantificación, y/o b. Cilindros celulares. Pueden ser eritrocitos, de hemoglobina, de granulocitos; tubulares o mixtos.

8. Alteración neurológica
- a. Convulsiones que se presentan sin alteraciones metabólicas o uso de medicamentos que puedan causarlas, ej. uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico, y/o
9. Alteraciones hematológicas
- a. Anemia hemolítica, con reticulocitosis, y/o
- b. Leucopenia menor de $1,500/\text{mm}^3$ en dos o más determinaciones, y/o
- c. Linfopenia menor de $1,500/\text{mm}^3$ en dos o más determinaciones, y/o
- d. Trombocitopenia, menor de $100,000/\text{mm}^3$, sin el uso de medicamentos que pudieran causarlas.
10. Alteraciones inmunológicas
- a. Células LE positivas, y/o
- b. Anticuerpos anti-Sm positivos, y/o
- c. Pruebas serológicas falsas positivas para la sífilis por cuando menos 6 meses, confirmadas como negativas por la prueba de inmovilización de T, pallidum o de anticuerpos contra el treponema por inmunofluorescencia (IF).
11. Anticuerpos antinucleares
- Titulaciones anormales de anticuerpos antinucleares por IF o una prueba equivalente en cualquier momento de la evolución; siempre y cuando no exista el antecedente de medicamentos conocidos por causar un síndrome de "lupus inducido por drogas".

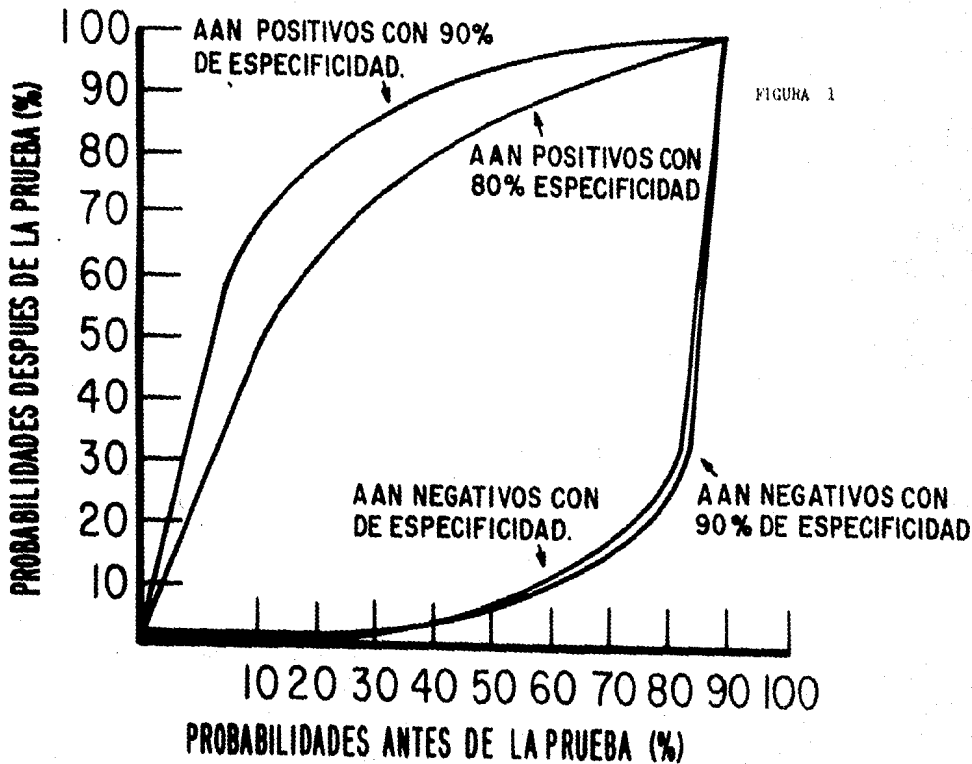


FIGURA 1

Figura 2

PATRONES DE FLUORESCENCIA DE LOS
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES
(24)

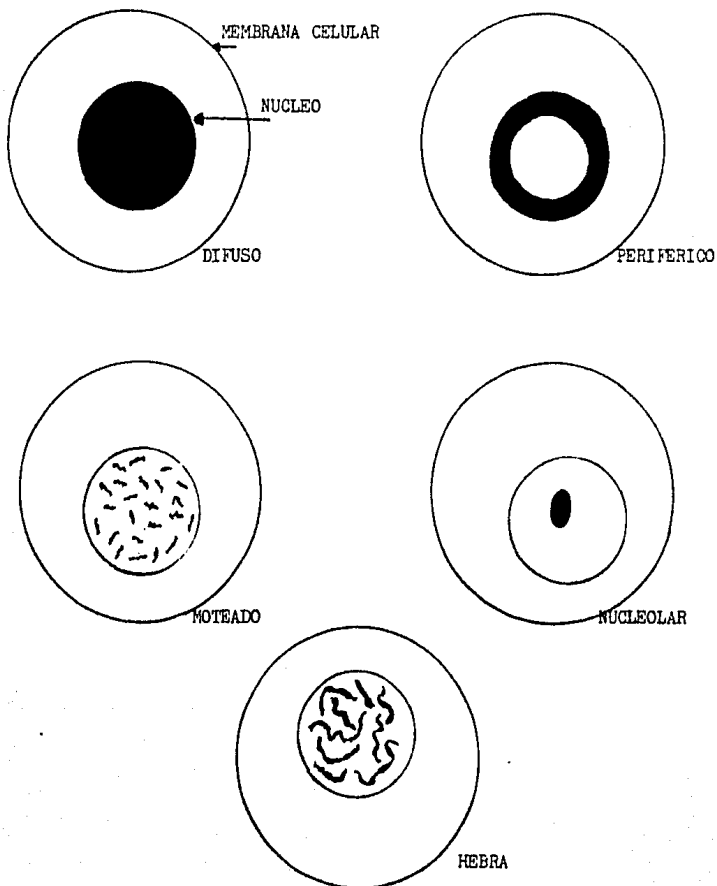


Figura 3

Resultados esperados en la salud y enfermedad para pruebas de laboratorio ideales y típicas y para pruebas con alta sensibilidad (pruebas de escrutinio) o alta especificidad (pruebas confirmatorias). - indica que la prueba es negativa, + indica que es positiva (30).

<u>TIPO DE PRUEBA</u>	<u>SALUD</u>	<u>ENFERMEDAD</u>
DE ESCRUTINIO	- - - +	+ + + +
CONFIRMATORIA	- - - -	- + + +
TIPICA	- - - - + +	- - + + +
IDEAL	- - - -	+ + + +

Figura 4
GRUPO LES

n=103

♀ 83
♂ 20

RELACION

♀:♂ 4.2:1

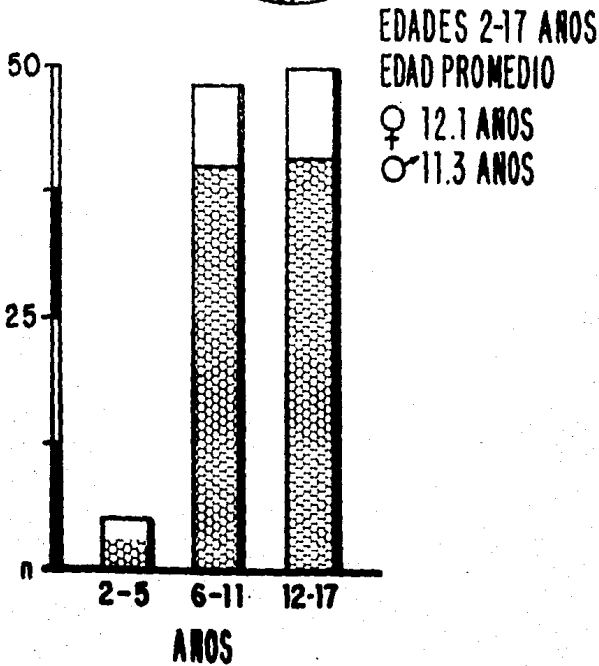
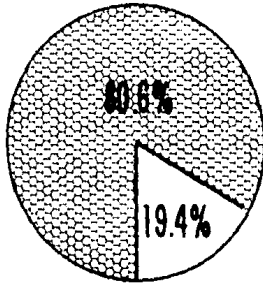


Figura 5
GRUPO ANA (+)

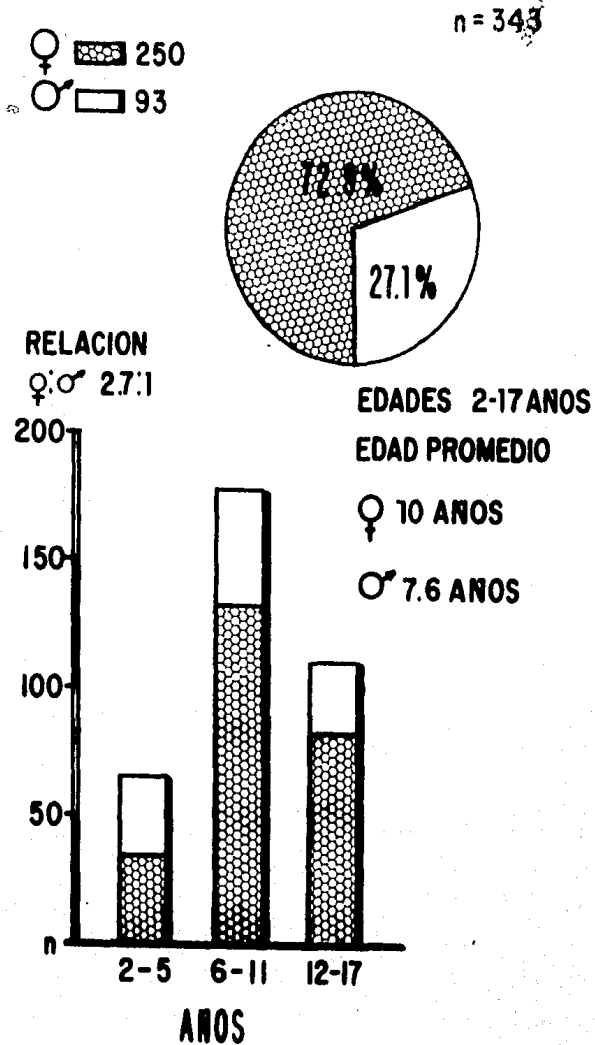
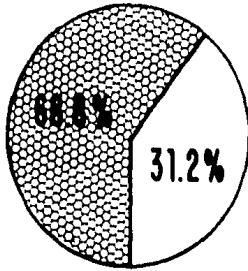


Figura 6

PACIENTES CON A.R.J.

♀ 33
♂ 15

n=48



RELACION

♀ : ♂ 2.2:1

EDADES 2-17 ANOS

EDAD PROMEDIO

♀ 9.18 ANOS

♂ 7.8

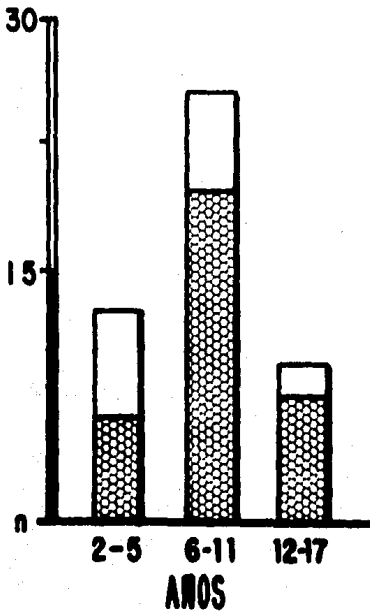
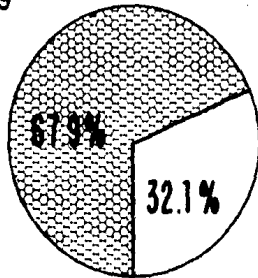


Figura 7
PACIENTES CON D.M.

♀ 19
 ♂ 9

n = 28



RELACION
 ♀ : ♂ 2.1:1

EDADES 4-15 ANOS

EDAD PROMEDIO

♀ 10.2 ANOS

♂ 7.6 ANOS

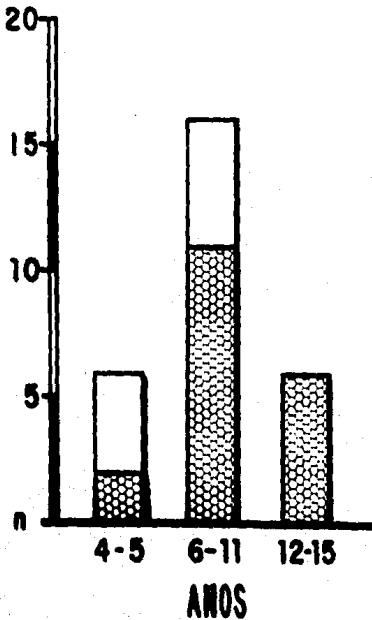
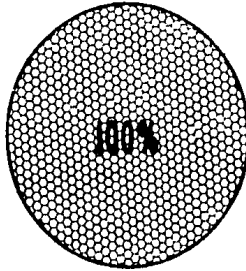


Figura 8
PACIENTES CON E.M.T.C.



n=8



EADAES 8-16 ANOS

EDAD PROMEDIO 13.3 ANOS

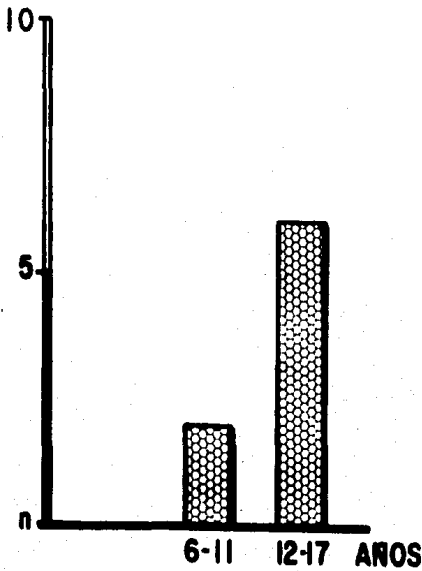


Figura 9
PACIENTES CON E.S.P.

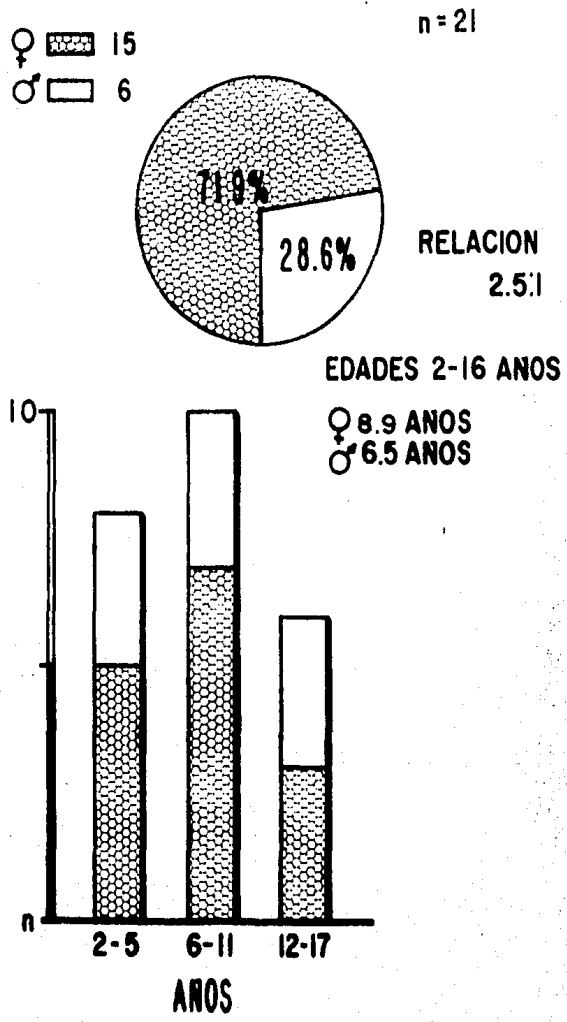
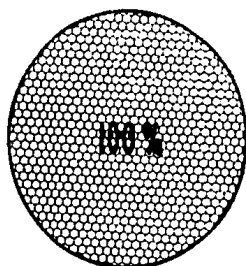


Figura 10⁴⁷
PACIENTES CON S. CREST

♀ 3

n = 3

♂



EDADES 12-14
EDAD PROMEDIO
12.6 AÑOS

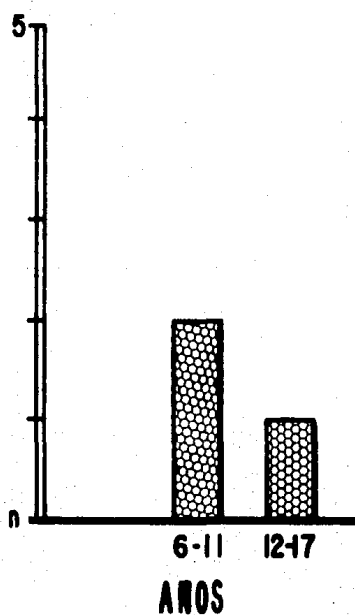
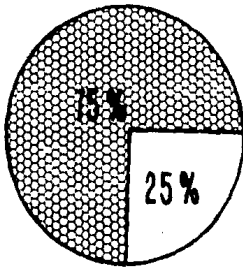


Figura 11
PACIENTES CON P.T.I.



n=12



RELACION

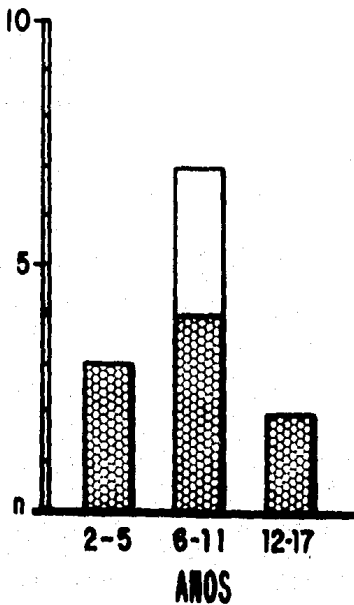
♀:♂ 3:1

EDADES 4-13 AÑOS

EDAD PROMEDIO

♀ 8.1 AÑOS

♂ 9.6 AÑOS

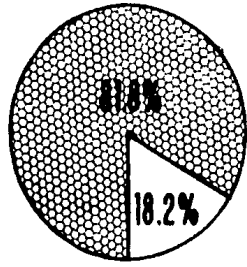


ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura 12
PACIENTES CON I.R.C.

♀ 9
♂ 2

n = 11



RELACION

♀ : ♂ 4.5 : 1

EDADES 9-14 ANOS

EDAD PROMEDIO

♀ 11.2 ANOS

♂ 14.5 ANOS

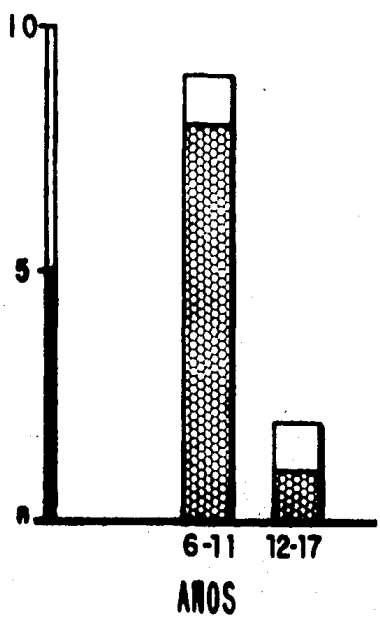
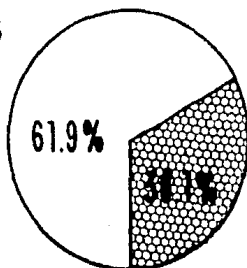


Figura 13
PACIENTES CON S.N.

♀ 8

♂ 13

n = 21



RELACION

♀ : ♂ 1:1.6

EADES 2.16 ANOS

PROMEDIO DE EDAD

♀ 9.9

♂ 6.9

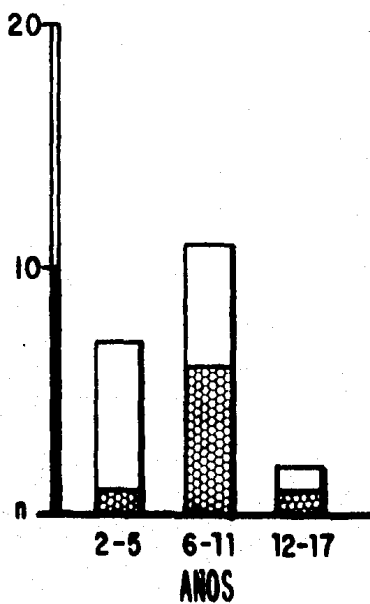
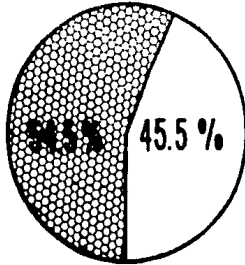


Figura 14
PACIENTES CON G.M.N.



n = 11



RELACION

♀:♂ 1.2:1

EDADES 5-13 AÑOS

EDAD PROMEDIO

♀ 7.5 AÑOS

♂ 10.4 AÑOS

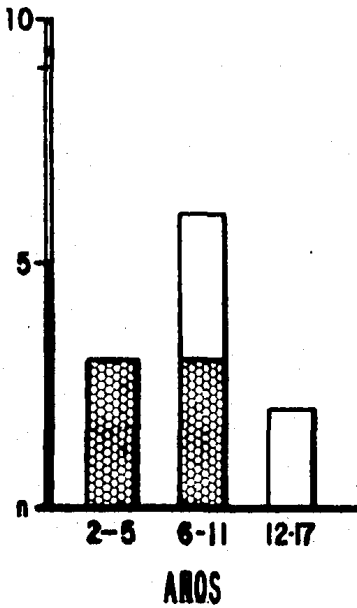


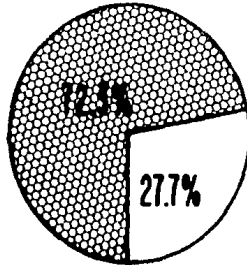
Figura 15
PACIENTES EN ESTUDIO

♀ 13
♂ 5

n = 18

RELACION

♀ ♂ 2.6:1



EDADES 3-17 AÑOS

EDAD PROMEDIO ♀ 11.2 AÑOS

♂ 5.4 AÑOS

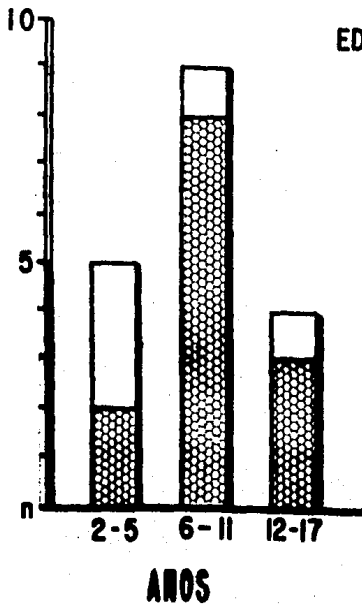


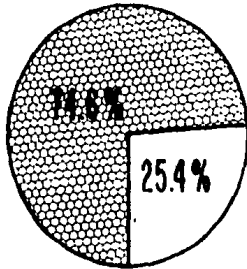
Figura 16

VARIOS PADECIMIENTOS

♀ 44

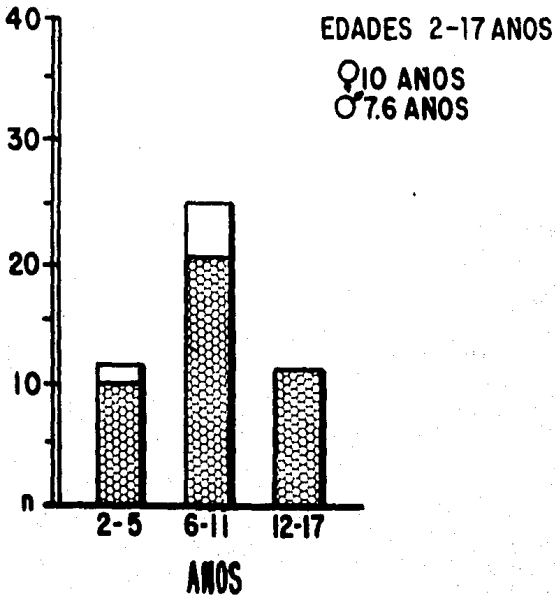
♂ 15

n = 59



RELACION

2.9:1



BIBLIOGRAFIA

1. Sharp, G.C., and Anderson, P.C.: Current concepts in the classification of connective tissue diseases. J AM ACADEM DERMATOL 2(4): 269-279, 1980.
2. Williams, R.C.: Antibodies in systemic lupus-diversity finally simplified. J LAB CLIN MED 100(2):161-164, 1982.
3. Lehman, T.J.A., Hanson, V., Singesen, B.H., et al: The role of antibodies directed against double-stranded DNA in the manifestations of systemic lupus erythematosus in childhood. J PEDIATR 96(4):657-661, 1980.
4. González, E.N., and Rothfield, N.F.: Immunoglobulin class and pattern of nuclear fluorescence in Systemic Lupus Erythematosus. N ENGL J MED 274(24):1333-1338, 1966.
5. Leon, S.A., Green, A., George, E.E., et al: Avidity of antibodies in SLE. Relation to severity of renal involvement. ARTHRITIS RHEUM 20(1):23-29, 1977.
6. Fessel, W.J.: ANA-Negative Systemic Lupus Erythematosus. AM J MED 64: 80-86, 1978.
7. Rothschild, B.M., Verrier-Jones, J., et al: Relationship of clinical findings in Systemic Lupus Erythematosus to seroreactivity. ARTHRITIS RHEUM 26(1):45-51, 1983.

8. Maddison, P.J., Provost, T.T., and Reichlin, M.: Findings in Patients -- with "ANA-Negative" Systemic Lupus Erythematosus. *MEDICINE* 60(2):87-94, 1981.
9. Ballou, S.P., Khan, M.A., and Kushner, I.: Clinical features of Systemic Lupus Erythematosus. Differences related to race and age of onset. *ARTHRITIS RHEUM* 25(1):55-60, 1982.
10. Coleman, W.P., Darbes, V.J., Jolly, H.W., and Nesbitt, L.T.: Collagen -- disease in children. A review of 71 cases. *JAMA* 237(11):1095-1100, 1977.
11. Oetgen, W.J., Boice, J.A., and Lawless, O.J.: Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents. *PEDIATRICS* 67(3):333-337, 1981.
12. Dabich, L., Sullivan, D.B., and Cassidy, J.T.: Scleroderma in the child. *J PEDIATR* 85(6):770-775, 1974.
13. Richardson, B., and Epstein, W.V.: Utility of the fluorescent antinuclear antibody test in a single patient. *ANN INTERN MED* 95:333-338, 1981.
14. Fessel, W.J.: Systemic Lupus Erythematosus in the Community. *ARCH INTERN MED* 134:1027-1035, 1974.
15. Cohen, A.S., Reynolds, W.E., Franklin, E.C., and cols: Preliminary criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *BULL RHEUM - DIS* 21:643-648, 1971.

16. Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F., et al: The 1982 revised criteria for the classification of Systemic lupus erythematosus. ARTHRITIS RHEUM 25: 1271-1277, 1982.
17. Masi, A.T., Rodnan, G.P., Medsger, T.A., et al: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). BULL RHEUM DIS 31:1-6, 1981.
18. Hargraves, M.M., Richmond, H., and Morton, R.: Presentation of two bone marrow elements: the "tart" cell and "LE" cell. PROC MAYO CLIN 23:25, 1948.
19. Tosca, A., Hatzis, J., Hadas, A., and Varelsidis, A.: Evaluation of various antigenic substrates for the detection of antinuclear antibodies. DERMATOLOGICA 163:401-407, 1981.
20. Dormont, D.: Les anticorps antinucléaires: aide au diagnostic, perspectives. MEDICINE ET ARMÉES 6:561-565, 1978.
21. Webb, J.: Clinical-Laboratory aspects of Anti-nuclear and anti-native DNA antibodies tests. AUST N Z J MED 8:61-67, 1978.
22. Deegan, M.J., Walker, S.E., and Lovell, S.E.: Antibodies to double-stranded DNA. AM J CLIN PATHOL 69:599-604, 1978.
23. Lasser, A.: Serum antibodies in Connective Tissue Diseases. HUM PATHOL

12:1-4, 1981.

24. Bloch, K., and Salvaggio, J.E.: Use and interpretation of diagnostic Immunologic laboratory tests. JAMA 248(20):2734-2758, 1982.
25. Notman, D.D., Kurata, N., and Tan, E.M.: Profiles of Antinuclear Antibodies in Systemic Rheumatic Diseases. ANN INTERN MED 83(4):464-468, 1975.
26. Bartholomew, B.A.: Antinuclear Antibody Tests as a clinically selected screening procedure. AM J CLIN PATHOL 61:495-499, 1974.
27. Singsen, B.H., Bernstein, B.H., Kornreich, H.K., et al: Mixed connective tissue disease in childhood. A clinical and serologic survey. J PEDIATR 90(6):893-900, 1977.
28. Chudwin, D.S., Daniels, T.E., Wara, D.W., et al: Spectrum of Sjogren Syndrome in children. J PEDIATR 98(2):213-217, 1981.
29. Chudwin, D.S., Amman, A.J., et al: Significance of positive antinuclear antibody test in a Pediatric Population. AM J DIS CHILD 137:1103-1106, 1983.
30. Gottfried, E.L., Wagar, E.A.: Laboratory Testing: A practical guide. DISEASE-A-MONTH. Year book Medical Publishers, Inc., 1983.
31. Sacks, H.S., Chalmers, T.C. and Smith, H.: Sensivity and Specificity of

Clinical trials. ARCH INTERN MED 143:753-755, 1983.

32. Penhale, W.J., Ansar Ahmed, S.: The effect of gonadectomy on the sex-related expression of autoimmune thyroiditis in thymectomized and irradiated rats. AM J REPROD IMMUNOL 1:326-329, 1981.
33. Alquist, J.: Endocrine influences on lymphatic organs, immune responses, inflammation and autoimmunity. ACTA ENDOCRINOL (Suppl) 206:1-8, 1976.
34. Kohler, P.F., and Vaughan, J.: The autoimmune diseases. JAMA 248(20):2646-2657, 1982.
35. Fluk, J.N., and Beall, G.N.: Immunologic aspects of endocrine diseases. JAMA 248(20):2696-2700, 1982.
36. Ramos-Calván, R., Mariscal, A.C., Pérez-Ortiz, B., y Vlniegra, C.A.: Mortalidad comparada entre ambos sexos como índice de los patrones culturales. BOL MED HOSP INF MEX 25:909-915, 1968.